

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 328**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)
G06T 7/00 (2007.01)
G06T 7/73 (2007.01)
H04N 23/11 (2013.01)
H04N 23/67 (2013.01)
H04N 23/70 (2013.01)
A61B 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2012** **E 18191782 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2024** **EP 3466335**

54 Título: **Método de enfoque automático de imagenología por fluorescencia**

30 Prioridad:

21.12.2011 US 201161578441 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
11.11.2024

73 Titular/es:

SHACHAF, CATHERINE, M. (50.0%)
23513 Skyview Terrace
Los Gatos, California 95033, US y
SHACHAF, AMIT (50.0%)

72 Inventor/es:

SHACHAF, CATHERINE, M. y
SHACHAF, AMIT

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 986 328 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de enfoque automático de imagenología por fluorescencia

5 Campo de la invención

El campo de esta invención son dispositivos y métodos de diagnóstico médico. Más específicamente, imagenología, análisis y diagnóstico de lesiones que alinean las superficies de los tejidos, tales como cánceres de la piel, boca, colon, sistema digestivo, cuello uterino, vejiga, pulmón, *etc.*

10 Antecedentes

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo y representó 7,6 millones de muertes (aproximadamente el 13 % de todas las muertes) en 2008. El melanoma es un ejemplo de cáncer que afecta a la superficie del tejido de la piel y se utiliza como ejemplo en el presente documento. Aproximadamente el 10 % de todas las personas con melanoma tienen antecedentes familiares de melanoma. Uno tiene mayor riesgo de desarrollar melanoma si hay antecedentes familiares de melanoma en uno o más de sus parientes de primer grado (progenitor, hermano o hermana, o hijo).

El melanoma es actualmente el sexto cáncer más común entre los hombres estadounidenses y el séptimo más común entre las mujeres estadounidenses. La edad media en el momento del diagnóstico está entre 45 y 55 años, aunque el 25 % de los casos ocurren en individuos antes de los 40 años. Es el segundo cáncer más común en mujeres entre 20 y 35 años, y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres entre 25 y 30 años.

El melanoma es la forma más agresiva de cáncer de piel. Casi siempre es curable si se reconoce y se trata a tiempo, pero si no lo es, el cáncer puede avanzar y propagarse a otras partes del cuerpo, donde se vuelve difícil de tratar y puede ser mortal. Si bien no es el cáncer de piel más común, es el que causa más muertes. La Sociedad Estadounidense del Cáncer estima que en la actualidad, en Estados Unidos se diagnostican aproximadamente 120.000 casos nuevos de melanoma al año. En 2010, aproximadamente 68.130 de ellos fueron melanomas invasivos, con aproximadamente 38.870 en hombres y 29.260 en mujeres.

Hay cuatro tipos básicos de melanoma que difieren en frecuencia y ubicación en el cuerpo. Todos los melanomas presentan el mismo nivel de riesgo, basado en los siguientes factores: Profundidad del tumor (profundidad de Breslow), Índice mitótico (células que se están dividiendo dentro del melanoma), presencia o ausencia de ulceración, número de ganglios linfáticos regionales que contienen melanoma y extensión de la propagación del cáncer en los ganglios linfáticos regionales.

El melanoma de propagación superficial es el tipo más común de melanoma, representando aproximadamente el 70 % de todos los casos. Como su nombre lo sugiere, se propaga a lo largo de la epidermis durante un período de meses a años antes de penetrar más profundamente en la piel. El melanoma aparece como una lesión plana o apenas elevada, a menudo con bordes irregulares y variaciones de color. Las lesiones aparecen con mayor frecuencia en el tronco de los hombres, las piernas de las mujeres y la parte superior de la espalda de ambos sexos. El primer signo de un nuevo melanoma que se propaga superficialmente es el oscurecimiento de una parte de un lunar preexistente o la aparición de un nuevo lunar en piel normal no afectada.

El melanoma nodular representa entre el 15 y el 30 % de todos los melanomas. Crece más profundamente y más rápido que otros tipos de melanoma y se encuentra con mayor frecuencia en el tronco o la cabeza y el cuello. El melanoma habitualmente aparece como un nódulo en forma de cúpula de color negro azulado, aunque el 5% de las lesiones son rosadas o rojas. El melanoma nodular es más común en hombres que en mujeres.

El melanoma lentigo maligno surge de un lentigo preexistente, en lugar de un lunar, y representa aproximadamente el 5 % de todos los casos de melanoma. Este tipo de melanoma normalmente tarda muchos años en desarrollarse. Ocurre con mayor frecuencia en adultos mayores, habitualmente en la cara y otras áreas expuestas crónicamente al sol. Estos melanomas son generalmente lesiones grandes, planas, de color canela que contienen diferentes tonos de marrón, o como en otros melanomas, negro, azul, rojo, gris o blanco.

El melanoma lentiginoso acral representa menos del 5 % de todos los melanomas, pero es el melanoma más común en afroamericanos y asiáticos; aunque también puede ocurrir en individuos de piel clara (caucásicos). La enfermedad generalmente aparece en las palmas de las manos, las plantas de los pies, o debajo de las uñas. Las lesiones son habitualmente de color canela, marrón o negro, con variaciones de color y bordes irregulares. Debido a los conceptos erróneos de que los melanomas solo ocurren en áreas expuestas al sol y que las personas de piel oscura y asiáticas no corren riesgo de padecer melanoma, estos melanomas a menudo se descubren más tarde que otras formas de melanoma. Una tendencia a confundir los primeros signos del melanoma lentiginoso acral con hematomas o lesiones en las palmas, las plantas o los lechos ungueales puede retrasar aún más el diagnóstico.

La detección temprana del melanoma es fundamental para el tratamiento y la supervivencia. Cuando el melanoma se

detecta y se trata a tiempo, las posibilidades de supervivencia a largo plazo son excelentes. Las tasas de supervivencia a cinco años para pacientes con melanoma en estadio temprano (estadio I) superan el 90 al 95 %. A medida que el melanoma progresa, se vuelve cada vez más devastador y mortal. En la enfermedad en estadio avanzado, las tasas de supervivencia a 5 años caen a menos del 85 %. Con una detección temprana, las tasas de supervivencia han mejorado constantemente en los últimos años y el 85 % de los pacientes diagnosticados disfrutan de una supervivencia a largo plazo después de una cirugía tumoral simple.

El primer signo del melanoma suele ser un cambio en el tamaño, la forma o el color de un lunar existente o la aparición de un lunar nuevo. Dado que la gran mayoría de los melanomas primarios son visibles en la piel, hay buenas posibilidades de detectar la enfermedad en sus primeros estadios. Sin embargo, cambios del tamaño, la forma o el color de un lunar existente o la aparición de un lunar nuevo no siempre son concluyentes sobre la presencia de melanoma en un lunar. Los hombres desarrollan con mayor frecuencia melanoma en el tronco, especialmente la espalda, y las mujeres en las piernas o los brazos.

Si el facultativo de atención primaria sospecha que uno puede tener melanoma, uno será remitido a un dermatólogo, un oncólogo médico o un oncólogo quirúrgico. Para realizar un diagnóstico definitivo, realizarán exámenes y pruebas. El médico primero tomará una historia clínica completa para conocer sus síntomas y factores de riesgo. Su edad, el tiempo desde tu primera preocupación, cambios en rasgos distintivos, quemaduras de sol, antecedentes familiares de lunares atípicos o cáncer de piel, particularmente melanoma. Examen completo de la piel. Dermatoscopia, Biopsia, Examen de ganglios linfáticos, radiografía de tórax, exploraciones de TC, Imagenología por resonancia magnética (IRM), Lactato deshidrogenasa sérica (LDH).

La estadificación del melanoma se basa en los factores de riesgo más importantes para determinar el pronóstico. Entre ellos se incluyen: Grosor del tumor (también conocido como grosor de Breslow):

cuán profundamente ha penetrado el tumor en la piel. El grosor se mide en milímetros (mm). Los tumores más delgados tienen un pronóstico más favorable que los tumores más gruesos. Cuanto más grueso sea el tumor, mayor será el riesgo de metástasis tumoral. La presencia o ausencia de ulceración tumoral: Una condición en la que la epidermis que cubre una porción del melanoma primario no está intacta. Los tumores ulcerados representan un mayor riesgo de enfermedad metastásica que los tumores que no están ulcerados. Mitosis: División celular activa del tumor y puede definirse en términos de número. Esto lo determina el patólogo. Cuanto más mitosis, más agresivo será el crecimiento del tumor. Ganglios linfáticos metastásicos. Cuanto mayor sea el número de ganglios linfáticos que contienen melanoma, menos favorable será el pronóstico. Si la metástasis a los ganglios linfáticos es microscópica o macroscópica. Las micrometástasis son tumores diminutos. Pueden detectarse únicamente mediante evaluación microscópica después de una biopsia del ganglio linfático centinela o una disección electiva del ganglio linfático. Las macrometástasis pueden palparse durante el examen físico o verse a simple vista cuando las inspecciona un cirujano o patólogo. Su presencia se confirma mediante disección de ganglios linfáticos o cuando se observa que el tumor se extiende más allá de la cápsula del ganglio linfático. Las macrometástasis tienen un pronóstico menos favorable que las micrometástasis. El sitio de metástasis a distancia. Metástasis a distancia en la piel, el tejido subcutáneo o los ganglios linfáticos distantes tienen un pronóstico relativamente mejor que las metástasis distantes en cualquier otro sitio del cuerpo. Nivel de lactato deshidrogenasa sérica (LDH). La LDH es una enzima que se encuentra en la sangre y en muchos tejidos corporales. Los niveles elevados de LDH habitualmente indican la presencia de enfermedad metastásica y un pronóstico menos favorable que los niveles normales de LDH.

El sistema de estadificación TNM fue creado por el Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC). El sistema define el estadio del cáncer describiendo:

T: los rasgos distintivos del tumor primario. Los rasgos distintivos son el grosor del tumor, mitosis y ulceración. El grosor del tumor (también conocido como profundidad de Breslow) se mide en milímetros (mm).

N: presencia o ausencia de propagación del tumor a los ganglios linfáticos cercanos

M: la presencia o ausencia de metástasis a sitios distantes

Clasificación TNM revisada

Abreviaturas: N/A, no aplicable; LDH, lactato deshidrogenasas.

<i>Clasificación T</i>	<i>Grosor</i>	<i>Estado de ulceración</i>
Tis	N/A	N/A
T1	≤ 1,0 mm	a: sin ulceración y mitosis < 1 / mm ² b: con ulceración y mitosis ≥ 1/mm ²
T2	1,01-2,0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración

(continuación)		
<i>Clasificación T</i>	<i>Grosor</i>	<i>Estado de ulceración</i>
T3	2,01-4,0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T4	> 4,0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
<i>Clasificación N</i>	<i>N.º de ganglios metastásicos</i>	<i>Masa metastásica ganglionar</i>
N0	No hay evidencia de metástasis en los ganglios linfáticos	
N1	1 ganglio	a: micrometástasis b: macrometástasis
N2	2-3 ganglios	a: micrometástasis b: macrometástasis
N3	4 o más ganglios metastásicos, o ganglios enmarañados, o metástasis en tránsito/satélites y ganglios metastásicos	c: Metástasis en tránsito/satélites sin ganglios metastásicos
<i>Clasificación M</i>	<i>Sitio</i>	<i>LDH sérica</i>
M0	No hay evidencia de metástasis a tejidos u órganos distantes	
M1a	Metástasis a piel distante, subcutáneas o ganglionares	Normal
M1b	Metástasis pulmonares	Normal
M1c	Todas las demás metástasis viscerales	Normal
	O cualquier metástasis a distancia	Elevado

- 5 Uno de los factores más importantes para estadificar el melanoma (y determinar el tratamiento y el pronóstico) es cuán profundamente ha penetrado el tumor en la piel. La profundidad del tumor se describe de dos maneras: El grosor de Breslow es un método para medir la profundidad con la que el tumor primario ha penetrado la piel, independientemente de la capa anatómica. La penetración del tumor se mide en milímetros (mm) desde la epidermis hasta el punto más profundo de penetración. (1,0 mm = 0,04 pulgadas, o menos de 1/16 de pulgada). El grosor de Breslow ha reemplazado al nivel de Clark como una medición más precisa de la profundidad del tumor y más predictiva del pronóstico. Cuanto más grueso sea el tumor, mayor será la probabilidad de que haya hecho metástasis en ganglios linfáticos regionales o sitios distantes.

- 15 El nivel de Clark es un método para medir cuán profundamente el tumor primario ha penetrado la piel basándose en la capa anatómica. Cuanto más profunda sea la capa de penetración, mayor será la probabilidad de que el tumor haya hecho metástasis en ganglios linfáticos regionales o sitios distantes. Dado que el grosor de la piel varía en todo el cuerpo, se considera que el nivel de Clark es menos preciso que el grosor de Breslow para describir la penetración del tumor. De hecho, en el nuevo sistema de estadificación del melanoma del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC), el nivel de Clark ya no se considera una característica secundaria de los tumores en estadio I de no más de 1,0 mm de grosor. Esto ha sido reemplazado por mitosis.

- 25 Nivel I de Clark. El tumor se localiza sólo en la capa más baja de la epidermis, conocida como unión dermoepidérmica. El nivel I también se conoce como melanoma in situ. Nivel II de Clark. El tumor ha penetrado parcialmente la dermis papilar, el tejido conectivo laxo debajo de la epidermis. Nivel III de Clark. El tumor ha penetrado y llenado completamente la dermis papilar. Nivel IV de Clark. El tumor ha penetrado a través de la dermis papilar hasta el tejido conectivo denso de la dermis reticular. Nivel V de Clark. El tumor ha penetrado a través de la dermis reticular hasta el tejido subcutáneo, la capa de grasa debajo de la piel.

- 30 El melanoma ahora se agrupa en los siguientes estadios según el sistema de estadificación TNM revisado:

- 35 El melanoma en estadio 0 afecta a la epidermis pero no ha llegado a la dermis subyacente. Este estadio también se denomina melanoma in situ (TisN0M0). El melanoma en estadio 0 es una enfermedad en estadio muy temprano conocida como melanoma in situ (del latín "en el lugar"). Los pacientes con melanoma in situ se clasifican como Tis (tumor in situ). El tumor se limita a la epidermis sin invasión de los tejidos circundantes, ganglios linfáticos o sitios distantes. Se considera que el melanoma in situ tiene un riesgo muy bajo de recurrencia de la enfermedad o

de propagación a los ganglios linfáticos o sitios distantes.

El melanoma en estadio I se caracteriza por el grosor del tumor, la presencia y el número de mitosis y el estado de ulceración. No hay evidencia de ganglio linfático regional ni metástasis a distancia.

5 Hay dos subclases de melanoma en estadio I.

Estadio IA: T1aN0M0 (tumor menor o igual a 1 mm, sin ulceración y sin mitosis). Estadio IB: T1bN0M0 o T2aN0M0 (tumor menor o igual a 1 mm, con ulceración o mitosis).

10 Los melanomas en estadio I son tumores localizados. Esto significa que el tumor primario no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a sitios distantes. Los melanomas en estadio I se consideran de bajo riesgo de recurrencia y metástasis.

Los melanomas en estadio I se definen por dos características principales:

15 Grosor del tumor (conocido como profundidad de Breslow): cuán profundamente ha penetrado el tumor en la piel. El grosor se mide en milímetros (mm). Ulceración: condición en la que la epidermis que cubre una porción del melanoma primario no está intacta. La ulceración se determina mediante la evaluación microscópica del tejido por un patólogo, no por lo que se puede ver a simple vista. Mitosis: Una condición de las células que están en un estado de división activa. Las mitosis se determinan mediante evaluación microscópica por un patólogo, no lo que se puede ver a simple vista, similar a la ulceración. Se definirá como "presente o no presente" y debería incluir un número de mitosis por mm². La designación del nivel de Clark mide la profundidad de invasión de acuerdo con el número de capas de piel que el tumor ha penetrado. Hay cinco capas anatómicas de la piel: Nivel I: epidermis. Niveles II-IV: dermis. Nivel V: el tejido subcutáneo.

25 El nivel de Clark ya no se considera en el nuevo sistema de estadificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC) para el melanoma, como característica secundaria de los tumores en estadio I de no más de 1,0 mm de grosor. Esto ha sido reemplazado por mitosis.

30 Subclases de melanoma en estadio I

Estadio IA (T1aN0M0) T1a: el tumor no tiene más de 1,0 milímetro (mm) de grosor, sin ulceración y sin mitosis. N0: el tumor no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos. M0: el tumor no se ha propagado a sitios distantes del tumor primario. Estadio IB (T1bN0M0 o T2aN0M0). T1b: el tumor no tiene más de 1,0 mm de grosor, con ulceración o presencia de > 1 mitosis. T2a: el tumor tiene un grosor de 1,01-2,0 mm, sin ulceración. N0: el tumor no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos. M0: el tumor no se ha propagado a sitios distantes del tumor primario.

El melanoma en estadio II también se caracteriza por el grosor del tumor y el estado de ulceración. No hay evidencia de ganglio linfático regional ni metástasis a distancia.

40 Hay tres subclases de melanoma en estadio II.

Estadio IIA: T2bN0M0 o T3aN0M0

Estadio IIB: T3bN0M0 o T4aN0M0

45 Estadio IIC: T4bN0M0

El melanoma en estadio III se caracteriza por el nivel de metástasis en los ganglios linfáticos. No hay evidencia de metástasis a distancia.

Hay tres subclases de melanoma en estadio III.

50 Estadio IIIA: T1-T4a N1aM0 o T1-T4aN2aM0

Estadio IIIB: T1-T4bN1aM0, T1-T4bN2aM0, T1-T4aN1bM0, T1-T4aN2bM0 o T1-T4a/bN2cM0

Estadio IIIC: T1-4bN1bN0, T1-4bN2bM0 o T1-4a/bN3M0

55 El melanoma en estadio IV se caracteriza por la ubicación de metástasis a distancia y el nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) sérica.

Los melanomas en estadio IV incluyen cualquier clasificación T o N. Para más detalles, véase el estadio IV.

60 Hay tratamientos disponibles para todas las personas con melanoma. En muchos casos, el tratamiento estándar es la cirugía para extirpar el tumor y un área circundante de piel de apariencia normal. A veces, la cirugía se acompaña de una terapia adicional, tal como inmunoterapia, quimioterapia, radiación o una combinación de estos tratamientos. La quimioterapia y la inmunoterapia también se utilizan para tratar el melanoma avanzado o recurrente.

65 Los tumores necesitan flujo sanguíneo para crecer más allá de 2-3 mm. Judah Folkman articuló por primera vez la importancia de la angiogénesis para el crecimiento tumoral en 1971. Afirmó que el crecimiento de los tumores sólidos permanece restringido a 2-3 mm de diámetro hasta el inicio de la angiogénesis. Los tumores necesitan oxígeno y nutrientes. Durante los primeros 2 mm de su crecimiento (aproximadamente un millón de células), los tumores obtienen

su oxígeno y nutrientes de los capilares del hospedador y del líquido extracelular. A medida que superan el suministro del hospedador, comienzan a crear sus propios vasos sanguíneos. Los cánceres "persuaden" a los capilares existentes del hospedador para que broten, cambien de dirección y crezcan a lo largo del tumor. Para hacer esto, secretan factores de crecimiento - factores angiogénicos.

5 La angiogénesis (neoangiogénesis) es un proceso de varias etapas, que está regulado por un equilibrio entre factores pro y antiangiogénicos. Los focos de microtumores permanecen inactivos hasta que ocurre un evento biológico que desencadena el crecimiento más allá del estadio/tamaño de 2 mm. Un factor desencadenante es un suministro
10 de detectar focos tumorales con una resolución de 3-4 mm. Los escáneres preclínicos para animales permiten resoluciones del orden de 1 mm en roedores pequeños.

Se produce vascularización en el melanoma y el melanoma se vuelve metastásico (>0,75 mm). El melanoma maligno humano es un tumor altamente metastásico con mal pronóstico y alta resistencia al tratamiento. Progres a través de
15 diferentes etapas: nevos nevocelulares, nevos displásicos (cuando estas dos entidades pueden identificarse como eventos primarios en la progresión de la neoplasia melanocítica), melanoma in situ, melanoma en fase de crecimiento radial (índice de Breslow $\leq 0,75$ mm), melanoma en fase de crecimiento vertical (índice >0,75 mm) y melanoma metastásico. La profundidad de Breslow se utiliza como factor pronóstico en el melanoma de la piel. Es una descripción de cuán profundamente han invadido las células tumorales. Los melanomas en la fase de crecimiento vertical son
20 metastásicos.

El tumor primario de melanoma crece horizontalmente a través de la epidermis (fase no invasiva); con el tiempo, interviene un componente de fase de crecimiento vertical y el melanoma aumenta su grosor e invade la dermis (fase
25 invasiva). Una vez que se ha desarrollado una fase de crecimiento vertical, existe una correlación directa entre el grosor del tumor y el número de metástasis.

El flujo sanguíneo se produce en un índice de melanoma >0,8 mm. Para correlacionar el grosor del melanoma y la angiogénesis, se investigó el flujo sanguíneo en 71 melanomas primarios de la piel utilizando un medidor de flujo
30 ultrasónico Doppler de 10 MHz. Las señales de flujo se analizaron en un analizador de espectro Angioscan-II. Se detectaron señales de flujo Doppler en 44 tumores, con una estrecha relación con el grosor del tumor de Breslow. No se detectó señal de flujo sanguíneo en 27 lesiones y 25 de ellas tenían un grosor del tumor de 0,8 mm o menos. El noventa y siete por ciento de los tumores de grosor >0,8 mm tenían señales de flujo Doppler detectables. Este estudio indica el desarrollo de un lecho neovascular a medida que el grosor del tumor se acerca a 0,8 mm. Un estudio adicional del flujo sanguíneo tumoral en 36 pacientes, 38 con melanomas malignos usando flujometría por ultrasonido Doppler
35 demostraron que el flujo sanguíneo tumoral se puede detectar en la mayoría de los melanomas de más de 0,9 mm de grosor, y está ausente en la mayoría de los melanomas de menos de este grosor.

El cáncer comienza en una sola célula. Las células acumulan cambios genéticos y se vuelven anómalas. Durante los primeros estadios del desarrollo del tumor, primero se forma una microlesión tumoral. En el segundo estadio se forma
40 una lesión tumoral que se expande más allá del tamaño de la microlesión. En el estadio final, las células tumorales se liberan al sistema circulatorio en el proceso de metástasis.

Los tumores permanecen latentes como microfocos en el cuerpo. En el estadio de una microlesión tumoral, las señales procedentes del sistema inmunitario pueden mantener a un microtumor bajo control en un estado de latencia tumoral
45 debido a la incapacidad del tumor de crecer más allá de su macroentorno local. En este estado, el nivel de proliferación celular está en equilibrio con el nivel de muerte celular. A medida que los tumores acumulan cambios genéticos adicionales, son capaces de alterar este equilibrio y crecer más allá de los microfocos y del macroentorno. Este estado de equilibrio se invierte cuando las señales que se originan en el tumor aumentan y superan las señales del sistema inmunitario. Las células tumorales secretan proteínas de señalización al microentorno y macroentorno del tumor.
50 Durante este estadio, los tumores emergentes envían señales al macroentorno sobre la necesidad, de expandirse hacia espacio adicional y de nutrientes adicionales, así como el oxígeno necesario para un crecimiento expandido. Estas señales preparan el entorno del tumor para un crecimiento tumoral expandido (aumento del espacio) y para un aumento del suministro de nutrientes (angiogénesis). El proceso está mediado por factores de crecimiento, citocinas y otras proteínas de activación liberadas a partir de las células tumorales o del macro/microentorno del tumor durante
55 la expansión tumoral.

Estos procesos se pueden investigar analizando el tejido que rodea al tumor (macroentorno: tejido que rodea al tejido enfermo). A menudo este entorno puede ser difícil de estudiar, especialmente si el tumor está incrustado profundamente en un tejido. Sin embargo, los crecimientos tumorales en las inmediaciones de la cavidad
60 tisular/compartimento superficial son buenos candidatos para este tipo de investigación. Ejemplos de dichos tumores pueden ser: cánceres de piel, cáncer de boca, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer del sistema digestivo, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, etc.

El procedimiento y las herramientas de diagnóstico médico ideales tendrían las siguientes características: es
65 mínimamente invasivo o no invasivo; permite la detección en estadio temprano de enfermedades; permite una respuesta corporal temprana a un nuevo antígeno; permite una respuesta corporal temprana a un antígeno extraño,

monitoriza el desarrollo y la progresión de la enfermedad; investiga el macroentorno de la célula y/o tejido enfermo como indicación de presencia de la enfermedad; es fácil de usar, de bajo costo, proporciona una prueba rápida de realizar; puede ser realizado por otra persona que no sea el facultativo; opera independientemente del color de piel o la etnia; proporciona resultados de pruebas inmediatos, proporciona consistencia de resultados, funciona para una amplia gama de tipos de lesiones y ubicaciones del cuerpo; depende mínimamente de la interpretación humana; es una prueba sencilla: se requiere un entrenamiento mínimo; proporciona documentación médica automatizada o asistida por máquina, tal como fotografías o métricas de pruebas cuantificadas; proporciona un sistema automatizado o asistido por máquina para mantener historias clínicas electrónicas, tales como códigos legibles por máquina en muestras y archivos que se vinculan directamente con el paciente, el médico y la fecha; opera independientemente de señales visuales tales como, color, forma y tamaño; puede identificar melanoma en lesiones cutáneas amelanóticas; y/o puede identificar melanoma en lesiones pequeñas, menores de 5 mm. La tecnología actual presenta debilidades en todas o algunas de las áreas mencionadas anteriormente.

También, la técnica anterior utiliza una cámara industrial conectada a un ordenador. Esta disposición es imposible de sostener con la mano, es demasiado complicada de sostener con la mano de manera realista o es difícil colocarla constantemente en la posición correcta.

La técnica anterior utiliza una lente de distancia focal fija, que sólo funciona cuando la cámara se puede colocar a una distancia fija del sujeto. Al utilizar biomarcadores fluorescentes, es preferente bloquear toda la luz ambiental y parásita para que no entre en la trayectoria óptica entre la óptica de la cámara y la piel del paciente. Por lo tanto, se utiliza algún tipo de protector de luz físico o deflector de luz. Este deflector de luz normalmente está fijado a la cámara, rodeando la lente con una forma aproximadamente piramidal o cónica, con la punta truncada de la pirámide/cono hacia la cámara y la base de la pirámide/cono contra la piel del paciente. Este enfoque a veces es adecuado para áreas de piel relativamente planas o convexas, tales como por ejemplo en la espalda de un paciente. El punto focal fijo de la técnica anterior está fijado a la distancia de la base del protector de luz piramidal. Sin embargo, la disposición falla en algunas ubicaciones de lesión, tal como en el costado de la nariz de un paciente, donde el deflector de luz no bloqueará la luz ambiental o parásita.

Este tipo de técnica puede incluir uno o más de los siguientes: Balch *et al.* J Clin Oncol 2001;19:3635-3648; Folkman, J. (1971). New England Journal of Medicine, 285, 1182-1186; Folkman J, Klagsbrun M. En: Gottlieb AA, Plescia OJ, Bishop DHL, eds. Fundamental Aspect of Neoplasia. Berlín, Springer, 1975, 401-412; Ellis, *et al.* (2002). Oncology, 16, 14-22; Carmeliet, P., & Jain, R. K. (2000). Nature, 407, 249-257; Matsumoto *et al.* (2006). Performance characteristics of a new 3-dimensional continuous emission and spiral-transmission high sensitivity and high resolution PETcamera evaluated with the NEMA NU 2-2001 standard. Journal of Nuclear Medicine, 47, 83-90; Chatziioannou, A. F. (2005). Instrumentation for molecular imaging in preclinical research: Micro-PET and Micro-SPECT. Proceedings of the American Thoracic Society, 2, 533-536; Breslow, Annals of Surgery, vol. 172, n.º 5, págs. 902-908, 1970; Heasley, S. Toda y M. C. Mihm Jr., Surgical Clinics of North America, vol. 76, n.º 6, págs. 1223-1255, 1996; Srivastava A, Hughes LE, Woodcock JP, Laidler P. Vascularity in cutaneous melanoma detected by Doppler sonography and histology: correlation with tumour behaviour. Br J Cancer. Enero de 1989;59(1):89-91; Srivastava A, Laidler P, Hughes LE, Woodcock J, Shedden EJ: Neovascularization in human cutaneous melanoma: A quantitative morphological and Doppler ultrasound study. Eur J Cancer Clin Oncol 1986, 22:1205-1209.

El artículo "Use of fluorescent labeled anti-epidermal growth factor receptor antibody to image head and neck squamous cell carcinoma xenografts" de E. L. ROSENTHAL ET AL (MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 6, n.º 4, 3 de abril de 2007, páginas 1230-1238, XP055544178, ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0741) explica que el desarrollo de un agente de contraste fluorescente específico para el cáncer tiene el potencial de proporcionar imágenes del tumor en tiempo real en la clínica o el quirófano. El documento WO 03/067230 A1 enseña un método de medición de imágenes de fluorescencia en donde, como luz de enfoque automático, se irradia una luz en la banda de longitud de onda de medición de la imagen de fluorescencia.

Sumario de la invención

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

Existe la necesidad de sistemas y métodos mejorados que tengan rasgos distintivos de diagnóstico deseables.

Dichos rasgos distintivos de diagnóstico deseables pueden incluir uno o más de las siguientes: es mínimamente invasiva o no invasiva; permite la detección en estadio temprano de enfermedades; permite una respuesta corporal temprana a un nuevo antígeno; permite una respuesta corporal temprana a un antígeno extraño, monitoriza el desarrollo y la progresión de la enfermedad; investiga el macroentorno de la célula y/o tejido enfermo como indicación de presencia de la enfermedad; es fácil de usar, de bajo costo, proporciona una prueba rápida de realizar; puede ser realizado por otra persona que no sea el facultativo; opera independientemente del color de piel o la etnia; proporciona resultados de pruebas inmediatos, proporciona consistencia de resultados, funciona para una amplia gama de tipos de lesiones y ubicaciones del cuerpo; depende mínimamente de la interpretación humana; es una prueba sencilla: se requiere un entrenamiento mínimo; proporciona documentación médica automatizada o asistida por máquina, tal como fotografías o métricas de pruebas cuantificadas; proporciona un sistema automatizado o asistido por máquina para

mantener historias clínicas electrónicas, tales como códigos legibles por máquina en muestras y archivos que se vinculan directamente con el paciente, el médico y la fecha; opera independientemente de señales visuales tales como, color, forma y tamaño; puede identificar melanoma en lesiones cutáneas amelanóticas; y/o puede identificar melanoma en lesiones pequeñas, menores de 5 mm.

Se proporcionan métodos, composiciones y sistemas para la imagenología de lesiones alineando cavidades/superficies de tejido, incluyendo, sin limitación, lesiones malignas que alinean la cavidad/superficies de tejido, por ejemplo, cánceres de piel, boca, cuello uterino, vejiga, etc. En algunas realizaciones, los métodos se utilizan en el diagnóstico de cánceres de piel, incluyendo melanoma, carcinoma basocelular de la piel, etc., y enfermedades de la piel no cancerosas. Los métodos de la invención son útiles en la detección de melanoma no restringido por tipo, color, tamaño y ubicación en el cuerpo o grosor de Breslow y nivel de Clark o criterios ABCDEF.

En una o más realizaciones de la divulgación, se aplica una bioetiqueta etiquetada de forma detectable a la superficie del tejido de un individuo, por ejemplo, piel, superficie de la mucosa bucal, vejiga, cuello uterino, pulmón, gastrointestinal y similares, generalmente en la región de una presunta lesión. La bioetiqueta se une selectivamente a un socio de unión específico presente en lesiones de interés. Como alternativa, la bioetiqueta se absorbe, se metaboliza, se internaliza o se retiene de otra manera en tejido reactivo. La aplicación puede ser tópica, por ejemplo aplicación de un gel, líquido, etc., a la superficie de la piel utilizando un agente o facilitador de penetración cutánea, o puede aplicarse mediante inyección subdérmica o intradérmica, por ejemplo, con una o una serie de microagujas, a una profundidad de hasta 1-5 mm o mediante conductividad eléctrica.

En algunas realizaciones, la superficie de tejido está preacondicionada para aumentar la administración de la bioetiqueta a través de la superficie, *por ejemplo*, piel, etc. El preacondicionamiento puede incluir la administración tópica de un vehículo de penetración en ausencia de la bioetiqueta, donde el vehículo comprende opcionalmente un agente bloqueador, como se describe en el presente documento. La bioetiqueta residual se retira de la superficie después de un período de tiempo suficiente para que la bioetiqueta penetre en la superficie del tejido.

Se toma una fotografía de la superficie del tejido utilizando una cámara y una luz de las longitudes de onda adecuadas (excitación) que activa la etiqueta detectable de la bioetiqueta (en longitudes de onda de emisión) mientras se toma una fotografía que captura la luz de la misma longitud de onda de emisión que la etiqueta. En algunas realizaciones, la etiqueta detectable es una etiqueta fluorescente. Cuando la lesión está enferma, por ejemplo, cancerosa; entonces la bioetiqueta se unirá al socio de unión diana, por ejemplo, un marcador de cáncer. Dicha unión puede ocurrir en el macroentorno de la lesión, por ejemplo, la vasculatura del tumor, o en la superficie celular, o dentro de las células enfermas, y serán visibles en la fotografía. Si el marcador diana está ausente, la etiqueta estará sustancialmente ausente de la fotografía (por ejemplo, debajo del fondo). En algunas realizaciones, la bioetiqueta puede unirse a marcadores presentes en el macroentorno próximo a la célula tumoral incluso cuando una célula enferma no está específicamente presente en el área que se está fotografiando. Opcionalmente, se toma una imagen para establecer el estado de referencia del paciente específico antes de la aplicación de la bioetiqueta.

La cámara también se puede utilizar para tomar una fotografía de la misma área utilizando luz visible. Las dos fotografías se pueden presentar a un facultativo para analizarlas y compararlas. En algunos casos, las fotografías se pueden superponer dinámicamente para que el facultativo pueda ver dónde se produce la retención de la bioetiqueta en la superficie del tejido en relación con rasgos distintivos que son visualmente evidentes, por ejemplo, un lunar, lesión, etc. Cada foto también puede presentarse por separado o combinarse como una superposición.

La divulgación proporciona una solución a importantes problemas previos de implementación. La técnica anterior utiliza cámaras industriales especializadas grandes y costosas. Las cámaras típicas que se utilizan en la técnica no se pueden sostener en la mano de manera práctica o sencilla. El enfoque variable en dos longitudes de onda de luz diferentes es un problema no resuelto en la técnica anterior. Esta invención supera numerosas debilidades de la técnica anterior, en múltiples realizaciones.

Las realizaciones de la divulgación proporcionan rasgos distintivos y características ventajosos en las áreas de la bioetiqueta, la cámara, identificación de imágenes y/o análisis automatizado de imágenes, incluyendo métodos, sistemas y/o dispositivos de fabricación.

Los aspectos de diversas realizaciones pueden incluir una o más de los siguientes rasgos distintivos, capacidades o resultados, como se enumeran en primer lugar en la tabla siguiente, a continuación se explican con más detalle.

Tabla 1

Uso de un consumidor, cámara integrada como punto de partida para el método para fabricar la cámara, para bajo costo, capacidad de ser sostenida con la mano, compacidad, portabilidad y confiabilidad. También se puede usar una cámara industrial.
Uso de las capacidades de enfoque automático integradas de la cámara y el software de enfoque automático se puede cambiar o actualizar.

(continuación)

Uso del enfoque automático de la cámara en el intervalo infrarrojo.
Uso de la lente que viene con la cámara, ya sea integrada con el cuerpo o una lente intercambiable diseñada para uso con la cámara, preferentemente una lente macro.
Dos, tres o cuatro fuentes de luz: una luz visible para la piel, una luz de excitación para la detección del cáncer, una luz de emisión para enfoque automático (opcional) y otra para captura y análisis de imágenes 3D y de rugosidad de la superficie (opcional).
Filtros de luz dobles seleccionables dinámicamente, uno de paso de banda para visible, uno para detección IR. Opcionalmente, se puede usar un solo filtro con dos bandas de paso y una banda de parada.
Tomar dos fotografías en dos bandas de longitud de onda diferentes usando los mismos cámara, óptica, controles y almacenamiento de imágenes.
Métodos para alinear el monitor y ver las dos fotografías anteriores.
Uso de una bioetiqueta junto con los otros rasgos distintivos de esta invención.
Uso de un fiducial multifunción.
Uso de un fiducial de ocho funciones (exposición/brillo, calibración, enfoque, orientación al paciente, id del paciente, métrica lineal, alineación de múltiples imágenes, número de lunares en el paciente) información opcional sobre el procedimiento de diagnóstico.
Uso de códigos legibles por máquina (1D, 2D, texto) en el fiducial, con áreas impresas por máquina bajo demanda, preimpresas, escritas a mano, o un híbrido de estos atributos de fabricación.
Uso de rasgos distintivos de fiduciales visibles y rasgos distintivos de espectros de emisión en el mismo fiducial o en uno separado.
Cambiar el firmware de enfoque automático en la cámara para manejar el enfoque en la banda de luz infrarroja.
Retirar el filtro de bloqueo de infrarrojos colocado originalmente en la trayectoria óptica primaria en la cámara durante la fabricación original.
Retirar el filtro de bloqueo de infrarrojos colocado originalmente en la trayectoria óptica de enfoque en la cámara durante la fabricación original.
Retirar el filtro RGB de la parte superior del filtro infrarrojo es opcional. Retirar el filtro RGB proporcionará una mejor sensibilidad fluorescente (aproximadamente un 15 % más de luz) y un mayor recuento de píxeles en la imagen fluorescente, pero la imagen visible será en blanco y negro y no en color.
Uso de un difusor diseñado para una o dos fuentes de luz.
Integrar todas las fuentes de luz y filtros en una única cámara integrada que funciona sin un ordenador externo ni necesidad de conectividad o alimentación externa.

- Esta invención puede incluir un consumidor, prosumidor, o cámara digital "integrada". Esto proporciona una gran cantidad de valor, funcionalidad y comodidad, en comparación con las cámaras médicas personalizadas no portátiles grandes y caras. La técnica anterior no ha podido utilizar una cámara integrada en esta aplicación debido a deficiencias importantes: la cámara de la técnica anterior no puede generar imágenes ni enfocar automáticamente en la banda de luz infrarroja. También, la cámara de la técnica anterior no incluye las fuentes de luz necesarias ni los filtros necesarios. Además, la cámara de la técnica anterior no tiene capacidad para superponer dos imágenes diferentes.
- 5 Esta invención supera todas estas deficiencias y al mismo tiempo mantiene los beneficios fundamentales de una cámara fiable, de bajo costo, compacta, portátil y de mano. Los sistemas y métodos proporcionados en el presente documento pueden incluir ventajosamente retirar uno, dos o tres filtros fabricados originalmente en la cámara, modificar el enfoque automático, añadir fuentes de luz, añadir filtros seleccionables dinámicamente y el uso de fiduciales complejos para permitir la exposición automática, el enfoque automático y la alineación de imágenes. Al
- 10 obtener luz de imagenología por debajo de 700, 710, 720, 730, 740 o 750 nm, es posible que no sea necesario retirar el filtro.
- 15 El enfoque automático es particularmente importante por dos razones. En primer lugar, toda luz parásita debe bloquearse o preferentemente se bloquea durante la exposición para que la máxima cantidad de luz en la imagen provenga de la bioetiqueta fluorescente, junto con información sobre el fiducial. Este bloqueo de luz se puede lograr con un deflector de luz que se extiende desde la cámara hasta la piel del paciente. Preferentemente, el extremo del deflector que toca al paciente es flexible para adaptarse a las variaciones en la piel y la anatomía del paciente. Sin embargo, esta flexibilidad y estas variaciones significan que la distancia desde el área de interés hasta la lente de la cámara no es constante. Las cámaras tradicionales de enfoque fijo carecen de esta flexibilidad, ya sea
- 20 comprometiendo la exposición o requiriendo una apertura numérica más pequeña, lo que deja entrar menos luz, lo que da como resultado una imagen de inferior calidad o posiblemente borrosa debido a la larga exposición que se requiere entonces. Una alternativa a un deflector es colocar un paño u otro medio que bloquee la luz sobre la combinación de paciente y cámara. Esto hace que el enfoque automático sea aún más crítico, ya que ahora es más difícil y menos cómodo implementar una distancia fija entre la lente de la cámara y el área de interés del paciente,
- 25 ahora escondida bajo la tela. Otra opción es apagar todas las luces de la habitación, lo cual es aún más impráctico y
- 30

además tiene al menos los mismos inconvenientes que el deflector de paño.

En segundo lugar, la anatomía del paciente puede presentar el área de interés en un rebaje, tal al lado de la nariz, lo que hace que sea muy difícil o imposible colocar el extremo del deflector de cámara con precisión a la distancia correcta para una cámara de enfoque fijo.

El enfoque automático resuelve estos problemas prácticos de imagenología de la piel de un paciente en un entorno libre de luz parásita. Sin embargo, la implementación del enfoque automático no ha sido posible usando los sistemas y técnicas de la técnica anterior, que se superan mediante esta invención.

En otra realización de esta invención, los rasgos distintivos de los fiduciales se usan para permitir el análisis automático de imágenes, el procesamiento, la categorización, la identificación y el archivo de imágenes.

Antes de describir con más detalle las presentes composiciones y métodos, debe entenderse que la presente invención no se limita a los métodos particulares descritos, ya que pueden, por supuesto, variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento solo tiene el fin de describir realizaciones particulares y no está concebida para ser limitante, ya que el alcance de la presente invención estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

Cuando se proporcione un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese intervalo establecido está comprendido dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Tal como se utilizan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "el" y "la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Salvo que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y/o científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende habitualmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque también pueden utilizarse cualesquier métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento para poner en práctica o a prueba la presente invención, a continuación se describen métodos y materiales preferentes.

Las publicaciones descritas en el presente documento se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en el presente documento se interpretará como un reconocimiento de que la presente invención no tiene derecho a anteceder a dicha publicación debido a una invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales, que puede ser necesario confirmar de forma independiente.

Definiciones

A continuación se proporciona la definición de los términos como se utilizan en el presente documento.

AF: Enfoque automático.

Unión al dispositivo de imagenología integrado: La unión de componentes clave, tales como una fuente de luz de excitación y/o un filtro, al cuerpo de cámara puede ser permanente o temporal; puede utilizar una estructura intermedia tal como una placa o un brazo, abrazadera, lente, paquete de batería externo u otro accesorio externo a la cámara, u otros medios mecánicos intermedios. La unión adecuada se demuestra al tener un conjunto de cámara médica utilizable, que puede llevarse en la mano. Los componentes clave de la cámara pueden ser suministrados y/o instalados por el usuario, un técnico, profesional médico u otra persona, incluyendo: batería o paquete de batería externo, tarjeta de memoria, módulos de iluminación, lente, filtro, campana de luz u otros componentes modulares, separables, estandarizados o intercambiables. Los componentes de la invención pueden ofrecerse como un kit o pueden provenir de diferentes proveedores.

Código de barras: información de impresión legible por máquina, incluidos códigos de barras 1D o 2D, códigos matriciales, fuentes OCR, códigos QR, etc.

Bioetiqueta: un socio de unión específico para una molécula diana de interés. Los ejemplos de bioetiquetas incluyen, sin limitación, péptido, peptidomimético, peptoide, péptido circular, etc.; un ácido nucleico tal como ARN, ADN, aptámero, etc.; u otro compuesto orgánico. Se puede utilizar una bioetiqueta o un cóctel de bioetiquetas de 2, 3, 4 o más fracciones diferentes en los métodos de la invención para la obtención de imagenología múltiplex. La bioetiqueta tiene un peso molecular lo suficientemente pequeño como para atravesar eficazmente la superficie epidérmica, *por ejemplo*, habitualmente menos de 10.000 daltons, menos de 5.000 daltons, menos de 2.500 daltons, menos de 1.000 daltons, penetración que puede ser facilitada por un agente de penetración. La bioetiqueta generalmente comprende una etiqueta detectable.

Las moléculas adecuadas como socios de unión a una bioetiqueta de la invención incluyen, por ejemplo, marcadores asociados al cáncer presentes en células cancerosas o precancerosas, o en el macroentorno de células cancerosas o precancerosas, por ejemplo, la vasculatura en el sitio de la lesión. Los marcadores específicos de interés para este propósito incluyen, sin limitación, moléculas asociadas con la vasculatura tumoral, tales como integrinas, incluida la integrina α_v , integrina α_5 , integrina β_3 , integrina β_1 , *etc.* Las bioetiquetas adecuadas para la detección de dichas integrinas incluyen péptidos que comprenden un motivo RGD o miméticos del mismo, tal como se conocen y utilizan en la técnica. Véase, por ejemplo, Gaertner *et al.* (2012) Eur J Nucl Med Mol Imaging.39 Supl 1:S126-38; Danhier *et al.* (2012) Mo. Pharm. 9(11):2961-73. Otras bioetiquetas de interés incluyen, sin limitación, hormonas, fragmentos de unión a antígenos de anticuerpos, EGF, IGF, *etc.*

Los antígenos asociados a tumores pueden incluir, sin limitación, secuencias inmunógenas de MART-1, gp100 (pmel-17), tirosinasa, proteína 1 relacionada con la tirosinasa, proteína 2 relacionada con la tirosinasa, receptor de la hormona estimulante de los melanocitos, MAGE1, MAGE2, MAGE3, MAGE12, BAGE, GAGE, NY-ESO-1, β -catenina, MUM-1, CDK4, caspasa 8, KIA 0205, HLA-A2R1701, α -fetoproteína, proteína catalítica de la telomerasa, G-250, MUC-1, proteína carcinoembrionaria, p53, Her2neu, triosafosfato isomerasa, CDC-27, LDLR-FUT, transcriptasa inversa de la telomerasa, MUC18, ICAM-1, TNF α/β , activador del plasminógeno (uPA), Catepsinas (B, D, H, L), PSMA, HMB-45, S-100, Melan-A (A103), (T311), Mttf (D5), Glipicano-3, GPC3, GPNMB, MIA (actividad inhibidora de melanoma), MCR-1, EGF, IGF, ARPC2, FN1, RGS1, SPP1, WNT2, PECAM-1, osteopontina, glucosa, MMP-s (miembros de la familia de las metaloproteinasas de la matriz tales como MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-13, MT I-MMP y otras) FDG (u otros metabolitos), VEGF y similares, como se conoce en la técnica.

Las fracciones ópticamente visibles para su uso como marcador detectable incluyen colorantes fluorescentes o colorantes de espectro visible, partículas visibles y otras fracciones de etiquetado visibles. Colorantes fluorescentes tales como fluoresceína, cumarina, rodamina, rojo Texas Bodipy y colorantes de cianina, son útiles cuando se puede proporcionar suficiente energía de excitación al sitio que se va a inspeccionar visualmente. Los procedimientos de visualización endoscópica pueden ser más compatibles con el uso de dichas etiquetas. Los colorantes aceptables incluyen colorantes y tintes alimentarios aprobados por la FDA, que no son tóxicos, aunque se prefieren los colorantes farmacéuticamente aceptables que han sido aprobados para administración interna. Como alternativa, partículas visibles, tales como partículas de oro coloidal o partículas de látex, pueden acoplarse a la bioetiqueta por medio de un enlazador químico adecuado.

Los colorantes fluorescentes de interés como etiqueta detectable incluyen, sin limitación, fluoresceína, rodamina, verde de indocianina (ICG), Rojo Texas, ficoeritrina, alofococianina, 6-carboxifluoresceína (6-FAM), 2',7'-dimetoxi-4',5'-dicloro-6-carboxifluoresceína (JOE), 6-carboxi-X-rodamina (ROX), 6-carboxi-2',4',7',4',7-hexaclorofluoresceína (HEX), 5-carboxifluoresceína (5-FAM) o N,N,N',N'-tetrametil-6-carboxirrodamina (TAMRA), los colorantes de cianina, tales como Cy3, Cy5, Cy 5.5, Alexa 542, Alexa 647, Alexa 680, Alexa 700, Bodipy 630/650, partículas fluorescente, nanocristales semiconductores fluorescentes y similares.

En algunas realizaciones, la longitud de onda de emisión de la etiqueta está en el intervalo del infrarrojo cercano. Dichas etiquetas incluyen, sin limitación, colorantes Alexa tales como Alexa 647, Alexa 680, Alexa 700 y colorantes Cianina tales como Cy 5, Cy5.5. Cy7 característicos considerados para la selección de la etiqueta incluyen su absorción de luz y una minimización de la autofluorescencia de la superficie del cuerpo que se va a medir. La sonda responderá a la iluminación fluorescente de una longitud de onda específica y a continuación emitirá luz a una longitud de onda diferente.

Otros colorantes incluyen, sin limitación, cualquiera de los colorantes aprobados por la FDA para uso en alimentos, por ejemplo Azul FD&C N.º 1 E133, Azul FD&C N.º E132, Verde FD&C N.º 3, Naranja B(3), Rojo FD&C N.º 3 E127, Rojo FD&C N.º 40(3) E129, Amarillo FD&C N.º 5 E102, Amarillo FD&C N.º 6, Negro D&C N.º 2 y 3, Rojo D&C N.º 6, 7, 17, 21, 22, 27, 28, 30, 31, 33, 34, 36, 40, Violeta D&C N.º 2, *etc.*

En realizaciones alternativas, se obtienen imágenes de la bioetiqueta mediante una o más modalidades que pueden incluir, sin limitación, tomografía de coherencia óptica, espectroscopia Raman, imágenes fotoacústicas, imagenología por ultrasonido, endoscopia y similares.

Intensidad calibrada: La intensidad o brillo efectivo tal como lo ve un dispositivo de imagenología médica de un objeto o área de interés, tal como un fiducial, puede conocerse, ya sea porque el objeto ha sido fabricado o creado para tener una intensidad conocida y documentada o porque la intensidad ha sido medida o comparada con un estándar conocido.

Cavidad: una cavidad en un cuerpo de cámara puede usarse para aceptar una batería, tarjeta de almacenamiento, interfaz inalámbrica, cable de comunicaciones, pantalla de visualización remota, accesorio de control remoto, soporte mecánico u otro accesorio. La cavidad puede contener completamente el artículo, como es habitual para baterías y tarjetas de almacenamiento, o puede contener parcialmente el accesorio, tal como podría usarse para una tarjeta de comunicación inalámbrica con una antena que sobresale del cuerpo de la cámara, o la cavidad puede ser simplemente un conector rebajado para el componente. Algunas cámaras vienen del fabricante con suficiente memoria de

almacenamiento interno, por lo que no es necesaria una tarjeta de almacenamiento externa proporcionada por el usuario.

Superficie de tejido/cavidad: Una capa de tejido que cubre la superficie del cuerpo o las cavidades internas del cuerpo, tal como el revestimiento del tubo digestivo, la boca, faringe, la parte terminal del recto, las células de revestimiento de todas las glándulas que desembocan en el tubo digestivo, incluidos las del hígado y del páncreas; el epitelio de la trompa auditiva y de la cavidad timpánica; la tráquea, los bronquios y alveolos de los pulmones; la vejiga urinaria y parte de la uretra; y el revestimiento folicular de la glándula tiroides y el timo. En algunos casos, las superficies entran en contacto con el aire o con fluidos tales como la piel, pulmón, colon, etc.

Célula o tejido enfermo: Una célula o tejido que es diferente o ha cambiado con respecto a la célula o tejido normal.

DSLR (réflex digital de lente única): Una SLR (cámara réflex de lente única) con un sensor de imágenes electrónico.

Enfermedad en estadio temprano: incluye estadios tempranos del desarrollo de la enfermedad antes de que se vuelva reconocible o diagnosticada mediante métodos convencionales. Un ejemplo de cáncer en estadio temprano es cuando hay unas pocas células presentes antes de la neoangiogénesis o la vascularización, o un microfoco. Un ejemplo de enfermedad cutánea no cancerosa es la respuesta corporal inicial a una señal patológica o un antígeno.

Lesión que reviste la superficie de la cavidad/tejido. Como se utiliza en el presente documento, el término se refiere a lesiones cancerosas y precancerosas de un revestimiento de cavidad/superficial. Estos podrían ser tejidos ectodérmicos, endodérmicos o mesodérmicos, particularmente aquellos tejidos que revisten cavidades o superficies corporales en los que hay una lesión dentro de aproximadamente 2,5 cm de una superficie accesible, y de las que se pueden obtener imágenes mediante los métodos de la invención. Estos tejidos incluyen, aunque no de forma limitativa, la piel, la membrana mucosa de la faringe (incluida la boca y la nariz), los conductos faríngeos, la laringe, el esófago superior, la mucosa bronquial, el revestimiento de los conductos lácteos, la pequeña curvatura del estómago, los conductos biliares del hígado, la vesícula biliar, los conductos del páncreas, la vejiga urinaria, la uretra y la pelvis renal, el cuello uterino y la parte inferior del recto.

Las células predominantes de la ectodermis pueden ser células epiteliales escamosas y ciertos cánceres de interés pueden ser carcinomas escamosos (SCC), por ejemplo, SSC de los labios, boca, esófago, vejiga urinaria, próstata, pulmón, vagina y cuello uterino. Otros cánceres de interés incluyen, sin limitación, carcinomas de células basales, melanomas, etc. Para obtener imágenes de lesiones distintas a la piel, por ejemplo, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, etc., puede ser preferente un endoscopio.

Secuencia de imagenología efectivamente equivalente: se refiere a tomar una fotografía o imagen que sea funcionalmente equivalente a otra fotografía o imagen tomada bajo la condición diferente analizada. Por ejemplo, una cámara con un filtro de bloqueo de infrarrojos interno original funciona de una determinada manera, particularmente en lo que respecta a la forma en que se representan los diversos colores visibles y el rendimiento del enfoque automático dentro de la cámara. La misma cámara con el filtro infrarrojo interno original retirado y un filtro infrarrojo externo añadido puede tomar fotografías o imágenes de sustancialmente la misma calidad, incluyendo sustancialmente el mismo rendimiento de enfoque automático. En este ejemplo, el rendimiento de la cámara sin modificar y la modificada sería efectivamente equivalente. La secuencia de imagenología incluye enfoque automático y exposición automática, si el usuario ha habilitado estos rasgos distintivos. La equivalencia funcional en un contexto médico significa que las dos imágenes comparativas pueden tener el mismo valor médico o uno comparable, pero no son necesariamente idénticas visualmente.

Luz de excitación: La fuente de luz de excitación, la banda espectral o el filtro para pasar la luz de excitación debe tener algo de luz superpuesta con la banda de excitación del sujeto de interés, tal como la porción fluorescente de una bioetiqueta. Sin embargo, el rasgo distintivo fundamental de la luz de excitación o de los filtros de luz de excitación es que tiene la menor cantidad posible de luz en la banda de emisión del sujeto de interés, que es la definición de los inventores en el presente documento. Por tanto, la luz de excitación puede no tener necesariamente una buena alineación espectral con la banda de excitación del sujeto de interés.

Luz estructurada: Iluminación del objeto con un patrón conocido. Por ejemplo, la iluminación con múltiples líneas distintivas crea un patrón de líneas en el objeto. Estas líneas se pueden utilizar para el análisis 3D y de rugosidad del objeto.

Exposición: La exposición es el proceso dentro de una cámara que se usa para tomar una fotografía. El resultado de una exposición es una o más imágenes digitales almacenadas en la memoria interna dentro de la cámara. El almacenamiento puede ser temporal; por ejemplo, los datos de imagen digital pueden transferirse a continuación a un módulo de almacenamiento, comunicarse a través de un puerto de comunicación en la cámara, o transmitirse de forma inalámbrica a través de un puerto de comunicación inalámbrica en la cámara.

Intervalo de imagenología fluorescente: el intervalo de imagenología óptimo para animales y seres humanos es de 650 nm - 850 nm.

Marcador o etiqueta fluorescente: una entidad que puede emitir luz fluorescente que puede ser capturada por una cámara.

- 5 Sistema de imagenología industrial: Este es un sistema de imagenología diseñado principalmente para aplicaciones especializadas, no de consumo, tales como en investigación y médica. El sistema se compone de componentes separados, que pueden o no estar co-ubicados en un solo recipiente y pueden o no considerarse portátiles. Componentes tales como óptica/sensor, iluminación, procesamiento de imágenes, memoria, fuente de alimentación, procesador es interfaz de usuario pueden estar separados. A menudo, algunos de los componentes son componentes
10 genéricos, tales como un procesador, PC o lente.

sistema de imagenología integrado: se trata de una cámara autónoma que contiene los siguientes componentes: estuche, fuente de alimentación, lente, sensor de imágenes, memoria de almacenamiento de imágenes, controles de usuario, monitor de usuario, electrónica de control interno que incluye instrucciones almacenadas para un procesador
15 integrado, y lógica de procesamiento de imágenes interna, incluidas instrucciones almacenadas para un procesador integrado. Una cámara réflex digital de lente única (DSLR) para consumo o profesional es un ejemplo de un sistema de imagenología integrado. El sistema de imagenología integrado puede tener lentes intercambiables, aunque esto no es un requisito. El sistema de imagenología integrado puede tener una capacidad de enfoque automático, tal como un método de enfoque automático con detección de contraste sin espejo o un método de detección de fase que utiliza un
20 espejo y un sensor separado. La lente puede tener capacidad de enfoque macro. El sistema de imagenología integrado puede tener módulos de almacenamiento de imágenes extraíbles y/o tener un cable para comunicar imágenes almacenadas, y/o un puerto de comunicaciones inalámbrico para comunicar imágenes almacenadas. Un sistema de imagenología integrado no requiere conexión a un ordenador externo para su funcionamiento, aunque dicha conexión puede ser opcional. Un sistema de imagenología integrado es distinto de un sistema de imagenología industrial,
25 médico o compuesto donde los componentes y/o la funcionalidad requeridos se dividen entre dos o más recintos físicos y uno de los recintos es o contiene un ordenador.

memoria de almacenamiento de imágenes interna: puede ser un almacenamiento de imágenes permanente dentro del cuerpo de cámara o puede proporcionarse mediante un módulo enchufable extraíble en una cavidad dentro del
30 cuerpo de cámara proporcionada para este propósito.

IR, o luz infrarroja: puede incluir longitudes de onda del infrarrojo cercano. Aproximadamente la banda de 650 nanómetros a 4.000 nanómetros.

35 Deflector de luz: Una pared, material o recipiente a prueba de luz, que impide que la luz ambiental o parásita entre en la óptica de la cámara, predominantemente entre la entrada al sistema óptico y el paciente. El deflector puede tener forma de pirámide rectangular o cónica truncada. El deflector puede consistir total o parcialmente en un material flexible, tal como paño negro y/o material rígido tal como papel negro, plástico, metal u otro material opaco no reflectante. Una parte o la totalidad de un deflector puede comprender una cubierta similar a un paño sobre la parte
40 superior tanto de la cámara como del paciente, que se extiende hacia abajo y alrededor del paciente y la cámara de modo que se impide que la mayor parte o la totalidad de la luz ambiental entre al sistema óptico de la cámara. En una realización, el deflector de luz es un tubo piramidal rígido y hueco, unido temporal o permanentemente en el extremo estrecho a la cámara con el extremo más ancho colocado o presionado contra el paciente.

45 Referencia de distancia lineal en la piel del paciente: Esta es una regla, marcas u otros medios, dentro del campo de visión, de modo que la totalidad o parte de una fotografía o imagen de la piel del paciente pueda medirse dimensionalmente en unidades lineales.

Macroentorno: Las células o el tejido en las inmediaciones que rodean una célula enferma o una lesión. Normalmente el macroentorno, como se utiliza en el presente documento, se refiere al espacio extravascular en la región de una
50 lesión, incluidas las paredes exteriores de la vasculatura.

Lente macro: Tradicionalmente se refería a una lente que obtenía imágenes de un objeto aproximadamente tan grande o más grande en el lugar de la imagen que el objeto real. Sin embargo, con la llegada de los modernos sensores de
55 imágenes de alta densidad, se utiliza en el presente documento la definición de que una lente macro, enfoque macro o imagenología macro se refiere a tener una imagen resultante visible, cuando se visualiza con una resolución utilizable y apropiada, ya sea en una copia impresa o en una imagen presentada electrónicamente, donde la imagen visualizada es al menos tan grande como la imagen original. Por ejemplo, si se obtienen imágenes de un lunar de un paciente cuyo diámetro real es de un milímetro, una imagen macro podría ser cualquier imagen de ese lunar mostrada con un
60 diámetro visible de al menos un milímetro.

Medición de una lesión - Una lesión, tal como un lunar o un cáncer, a menudo se mide con propósitos de diagnóstico y mantenimiento de historias clínicas. Dicha medición podría ser un diámetro o una circunferencia o un grosor. Dicha
65 medición puede ser manual o automática.

Microagujas (MN), como se utiliza en el presente documento, se refiere a una o más microproyecciones (por ejemplo,

dispuestas en una o más filas, una o más columnas, filas y/o columnas escalonadas, o una matriz que comprende una pluralidad de microproyecciones), generalmente con una longitud que va desde aproximadamente 1 µm hasta aproximadamente 5 µm o desde aproximadamente 25 µm hasta aproximadamente 2000 µm, que están unidas a un soporte de base. Una matriz puede comprender 10^2 , 10^3 , 10^4 , 10^5 o más microagujas, y su área puede variar desde aproximadamente 0,1 cm² hasta aproximadamente 100 cm². La aplicación de matrices de MN a membranas biológicas crea vías de transporte de dimensiones micrométricas, que permiten fácilmente el transporte de macromoléculas tales como polipéptidos grandes. En algunas realizaciones de la invención, se formula una matriz de microagujas como un parche de administración transdérmica. Las matrices de MN se pueden integrar, como alternativa, dentro de un dispositivo aplicador que, tras la activación, puede administrar la matriz de MN a la superficie de la piel, o las matrices de MN se pueden aplicar a la piel y a continuación activar el dispositivo para empujar la MN a través de la superficie de la piel. MN se puede utilizar para administrar la bioetiqueta o el marcado fiducial en la piel.

Se han utilizado diversos materiales para las microagujas. En alguna realización, son de interés materiales biodegradables en los que se puede incorporar la bioetiqueta. Dichos materiales incluyen diversos polímeros biodegradables o biocompatibles o monómeros reticulados, como se conoce en la técnica. Los materiales biodegradables pueden ser bioabsorbibles. Las bioetiquetas pueden absorberse o incorporarse a una región diana a medida que las microagujas se biodegradan. La dosis de bioetiqueta o fiducial que se debe administrar variará y puede oscilar entre al menos aproximadamente 1 ng/matriz de microagujas, al menos aproximadamente 10 ng, al menos aproximadamente 0,1 µg, al menos aproximadamente 1 µg, al menos aproximadamente 10 µg o más en una sola matriz. Las MN se pueden fabricar con una amplia gama de diseños (diferentes tamaños y formas) y diferentes tipos (sólido, hueco, afilado o plano) y pueden estar en el plano y/o fuera del plano.

Las MN poliméricas pueden proporcionar biocompatibilidad, biodegradabilidad, resistencia, dureza y claridad óptica. Para producir con precisión las dimensiones a microescala de las MN poliméricas, se pueden usar una variedad de técnicas basadas en moldes, tales como por ejemplo colada, troquelado en caliente, moldeo por inyección y moldeo por fundición de precisión, por ejemplo, moldes de polidimetilsiloxano (PDMS) con punta biselada, punta de cincel y cono ahusado. Los materiales poliméricos de interés para la fabricación incluyen, sin limitación; poli(metilmacrilato) (PMMA), poli-ácido L-láctico (PLA), poli-ácido glicólico (PGA) y ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), copolímero de olefina cíclica, poli(vinilpirrolidona) y carboximetilcelulosa sódica. También se han utilizado azúcares para fabricar las MN, tales como galactosa, maltosa, aliginate, quitosano y dextrina. Los materiales pueden reticularse a través de intercambio iónico, fotopolimerización y similares.

Como alternativa a una microaguja biodegradable, se puede utilizar una microaguja que es una aguja hueca que tiene una altura expuesta de entre aproximadamente 0 y 1 mm y una longitud total de entre aproximadamente 0,3 mm y aproximadamente 2,5 mm, habitualmente entre calibre 30 y 34. Habitualmente, la microaguja es una aguja hueca que tiene una longitud de menos de aproximadamente 2,5 mm. Las bioetiquetas se administran en la piel a una profundidad de al menos aproximadamente 0,3 mm y no más de aproximadamente 2,5 mm mediante la microaguja. Las bioetiquetas se pueden administrar a través de la porción hueca de la microaguja. Las bioetiquetas se pueden almacenar y/o administrar a través de un canal en la microaguja. En algunas realizaciones alternativas, las microagujas se pueden recubrir con materiales, tales como bioetiquetas.

IR cercano: Aproximadamente la banda de 650 a 1400 nanómetros. En el presente documento, el término "IR" o "infrarrojo" generalmente se refiere a la banda de IR cercano o incluye la banda de IR cercano, a menos que se indique lo contrario.

Profesional médico: idealmente un facultativo, tal como un dermatólogo. Sin embargo, este término se aplica a cualquier facultativo, proveedor de atención médica, otro personal médico o técnico que use esta invención. El profesional médico puede incluir cualquier individuo con formación o conocimientos en el uso de los sistemas y métodos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, puede incluir al paciente.

Filtro óptico extraíble: el filtro se puede retirar por completo o se puede reposicionar de modo que ya no esté en la trayectoria óptica de la cámara. El movimiento del filtro puede ser completamente manual, o puede ser asistido por un mecanismo motorizado cuyo funcionamiento es controlado por un usuario; o puede ser completamente automatizado. Puede estar involucrado más de un filtro. Por ejemplo, uno o más filtros pueden estar en una platina, donde se selecciona un filtro moviendo la platina. Uno o más filtros pueden estar en un carrusel giratorio. Uno o más filtros pueden rotar o girar sobre una bisagra fuera de la trayectoria óptica. Un diseño de bisagra adecuado es similar al diseño de las populares gafas de sol abatibles.

SLR - Cámara réflex de lente única.

Transmitir o bloquear longitudes de onda de luz: un filtro ideal puede caracterizarse por dejar pasar el 100 % de la luz dentro de una banda de paso y dejar pasar el 0 % de la luz fuera de esa banda de paso. Un filtro idealizado de este tipo tiene asociada una curva espectral en forma de rectángulo con al menos un borde vertical. Sin embargo, filtros disponibles, como apreciará un experto en la materia, tienen lados inclinados en su curva espectral. Además, la luz que pasa en la banda de paso es a menudo ligeramente inferior al 100 % y la cantidad de luz que pasa fuera de la banda de paso es a menudo superior al 0 %. Esto significa que hay un intervalo de longitudes de onda de luz en el

que la cantidad de luz que pasa por el filtro varía, quizás monóticamente o quizás no monóticamente, desde dentro de la banda de paso hasta fuera de la banda de paso. Por tanto, no existe una frecuencia de corte exacta que defina al menos un lado de la banda de paso. Los filtros también pueden ser de paso bajo o de paso alto. Por convención, dependiendo del tipo de filtro y la aplicación, el umbral de banda de paso indicado podría estar en la longitud de onda donde el 50 % de la luz pasa a través del filtro, o podría estar determinado por alguna otra métrica. Cuando se hace referencia en el presente documento a un espectro, banda de paso, intervalo, banda de excitación, banda de emisión, transmisión o bloqueo de la luz, u otra referencia a un intervalo de longitudes de onda de luz, se están utilizando los términos aceptados en la técnica para describir la banda, incluido el entendimiento de que la luz que pasa y que se bloquea puede ser menor que el 100 % o mayor que el 0 % respectivamente.

Luz visible: Aproximadamente en la banda de 400 a 700 nanómetros. Dentro de la banda de luz de 650 a 1400 nanómetros: la banda ideal para el enfoque está en la misma longitud de onda infrarroja que la longitud de onda de emisión máxima de una emisión fluorescente procedente de la bioetiqueta en el paciente. Sin embargo, normalmente existe una flexibilidad considerable en el intervalo exacto de longitudes de onda utilizables para el enfoque automático. El enfoque automático no necesariamente tiene que enfocar todas las longitudes de onda ni ninguna longitud de onda entre 650 y 1400 nm, sino que tiene que centrarse en las longitudes de onda de emisión para las bioetiquetas en uso. En una realización que usa Cy5.5 como compuesto fluorescente, este intervalo es de aproximadamente 690 a 750 nm. En otra realización que usa ICG como compuesto fluorescente, este intervalo es de aproximadamente 815 a 915 nm.

Los aspectos y ventajas adicionales de la presente divulgación serán fácilmente evidentes para los expertos en esta técnica a partir de la siguiente descripción detallada, en donde solo se muestran y describen realizaciones ilustrativas de la presente divulgación. Como se llevará a cabo, la presente divulgación hace posible otras realizaciones distintas y sus diversos detalles pueden modificarse en varios sentidos obvios, todo ello sin apartarse de la divulgación. Por consiguiente, los dibujos y la descripción deben considerarse de naturaleza ilustrativa y no restrictiva.

Breve descripción de los dibujos

Los rasgos distintivos novedosos de la invención reivindicada se exponen específicamente en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de los rasgos distintivos y ventajas mediante referencia a la siguiente descripción detallada que establece realizaciones ilustrativas y los dibujos o figuras adjuntos (también "FIG." o "FIGs." en el presente documento) de los cuales:

La figura 1a muestra un diagrama de bloques de una cámara.

La figura 1b muestra una vista isométrica en modelo transparente de la cámara, en una realización.

La figura 2a muestra una realización de un método de diagnóstico.

La figura 2b muestra una realización de un método para transferencia de imágenes y clasificación de lunares.

La figura 3a muestra una vista en corte de una realización de la cámara.

La figura 3b muestra una vista isométrica de la cámara desde atrás.

La figura 4 muestra una imagen fotográfica en blanco y negro de la invención que muestra un lunar y dos fiduciales usando luz blanca.

La figura 5 muestra dos fotografías en blanco y negro de un tumor cutáneo y un crecimiento cutáneo benigno y fiduciales en luz IR y en luz blanca.

Las figuras 6a y 6b muestran una realización de un fiducial y una variación, respectivamente.

La figura 7 muestra una realización de la selección de marcadores fluorescentes y espectros de luz y espectros de filtro asociados.

Las figuras 8a y 8b muestran un lunar benigno tratado por vía tópica con una bioetiqueta en luz visible y luz IR, respectivamente.

Las figuras 9a y 9b muestran un lunar de melanoma recurrente tratado por vía tópica con una bioetiqueta en luz visible y luz IR, respectivamente.

La figura 10 muestra un gráfico X-Y de dos rasgos distintivos identificados automáticamente a partir de análisis de imágenes de imágenes de muestra. En el gráfico se muestran tres tipos de lunares como símbolos diferentes.

La figura 11 muestra un diagrama de flujo del procesamiento de imágenes.

La figura 12 muestra una imagen de un lunar superpuesta con dos líneas de iluminación con patrón.

La figura 13 muestra una curva de ejemplo para un único filtro híbrido.

Descripción detallada

Si bien en el presente documento se han mostrado y descrito diversas realizaciones de la invención, será obvio para las personas expertas en la materia que tales realizaciones se proporcionan solamente a modo de ejemplo. Los expertos en la materia podrán realizar numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la invención definida por las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que se pueden emplear diversas alternativas a las realizaciones de la invención descritas en el presente documento.

En un aspecto, se proporcionan sistemas, composiciones y métodos para obtener imágenes de lesiones de cavidad y/o tisulares. Diversos aspectos descritos en el presente documento se pueden aplicar a cualquiera de las aplicaciones

particulares que se exponen a continuación, solos o en combinación, o para cualquier otro tipo de sistemas de imagenología. Las realizaciones descritas en el presente documento pueden aplicarse como un sistema o método independiente, o como parte de un sistema de diagnóstico y/o tratamiento médico integrado. Se entenderá que diferentes aspectos se pueden apreciar individualmente, colectivamente o en combinación entre sí. Métodos de análisis

Se pueden proporcionar sistemas y métodos para obtener imágenes de y/o analizar una región objetivo. En algunas realizaciones, la región objetivo puede incluir una superficie de cavidad/tisular. La superficie de cavidad/tisular que se va a analizar se puede identificar, por ejemplo, por la presencia de una presunta lesión. En algunas realizaciones, un área objetivo puede ser la superficie de compartimentos de cavidad/tejido donde existe una sospecha de cáncer, lesión cancerosa o precancerosa, que puede denominarse área de interés o área de interés de diagnóstico. Las superficies incluyen piel, cuello uterino, superficies de la mucosa bucal, vejiga y similares. En algunas realizaciones la superficie es piel.

Una presunta lesión puede tener menos de aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 mm de diámetro (o cualquier otra dimensión tal como radio, longitud, anchura, altura, perímetro o circunferencia). La presunta lesión puede tener más de 20 mm de diámetro. Una lesión sospechosa puede ser asimétrica o simétrica. Una lesión sospechosa puede tener bordes regulares o irregulares. La lesión puede contener o no exceso de pigmento o melanina. La lesión puede contener o no más de 1 color. La lesión puede o no estar evolucionando. La lesión puede o no inducir una sensación perceptible en el paciente. La superficie de cavidad/tisular se puede limpiar con agua, alcohol y/o un tensioactivo antes del ensayo, o por otros medios habituales en la práctica de un profesional médico.

La superficie de cavidad/tisular se preacondiciona opcionalmente para aumentar la administración de la bioetiqueta a través de la superficie. Para el preacondicionamiento, se puede aplicar un potenciador de la penetración a la superficie de cavidad/tisular antes de poner en contacto la superficie con la bioetiqueta. Los potenciadores de la penetración pueden incluir sulfóxidos (tales como dimetilsulfóxido, DMSO), azonas (por ejemplo, laurocapram), pirrolidonas (por ejemplo 2-pirrolidona, 2P), alcoholes y alcanoles (etanol o decanol), glicoles (por ejemplo propilenglicol, PG, un excipiente común en formas farmacéuticas aplicadas por vía tópica), tensioactivos (también comunes en formas farmacéuticas) y/o terpenos. El DMSO es de particular interés. La concentración del potenciador de la penetración puede variar del 10 - 90 % o 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 % o 10-15, 15-20, 20-25, 25-30, 30-35, 35-40, 40-45, 45-50, 50-55, 55-60, 60-65, 65-70, 70-75, 75-80, 80-85 u 85-90 % o 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90 %. En algunos casos, si un potenciador de la penetración es DMSO, un intervalo preferente de concentración de DMSO puede estar entre el 40-70 %.

Opcionalmente, como una etapa de preacondicionamiento adicional, o en combinación con el preacondicionamiento utilizando un potenciador de la penetración, se puede añadir un bloqueador al vehículo. El bloqueador puede ser una proteína no asociada con la lesión de interés, por ejemplo, albúmina, caseína, etc. La concentración del bloqueador puede variar del 0,01 al 10 %, o 0,01-0,1, 0,1-0,2, 0,2-0,3, 0,3-0,4, 0,4-0,5, 0,5-0,6, 0,6-0,7, 0,7-0,8, 0,8-0,9, 0,9-1, 0,1-0,2, 0,2-0,3, 0,3-0,4, 0,4-0,5, 0,5-0,6, 0,6-0,7, 0,7-0,8, 0,8-0,9, 0,9-1, 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9 o 9-10 %. Una concentración de bloqueador preferente puede estar entre el 0,2 %-2 %.

En algunas realizaciones, la divulgación incluye un método para mejorar la transferencia de un agente a través de la piel intacta, comprendiendo el método preacondicionar la piel mediante la aplicación tópica de una dosis eficaz de un potenciador de la penetración en ausencia del agente, durante un período de tiempo (por ejemplo, de 5 a 30 minutos); y aplicar por vía tópica el agente en un vehículo que comprende un potenciador de la penetración, en donde la transferencia del agente a través de piel intacta aumenta en relación con la transferencia en ausencia de preacondicionamiento.

En algunas realizaciones, a continuación, se aplica la bioetiqueta a la superficie de cavidad/tisular. La bioetiqueta generalmente se formula en un vehículo fisiológicamente aceptable, que comprende opcionalmente un potenciador de la penetración como se ha descrito anteriormente. La bioetiqueta se puede aplicar por vía tópica en la región de interés o mediante inyección subdérmica con una microaguja en el área de interés o el área de interés de diagnóstico. En algunas realizaciones, la penetración de la bioetiqueta se produce dentro de aproximadamente 2 cm de la superficie. La bioetiqueta puede penetrar aproximadamente o menos de 0,1 cm, 0,3 cm, 0,5 cm, 0,7 cm, 1,0 cm, 1,3 cm, 1,5 cm o 2,0 cm. Cuando la administración es mediante inyección subdérmica, no será necesario incluir un potenciador de la penetración en la formulación. En los métodos de la invención, la bioetiqueta no se inyecta en el torrente sanguíneo. Por ejemplo, este enfoque, que es menos invasivo, también está menos sujeto a efectos secundarios y no requiere una aguja estéril. La aplicación tópica proporciona una serie de beneficios, al ser no invasiva, no requiere una aguja estéril y también es más fácil para el profesional médico. Los métodos de aplicación incluyen el uso de microagujas, nanoagujas, parches activos y parches pasivos. La aplicación tópica incluye el uso de un gel, tal como un gel que necesita ser activado, ya sea química o mecánicamente, desde un estado de almacenamiento a un estado utilizable.

La formulación de bioetiqueta puede comprender un disolvente y, opcionalmente, un bloqueador, penetrador cutáneo y/o potenciador, agente de apareamiento iónico, co-disolvente y/o humectantes y/o espesantes, solos o en diversas

combinaciones. El disolvente funciona como portador para la bioetiqueta. El penetrador cutáneo facilita la penetración transdérmica. El potenciador reduce el ruido de fondo al inducir una transferencia eficiente del estrato córneo. El bloqueador bloquea los epítomos expuestos en la piel e impide o reduce la unión no específica de la bioetiqueta a estos epítomos. La formulación puede ser un líquido o gel, por ejemplo, se puede incluir un espesante para generar una formulación tipo gel o en una formulación compuesta por micelas o micelas inversas en un dispensador de líquido o aerosol. Con una formulación líquida, en algunas realizaciones se añade una barrera para impedir que el líquido se escurra de la piel. Esta barrera puede ser una sustancia tipo gel que genera una tensión superficial para una cantidad apropiada de la combinación de penetración transdérmica, o una barrera mecánica, tal como un polímero.

Como alternativa, la bioetiqueta se puede adherir a una membrana y secar, donde un disolvente, incluyendo por ejemplo un potenciador de la penetración, se utiliza para humedecer la membrana inmediatamente antes del contacto con la superficie de cavidad/tisular.

Es deseable que la formulación proporcione una liberación rápida del agente bioetiqueta desde el vehículo a la superficie de cavidad/tisular; la bioetiqueta podría transportarse rápidamente a través de la superficie de cavidad/tisular para producir una imagen de fondo bajo; los componentes residuales del vehículo preferentemente no deben disociarse de la bioetiqueta después del transporte, para no interferir en la unión de la bioetiqueta; no ser tóxico ni sensibilizantes; ser aceptable para los revisores regulatorios de la FDA y la EMA; opcionalmente contienen un agente formador de viscosidad para que la formulación permanezca en su lugar hasta que el vehículo penetre en la superficie; y/o sea fácil eliminar los residuos de la superficie. Un transporte rápido puede durar menos de aproximadamente 5, 10 o 15 minutos.

Los disolventes o codisolventes incluyen agua, solución salina, DMSO, etanol, propilenglicol, PEG 300, N-metilpirrolidona, miristato de isopropilo, labrafil, labrasol, gelucires, tensioactivos, cloruro de dodecilpiridinio, poloxámero, sorbitol, aceites, glicerina, azona; éter monoetilico de dietilenglicol; nonoxinol-9; NMP; ciclodextrinas; tensioactivos (tales como tween 80 y cremophor); vitamina E TPGS; y similares tal como se conocen en la técnica.

Los agentes de apareamiento iónico incluyen etanolamina, trietanolamina y cloruro de dodecilpiridinio; ácido oleico y lauril sulfato de sodio; y muchos otros.

Los codisolventes y humectantes incluyen propilenglicol o miristato de isopropilo.

Los espesantes incluyen hidroxietilcelulosa, carbómero o almidón.

La formulación puede proporcionarse como una sustancia liofilizada en unidades de uso único o múltiple. Puede ser reconstituida por un farmacéutico o profesional médico antes de su uso. Como alternativa, se proporciona en una formulación estable donde no se requiere reconstitución y puede ser utilizada directamente por el proveedor médico.

La dosis de la bioetiqueta puede ser de 1 fg-1 g, 1 fg-1 pg, 1 pg-1 ng 1 pg-1 microg, 1 microg-1 mg, 1 mg-1 g, 1-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-150, 150-200, 200-250, 250-300, 300-350, 350-400, 400-450, 450, 500, 500-550, 550-600, 600-650, 650-700, 700-750, 750-800-800-850, 850-900, 900-1000 fg, 1-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100 pg, 1-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-150, 150-200, 200-250, 250-300, 300-350, 350-400, 400-450, 450, 500, 500-550, 550-600, 600-650, 650-700, 700-750, 750-800-800-850, 850-900, 900-1000 ng, 1-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-150, 150-200, 200-250, 250-300, 300-350, 350-400, 400-450, 450, 500, 500-550, 550-600, 600-650, 650-700, 700-750, 750-800-800-850, 850-900, 900-1000 microg, 1-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-150, 150-200, 200-250, 250-300, 300-350, 350-400, 400-450, 450, 500, 500-550, 550-600, 600-650, 650-700, 700-750, 750-800-800-850, 850-900, 900-1000 mg, 1-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-150, 150-200, 200-250, 250-300, 300-350, 350-400, 400-450, 450, 500, 500-550, 550-600, 600-650, 650-700, 700-750, 750-800-800-850, 850-900, 900-1000 g. La cantidad preferida de bioetiqueta en una realización está entre 1 fg y 0,1 microg. Las unidades pueden leerse de modo que fg es femtogramos; pg es picogramos; ng es nanogramos; microg es microgramos; mg es miligramos; g es gramos.

Un volumen preferente de bioetiqueta aplicado a la superficie de cavidad/tisular está entre 50 y 150 microlitros por centímetro cuadrado. Dependiendo de la aplicación y la realización, la bioetiqueta se puede aplicar en un volumen de 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000 microlitros.

Dependiendo de la aplicación y en una realización, la formulación de bioetiqueta puede ser del 10 - 90 % o 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 % o 10-15, 15-20, 20-25, 25-30, 30-35, 35-40, 40-45, 45-50, 50-55, 55-60, 60-65, 65-70, 70-75, 75-80, 80-85, 85-90 % o 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, u 80-90 % de DMSO.

La bioetiqueta interactúa con el tejido y se une a los socios de unión apropiados, un proceso que normalmente tarda varios minutos. A continuación se elimina el material de bioetiqueta en exceso, no unido. En algunos ejemplos, la eliminación puede realizarse lavando o limpiando con agua o solución salina, con o sin un detergente. Dependiendo de la aplicación y la realización, el exceso de bioetiqueta (no unida o no retenida) se puede eliminar después de 1, 2,

3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20 minutos o en el plazo de 20-25, 25-30, 30-35, 35-40, 40-45, 50-55, 55-60 minutos, o en el plazo de 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-11, 11-12, 12-13, 13-14, 14-15, 15-16, 16-17, 17-18, 18-19, 19-20, 20-21, 21-22, 22-23, 23-24 horas o en el plazo de 1-2 días. Un tiempo preferente de aplicación de la bioetiqueta está entre 2 y 15 minutos y menos de 2 horas. La retención de la bioetiqueta en el compartimento de cavidad/tisular ocurre cuando se encuentra el socio de unión apropiado en el macroentorno de la lesión.

En una realización, antes de obtener imágenes del área de interés, se pueden aplicar marcadores de calibración en forma de fiduciales próximos a la lesión en el área de interés. Los fiduciales se colocan en el paciente o se fijan al dispositivo de imagenología. Los fiduciales se pueden proporcionar de forma extraíble en el paciente, apoyados sobre el paciente, fijados (de manera extraíble o permanente) al dispositivo de imagenología o proporcionados por separado del dispositivo de imagenología. Dependiendo de la aplicación, las imágenes pueden adquirirse antes de la aplicación de la bioetiqueta así como después de la aplicación. Las imágenes se pueden adquirir usando una cámara o cualquiera de los dispositivos, sistemas y métodos descritos en esta memoria descriptiva.

En algunas realizaciones, una cámara toma dos imágenes del área de interés. Una imagen (en color o escala de grises) puede utilizar luz visible y la segunda imagen puede utilizar luz en los espectros de emisión de la bioetiqueta. La luz de emisión puede activarse mediante luz procedente de la cámara en la banda de activación de la bioetiqueta.

Las imágenes normalmente se transfieren fuera de la cámara para un análisis médico posterior. Este análisis puede incluir la comparación de rasgos distintivos estadísticos calculados tanto en la imagen, imagen fusionada o superpuesta compuesta tanto de la imagen de luz visible como de la imagen de luz de emisión del área de interés. En una realización alternativa, el par de imágenes se presenta como un par, aunque se prefiere la primera presentación. Dichos rasgos distintivos estadísticos pueden incluir dimensiones, brillo, intensidad, contraste, color, rasgos distintivos o textura 3D mapeadas, o cualquier otro rasgo distintivo discernible a partir de las imágenes.

Las imágenes se analizan para identificar la intensidad de la retención de la etiqueta informadora del agente de imagenología en el tejido circundante y el patrón de su retención en el tejido de interés. La intensidad de imagen se calibra según la intensidad de las etiquetas de calibración.

En algunas realizaciones, la etiqueta de calibración contiene un código de barras único u otro identificador para la identificación de la lesión de la que se obtienen imágenes. (El código de barras generalmente se refiere a información que es única para una etiqueta específica, por ejemplo: código de barras lineal, código de barras métrico 2D) La etiqueta de calibración puede incluir un identificador visual.

El resultado del análisis se puede estratificar en clasificaciones que reflejen la probabilidad de que la lesión sea un tumor. Las figuras 2a y 2b proporcionan ejemplos de métodos de análisis.

Detección de tumores

En algunas realizaciones, los métodos de diagnóstico se basan en la obtención de imágenes de una bioetiqueta aplicada externamente que interactúa específicamente con una entidad de interés asociada al cáncer y, por tanto, distingue entre lesiones patológicas y no patológicas en una superficie del cuerpo. Los marcadores de interés incluyen marcadores expresados en células neoplásicas, marcadores expresados selectivamente en células neoplásicas o en sus inmediaciones del microentorno, fabricantes asociados con la remodelación de tejidos, marcadores de células inmunitarias reclutadas en la piel en investigación después de la aplicación de una entidad que puede reclutar la respuesta, marcadores expresados en células asociadas con la angiogénesis tumoral; marcadores secretados por células neoplásicas; y similares, en particular marcadores de superficie celular o secretados. Opcionalmente, el marcador se compara con un control negativo y/o positivo, por ejemplo, un fluoróforo en ausencia de una sonda de unión como control negativo; y similares. Como alternativa, se pueden incluir en los kits instrucciones opcionales que muestren imágenes positivas y negativas.

Aplicación tópica

En algunas realizaciones de la divulgación, un procedimiento optimizado o mejorado para la adquisición de imágenes con ruido de fondo mínimo o reducido utiliza el siguiente proceso para la aplicación de bioetiquetas. La superficie de cavidad tisular se puede limpiar primero con una solución limpiadora, que comprende normalmente alcohol, o tensioactivo, o solución salina o agua o alguna combinación de estos. La lesión se contiene usando una barrera o, como alternativa, se aplica la bioetiqueta en una formulación de gel. Entre los ejemplos de dichas barreras se incluyen la vaselina, un polímero aplicado directamente sobre la piel u otro medio de barrera. Después, se prepara el estrato córneo. Se aplica por vía tópica una formulación de preacondicionamiento de potenciador de la penetración con o sin bloqueador. Después de un breve tiempo de incubación de la formulación de preacondicionamiento, la formulación de bioetiqueta se aplica a la superficie de la cavidad/tisular. Después de un tiempo de incubación de la formulación de bioetiqueta, el exceso se puede lavar usando solución salina o agua con o sin detergente u otro tensioactivo. El tiempo de incubación puede ser un período de tiempo predeterminado, tal como cantidades de tiempo descritas en cualquier otro sitio en el presente documento. El tiempo de incubación puede ser flexible y depender de uno o más indicadores.

La aplicación puede realizarse, como alternativa, mediante inyección intradérmica o subdérmica, en lugar de tópica. La aplicación también puede realizarse mediante pulverización. Los métodos de aplicación también incluyen el uso de microagujas, nanoagujas, parches activos y parches pasivos

5 Cámara

Se puede utilizar un dispositivo de imagenología para obtener imágenes de un área de interés objetivo. El dispositivo de imagenología puede ser una cámara que tenga uno o más componentes, características o rasgos distintivos descritos en el presente documento. La figura 1a, la figura 1b, la figura 3a y la figura 3b proporcionan ejemplos de dispositivos de imagenología que pueden utilizarse de acuerdo con realizaciones de la invención. Preferentemente, la cámara que captura el área de interés tiene enfoque automático y es capaz de enfocar la lesión misma. Un sistema de este tipo podría ser teóricamente posible si la lesión emitiera fluorescencia desde la bioetiqueta. Sin embargo, si no hay células cancerosas en la lesión, faltará la bioetiqueta y no habrá ninguna fuente de luz en la que la cámara pueda enfocar. Por lo tanto, para manejar el caso de lesiones no cancerosas, esta invención utiliza la adición de un fiducial novedoso. El fiducial comprende un marcador o etiqueta fluorescente que comprende el mismo compuesto fluorescente que el marcador fluorescente presente en la bioetiqueta, o comprende un compuesto que emite luz en un espectro compatible con la bioetiqueta (por ejemplo, Verde FD&C N.º 3) de modo que pueda ser detectado por la óptica de la cámara y utilizado como objetivo para el enfoque automático. Los espectros compatibles incluyen, por ejemplo, un espectro que comprende luz de excitación en los espectros de la excitación de la bioetiqueta, y la emisión de luz del fiducial comprende una emisión espectral dentro del espectro de emisión de la bioetiqueta. En algunos casos, el colorante alimentario común se puede utilizar como compuesto fluorescente en el fiducial. El fiducial se puede aplicar directamente a la superficie tisular/de cavidad o sobre un medio que a continuación se aplica a la superficie, por ejemplo una pegatina o transferirse desde un medio a la piel, por ejemplo un tatuaje temporal o permanente.

Este método de la divulgación puede incluir tanto el uso de enfoque automático en la cámara como el uso de un fiducial fluorescente. También puede incluir el uso del enfoque automático de forma independiente, el uso de un fiducial fluorescente de forma independiente, o ninguno de estos rasgos distintivos.

En una realización preferente, una entrada del usuario en el dispositivo de imagenología integrado cambia el enfoque automático de luz visible a luz infrarroja. Esto es necesario o preferente cuando el enfoque automático se basa en la detección de fase debido a la diferente anchura de las líneas de fase cuando se enfocan correctamente en IR en comparación con la luz visible. Para el enfoque automático basado en contraste, no se necesita ningún cambio en el algoritmo ni en las constantes y, por tanto, no se necesita ninguna entrada del usuario en la cámara. Como alternativa, el medio para seleccionar el enfoque automático visible o IR se determina automáticamente a partir de qué iluminador está encendido, respectivamente. Un medio, la realización preferida, usa el dial de modo o el botón pulsador de la cámara para esta selección. Para este propósito se programa un "modo personalizado" proporcionado en el dial o uno de los otros modos, tales como modo "retrato" o "noche", se adopta para este propósito. Los sistemas de control de cámara basados en pantalla táctil son idealmente extensibles para cubrir específicamente esta selección de manera explícita. Un dispositivo de imagenología integrado puede permitir un cambio de enfoque automático entre diferentes espectros de radiación electromagnética, tales como luz visible y luz infrarroja. Dicho enfoque automático puede realizarse manualmente con la intervención del usuario o automáticamente sin necesidad de entrada del usuario. Este enfoque automático puede producirse con ayuda de un procesador.

En algunas realizaciones no se utilizan fiduciales o no son adecuados para el enfoque automático. Esto se puede solucionar añadiendo una fuente de luz adicional que emita luz en espectros comparables a las longitudes de onda de emisión de la bioetiqueta, usando, a continuación, el enfoque automático para enfocar el sujeto usando esta luz. En una realización, esta fuente de luz se proporciona como parte integral de la invención, usando LED de banda estrecha o LED con un filtro espectral. Una vez completado el enfoque automático, esta fuente de luz se apaga e inmediatamente se enciende la fuente de luz de excitación y se toma la fotografía. Se puede utilizar cualquier fuente de luz conocida en la técnica, que puede incluir diodos emisores de luz (LED), fuentes de luz estimuladas por electrones, fuentes de luz incandescente, fuentes de luz electroluminiscentes, lámparas de descarga de gas, o lámparas de descarga de gas de alta intensidad. Las fuentes de luz pueden funcionar eléctricamente y/o utilizar luminiscencia química o biológica.

No hay nada en esta divulgación que impida el uso de cámaras industriales u otros dispositivos o tecnologías de imagenología. Como un ejemplo, un sistema de imagenología integrado permite la adición de software proporcionado por el usuario. Un primer ejemplo es una cámara que ejecuta el sistema operativo Android con una interfaz USB. Una aplicación proporcionada por el usuario, que se ejecuta en la cámara, realiza los métodos descritos en el presente documento; si bien la interfaz USB proporciona una interfaz a una funcionalidad no proporcionada originalmente en la cámara, tal como encender y apagar la iluminación, filtros móviles y similares. La cámara puede incluir opcionalmente una memoria local y/o un procesador. La memoria local puede almacenar medios legibles por ordenador no transitorios que comprenden código, lógica, instrucciones para realizar una o más etapas. El procesador puede ser capaz de realizar una o más etapas, opcionalmente de acuerdo con el medio legible por ordenador no transitorio. Un segundo ejemplo de un sistema de imagenología alternativo comprende una óptica genérica y un generador de imágenes, con un ordenador de placa única que proporciona un procesador y memoria, o una interfaz de memoria, para implementar

los métodos descritos en el presente documento. Como tercer ejemplo, un dispositivo electrónico portátil, tal como una tableta o un teléfono inteligente, proporciona la plataforma para una aplicación, memoria y la interfaz de usuario de esta invención. Los dispositivos electrónicos portátiles utilizan una interfaz incorporada, tal como USB o Bluetooth, para interactuar con la funcionalidad requerida no incluida inicialmente en el dispositivo electrónico portátil. La cámara puede incluir una o más de las funcionalidades integradas o puede comunicarse con uno o más dispositivos externos que proporcionen una o más de las funcionalidades descritas en el presente documento. La cámara puede comunicarse con un dispositivo externo a través de una comunicación por cable o inalámbrica. La cámara puede comunicarse directamente con un dispositivo o dispositivos externos, o puede comunicarse con el dispositivo o dispositivos externos a través de una red, tal como una red de área local (LAN), red de área amplia (WAN), tal como Internet, red de telecomunicaciones, o cualquier otra red. Dichas cámaras también pueden encontrar uso en los métodos de la invención como endoscopio, es decir, una cámara industrial general con fibra óptica para transferir la imagen, como se conoce en la técnica.

El funcionamiento de la cámara incluye diversos grados de funcionamiento manual y funcionamiento automático, dependiendo de la realización. En una realización más manual, las dos fotografías en luz infrarroja y luz visible se toman por separado. Los filtros en la trayectoria óptica se mueven manualmente entre exposiciones. Se presiona el disparador una vez para cada imagen que se desea adquirir. En una realización más automática, el funcionamiento de "un botón" toma ambas imágenes, cambiando automáticamente los filtros y modos de la cámara entre las dos exposiciones.

En esta segunda realización de "un botón" se puede implementar dentro del firmware del dispositivo de imagenología integrado, que se actualiza para este propósito a partir del firmware proporcionado por el fabricante del dispositivo de imagenología integrado. Como alternativa, se puede utilizar un controlador separado, que está integrado en la cámara de esta invención, pero no es interno al dispositivo de imagenología integrado. En el último caso, un microprocesador y una lógica de control constituyen una implementación típica. Idealmente, el "un botón" es el disparador existente en el dispositivo de imagenología integrado. Sin embargo, también puede ser un botón separado, que es una entrada al controlador separado. Para mover los filtros, se puede utilizar un motor simple con una platina o bisagras. En realizaciones alternativas adicionales, el controlador separado puede ser externo a la cámara.

imagenología

De acuerdo con una realización, el proceso de imagenología puede requerir tanto una imagen en color de luz visible (por ejemplo, luz blanca) como también una imagen que utiliza luz en los espectros de emisión. Estas dos imágenes se toman en cualquier orden. La imagen de los espectros de emisión normalmente utiliza como fuentes de luz únicamente la luz emitida por los componentes de etiqueta detectables de la bioetiqueta y/o los fiduciales. Estas fuentes de luz se activan mediante la luz en los espectros de activación de los componentes fluorescentes, donde la luz de activación proviene de la cámara. Sin embargo, como alternativa, se puede adquirir una imagen del espectro de emisión de luz emitida en el intervalo de una etiqueta fluorescente.

Generalmente, cuando las dos imágenes se analizan juntas con un propósito médico, la imagen de luz visible muestra lo que ve una persona, tal como un lunar, y la imagen del espectro de emisión, debido a la bioetiqueta y a los demás elementos de esta invención, muestra las células cancerosas.

Generalmente, cuando se analizan imágenes triples, se utiliza la imagen de iluminación de estructura para analizar la rugosidad del lunar y segmentar el pelo que lo oculta. Es posible filtrar o eliminar el pelo de la imagen basándose en la segmentación del pelo.

Se debe tomar una imagen del área de interés en los espectros de emisión antes de la aplicación de la bioetiqueta para la sustracción de fondo, en algunas realizaciones.

De acuerdo con realizaciones de la divulgación, se pueden capturar múltiples imágenes. Las múltiples imágenes pueden capturarse bajo diferentes espectros de fuentes de luz o longitudes de onda. Se pueden capturar imágenes de múltiples longitudes de onda. Por ejemplo, se pueden utilizar una o más fuentes de luz blanca o fuentes de luz fluorescente. Una o más imágenes pueden incluir análisis de las rasgos distintivos que se muestran en las imágenes. Las imágenes pueden capturarse desde el mismo ángulo o desde ángulos variables. Se pueden capturar una, dos, tres, cuatro o más imágenes. Las imágenes se pueden comparar, contrastar y/o superponer.

el procesamiento y análisis de imágenes puede ser manual o automático, dependiendo de la realización. La realización preferida es maximizar el procesamiento realizado automáticamente. El procesamiento computarizado de imágenes se puede realizar en la cámara, utilizando su procesador incorporado, o en un ordenador, tableta, teléfono inteligente u otro dispositivo informático electrónico. Las etapas del procesamiento de imágenes se pueden dividir entre múltiples dispositivos.

La realización del uso de luz blanca no es un requisito para esta invención. Las imágenes de doble longitud de onda tienen una ventaja diagnóstica sustancial. Sin embargo, para la implementación más simple y de menor costo, tal como las que se pueden utilizar para uso doméstico o en clínicas remotas, solo se utilizan imágenes de un solo

intervalo de longitud de onda, tales como la imagen fluorescente. Por ejemplo, ver e identificar el borde del lunar generalmente es práctico solo con la imagen fluorescente. Los diagnósticos médicos pueden ser incompletos en algunas realizaciones, pero cualquier fluorescencia de bioetiqueta visible en la imagen es un fuerte indicio de que es necesario un diagnóstico y tratamiento médico adicional.

5

Análisis automatizado

Las etapas de análisis automatizado incluyen una o más de las siguientes.

- 10 En primer lugar, la lesión se delinea de forma automática o manual en la imagen de luz blanca. Los fiduciales se pueden identificar en esta imagen. A continuación, la imagen de luz blanca se superpone a la imagen fluorescente usando los elementos del fiducial para este propósito. La circunferencia de la lesión se identifica en la imagen fluorescente. Esta circunferencia se debe medir, en una realización, usando los elementos de medición proporcionados por el fiducial. El elemento de medición proporcionado por el fiducial se puede usar para la calibración de la medición, y la medición puede realizarse automáticamente con la ayuda de un procesador. Se compara la intensidad de fluorescencia en la imagen fluorescente en el lunar y alrededor de la lesión. La intensidad se calcula en comparación con la fluorescencia en la porción calibrada en los fiduciales. La intensidad se puede calcular con ayuda de un procesador.

- 20 También se calcula la fluorescencia en la piel alrededor de la lesión y en la lesión y se compara con la imagen de fluorescencia tomada antes de aplicar la bioetiqueta, si se tomó una imagen del área de interés antes de la aplicación de la bioetiqueta.

- 25 Se extraen rasgos distintivos adicionales usando algoritmos de análisis de imágenes para identificar rasgos distintivos que distinguen y estratifican los lunares de acuerdo con el nivel de malignidad creciente. Un procesador puede realizar una o más etapas o cálculos dictados por los algoritmos de análisis.

La figura 4 proporciona un ejemplo de una imagen útil o generada durante el análisis automatizado.

30 Presentación de análisis

- Dependiendo de la realización, los resultados del análisis pueden presentarse gráficamente en figuras 2-D o 3-D. Los resultados pueden presentarse en blanco y negro o en color. La ubicación de la lesión analizada se puede colocar y localizar en el gráfico. Se puede incluir en la representación una base de datos que incluya una colección de lesiones analizadas. Se pueden seleccionar a partir de la base de datos imágenes de la lesión más similares a la lesión del paciente y presentarlas. Se puede buscar en la base de datos con ayuda de un procesador las imágenes más similares.

- 40 Dependiendo de la realización, también se puede calcular una puntuación para representar la probabilidad de que un lunar tenga características específicas analizadas por el software o una puntuación combinada de probabilidad de que un lunar sea melanoma o una recomendación para una biopsia o una recomendación para una evaluación adicional. La puntuación puede ser una puntuación numérica a lo largo de una escala que puede proporcionar la probabilidad de detección de tejido canceroso. La puntuación puede usarse para recomendar una o más acciones médicas, tales como una biopsia o una evaluación adicional. Factores adicionales, tales como características de imagen específicas (por ejemplo, dimensiones, brillo, contraste, intensidad, textura, color) pueden usarse para proporcionar evaluaciones cualitativas o recomendaciones para acciones médicas.

Dependiendo de la realización, mediciones, métricas y puntuaciones pueden presentarse numéricamente o gráficamente.

- 50 Dependiendo de la realización, la imagen de luz visible y la imagen de espectros de emisión se pueden presentar de forma interactiva mediante el uso de un control deslizante operable que muestra el 100 % de la imagen de luz visible en un extremo y el 100 % de la imagen de espectros de emisión en el otro extremo, con porciones variables de cada imagen superpuestas para posiciones intermedias del control deslizante.

- 55 Dependiendo de la realización, la imagen de los espectros de emisión puede presentarse en un color contrastante superpuesto con la imagen de luz visible. Por ejemplo, la fluorescencia puede mostrarse en color verde brillante.

3-D

- 60 En otra realización de esta invención, se puede capturar y/o analizar información 3-D sobre el área de interés. Un método de captura de imágenes en 3-D utiliza una fuente de luz estructurada, tal como un conjunto de líneas paralelas, que pueden ser generadas por un láser o un diodo. La figura 12 proporciona un ejemplo de una imagen útil para el análisis 3-D. Un segundo método de captura de imágenes en 3-D utiliza dos lentes y dos sensores de imágenes desplazados en una disposición de "cámara 3D" tradicional.

65

Dependiendo de la realización, la captura de imágenes en 3-D proporciona tres beneficios médicos importantes. En

primer lugar, se puede analizar la superficie de la lesión para determinar la elevación cuantitativa del lunar (si la hay) por encima de la superficie normal de la piel. Esto ayuda a la determinación del tipo de lesión. En segundo lugar, se puede analizar la superficie de la lesión para determinar la cantidad y calidad de la textura o rugosidad del lunar. Esto ayuda a la determinación del tipo de lesión. En tercer lugar, el pelo puede ser identificado por un humano o por un algoritmo automatizado con mucha más facilidad y precisión en una imagen 3-D que en una imagen 2-D. La identificación constante y precisa del pelo es necesaria o beneficiosa para la eliminación automatizada del pelo. La eliminación del pelo de una imagen es importante para mejorar el rendimiento de otras etapas automatizadas, tales como determinar el contorno de una lesión.

Otro problema con el pelo es que puede provocar que el enfoque automático se centre en el pelo, en lugar de la superficie de la piel. El pelo en una imagen puede interferir con un algoritmo automatizado para encontrar el borde de una lesión. Afeitar la piel de un paciente puede dañar la piel o la lesión al provocar microlesiones en la superficie de la piel. Excluir pacientes con pelo para su uso en estudios puede sesgar el estudio. De esta forma, la eliminación automatizada del pelo permite realizar estudios con el menor sesgo posible.

Fiduciales

El fiducial, en una realización, se coloca sobre la piel del paciente junto a la lesión de interés. La figura 6a proporciona un ejemplo de un fiducial proporcionado de acuerdo con una realización de la invención.

El fiducial, en otra realización, se puede tatuar en la piel del paciente junto a la lesión de interés.

Un rasgo distintivo novedoso de una realización de esta divulgación es el uso de uno o más fiduciales multifunción. Esta realización proporciona ahorro de tiempo, ahorro de costos, reduce los errores médicos y/o permite un importante procesamiento automático de imágenes posteriores a la fotografía y el mantenimiento de historias clínicas. A continuación se enumeran ejemplos de funciones de los fiduciales, que se analizan con más detalle a continuación. Obsérvese que esta invención incluye todas o una pluralidad de combinaciones de estas funciones en, métodos y usos de uno o más fiduciales. En general, cuanto más funciones, mejor. Obsérvese, sin embargo, estas funciones o rasgos distintivos individuales no son beneficios aislados independientes, sino que más bien proporcionan beneficios adicionales cuando se utilizan en grupo, estos beneficios son mayores que la suma de los beneficios individuales de los rasgos distintivos. El uso de la terminología fiducial singular o fiduciales plurales es generalmente equivalente en el presente documento, a menos que se indique específicamente lo contrario. Fiducial puede referirse a una sola marca, una porción de una marca, o un conjunto de marcas, que puede estar en un solo sustrato para su aplicación o pueden estar en múltiples sustratos.

La tabla 2, a continuación enumera números de rasgos distintivos fiduciales, que a continuación se analizan individualmente siguiendo la tabla. Los rasgos distintivos fiduciales aparecen solos o en combinación en diversas realizaciones.

Tabla 2

Rasgo distintivo N.º	Descripción del rasgo distintivo
1	Brillo general de todos los puntos fiduciales visibles comparable al brillo del área de interés de enfermedad para el control de la exposición de la imagen en la banda de emisión
2	Área de brillo de intensidad calibrada para usar en la determinación de una métrica de intensidad en el área de interés de la enfermedad
3	Área de alto contraste para usar como objetivo de enfoque o de enfoque automático
4	Orientación del área de interés de enfermedad en relación con el paciente; términos anatómicos de ubicación en el paciente
5	Al menos un par de ubicaciones en el fiducial de una separación de distancia lineal conocida para usar en la determinación de una métrica de tamaño de uno o más elementos dentro del área de interés
6	Al menos un par de ubicaciones en el fiducial para la alineación de múltiples imágenes de la misma área de interés tomadas a diferentes longitudes de onda de luz
7	Identificación de un área de interés específica en un paciente donde se obtienen imágenes de múltiples áreas de interés en un solo paciente. Por ejemplo, este podría ser un número de identificación de un lunar.
8	Un identificador de seguimiento para identificar de forma única el procedimiento de diagnóstico médico específico que se está realizando usando este fiducial
9	Fabricante y número de lote del fiducial, con información de calibración opcional
10	Área en la que se puede añadir información impresa por máquina en el momento del procedimiento

(continuación)

Rasgo distintivo N.º	Descripción del rasgo distintivo
11	Área en la que se puede añadir información manuscrita en el momento del procedimiento
12	Fiduciales preimpresos
13	Fiduciales con una combinación de marcas fluorescentes con espectros de excitación y emisión sustancialmente iguales a los de la bioetiqueta y marcas visibles bajo luz visible
14	Información para interactuar con un sistema de historias clínicas electrónicas.

El rasgo distintivo de fiducial 1 proporciona un brillo fluorescente apropiado en la banda de emisión para permitir una exposición apropiada, preferentemente, configuración de exposición automática o de exposición manual. Se puede utilizar un área especial del fiducial para asegurar esto, aunque generalmente se utiliza el brillo general de toda el área de interés para la configuración de exposición automática

El rasgo distintivo de fiducial 2 proporciona un brillo de referencia calibrado para que la cantidad o intensidad de la bioetiqueta pueda compararse de forma manual o automática con una referencia conocida para propósitos de diagnóstico médico. Dicha calibración puede ser parte integral de la fabricación del fiducial o puede calcularse después de la fabricación del fiducial. Los datos de calibración pueden hacer referencia a un número de lote específico y/o pueden estar marcados en el propio fiducial.

El rasgo distintivo de fiducial 3 proporciona la capacidad de enfocar manualmente o, preferentemente, automáticamente la cámara en el área de interés.

El rasgo distintivo de fiducial 4 proporciona una capacidad importante para localizar la orientación del área de interés con la orientación anatómica del paciente. Como un ejemplo, se puede alinear una flecha en el fiducial durante el procedimiento para apuntar hacia la ubicación proximal o posterior del paciente, según sea apropiado para la ubicación específica y la preferencia del médico. O puede ayudar al profesional médico a localizar el lunar en cuestión cuando puede haber múltiples lunares muy próximos entre sí.

Los términos anatómicos de ubicación incluyen, por ejemplo: anterior, posterior, dorsal, ventral, izquierda, derecha, medial, proximal, distal, etc. Además, se puede identificar una parte del cuerpo, tal como un brazo, la espalda, etc.

El rasgo distintivo de fiducial 5 proporciona una distancia lineal conocida en el área de interés o cerca de ella para usarla en la medición de cualquier rasgo distintivo en la imagen, tal como el diámetro o la circunferencia de un lunar.

El rasgo distintivo de fiducial 6 proporciona un componente importante de esta invención, que es la capacidad de alinear múltiples imágenes tomadas con diferentes longitudes de onda de luz. Dicha alineación puede ser manual o preferentemente automática. Como se analiza en otra parte del presente documento, este rasgo distintivo permite a un profesional médico comparar con precisión la imagen vista con luz visible con la imagen creada por la bioetiqueta. Las marcas para implementar este rasgo distintivo de fiducial deben ser visibles tanto en luz visible como en la banda de emisión de la bioetiqueta. Las marcas no tienen que aparecer idénticas en ambas imágenes de longitud de onda, pero tienen que estar claramente alineadas.

Obsérvese que, dado que las cámaras pueden sostenerse con la mano o que el paciente puede moverse entre exposiciones, las imágenes tomadas con luz visible y espectros de emisión pueden no estar alineadas de forma natural. Por tanto, el rasgo distintivo de fiducial 6 proporciona capacidades beneficiosas, como parte de esta invención, en una realización.

El rasgo distintivo de fiducial 7 proporciona la capacidad de identificar múltiples áreas en un paciente. Un paciente puede tener 20 lunares de aspecto similar en su espalda, por ejemplo. Es importante saber qué lunar es cuál al analizar las imágenes resultantes.

El rasgo distintivo de fiducial 8 permite que un código de seguimiento de procedimiento de diagnóstico opcional esté presente en el fiducial. Este podría ser un número preimpreso, único para cada fiducial fabricado. O, podría ser un identificador añadido en el momento del procedimiento. Podría ser legible por humanos, legible por máquina, o ambos. Una identificación de procedimiento de diagnóstico legible por máquina ayuda sustancialmente a permitir el mantenimiento automatizado de historias clínicas y a reducir los errores médicos. El código de seguimiento puede o no ser distinguible de forma visible. Se puede emitir una señal desde un fiducial.

El rasgo distintivo de fiducial 9 permite un seguimiento preciso de la fabricación y la calidad del fiducial. Al igual que con los fármacos, a menudo es valioso identificar un fabricante y un número de lote para el control de calidad, inventario, fecha de vencimiento y otros propósitos.

El rasgo distintivo de fiducial 10 permite personalizar un fiducial fabricado con la mayoría de estos rasgos distintivos

en el momento del procedimiento de diagnóstico. Dicha personalización normalmente incluiría el nombre del paciente o el número de ID del paciente u otro número de ID, y puede incluir la fecha, el nombre del facultativo u otra información exclusiva del procedimiento. Esta información puede introducirse a mano o, preferentemente, imprimirse a máquina. Obsérvese que esta información no necesita ser visible en los espectros de emisión, porque las imágenes de luz de los espectros de emisión y luz visible se alinearán o fusionarán, sin embargo, se prefiere dicha visibilidad en los espectros de emisión. Un método para realizar dicha impresión es utilizar una impresora de inyección de tinta con tinta fluorescente.

El rasgo distintivo de fiducial 11 permite que un médico añada información al fiducial manualmente en el momento del procedimiento de diagnóstico. Este rasgo distintivo permite al profesional añadir información deseada por él o que sea relevante para el área de interés particular. Por ejemplo, el facultativo puede introducir un número de lunar a medida que se aplica el fiducial a cada lunar.

Los rasgos distintivos de fiducial 10 y 11 son particularmente valiosos basándose en la manera en que se realizan muchos procedimientos de diagnóstico médico. Por ejemplo, en una parte de una oficina, clínica u hospital, el fiducial se puede preparar usando el rasgo distintivo 10 unos minutos u horas antes, basándose en una cita programada, junto con otras preparaciones de laboratorio. A continuación, el facultativo o técnico utiliza el rasgo distintivo 11 inmediatamente antes o después de aplicar el fiducial al paciente. Por tanto, el rasgo distintivo 10 es más aplicable a la programación de citas y el rasgo distintivo 11 es más aplicable durante el procedimiento en sí.

El rasgo distintivo de fiducial 12 permite fabricar el fiducial con antelación. Cada fiducial puede estar provisto de información tanto estandarizada como única, tal como un número de secuencia o un número de lote.

El rasgo distintivo de fiducial 13 permite que los fiduciales tengan una combinación de marcas, algunas de las cuales son visibles en la banda de emisión de la bioetiqueta y algunas de las cuales son visibles en la banda de luz visible. Debido a que las imágenes de un área de interés tomadas en luz visible y en la banda de luz de emisión se fusionan, superponen o vinculan, ambos tipos de marcas serán visibles y utilizables para analizar los resultados del procedimiento de diagnóstico.

Obsérvese que algunos de estos rasgos distintivos pueden combinarse en una sola marca o grupo de marcas. Es decir, una sola marca en un fiducial puede servir para más de un propósito.

La referencia a "al menos un par" de marcas puede referirse a dos o más porciones de una sola marca. Por ejemplo, un solo rectángulo podría servir como medida lineal usando dos lados del rectángulo. Como otro ejemplo, se podría usar un solo círculo para alinear imágenes usando más de una porción del círculo para la alineación.

En algunas realizaciones, un fiducial puede estar en un solo sustrato, tal como cinta o portador, que puede o no permanecer con el fiducial cuando se coloca en el paciente. O se pueden colocar múltiples componentes fiduciales físicos individuales en el paciente. Una realización usa un portador fiducial en forma de rosquilla que rodea el área de interés de enfermedad.

En una realización, se colocan colorantes o compuestos fluorescentes dentro de un polímero en el fiducial para que el colorante o compuesto no salga del polímero ni entre en la piel del paciente. El polímero puede impedir la degradación del fiducial y puede ayudar en la estabilización de los compuestos fluorescentes. El polímero puede impedir la difusión y ayudar a impedir un cambio de la calibración del fiducial. El polímero puede impedir que la luz parásita o innecesaria entre en el fiducial. El polímero puede ser un recubrimiento sobre el fiducial o puede ser integral con los compuestos fluorescentes.

El fiducial puede utilizar más de un colorante o compuesto fluorescente. En algunas realizaciones, el colorante o compuesto no es idéntico a un marcador fluorescente en la bioetiqueta.

Los fiduciales complejos se pueden cortar o modificar durante el procedimiento de diagnóstico para adaptarse a ubicaciones especiales. Por ejemplo, un lunar en el pliegue de la piel junto a la nariz puede no adaptarse a un fiducial en forma de rosquilla. Se pueden crear o seleccionar distintas formas de fiduciales para distintas ubicaciones en el cuerpo de un sujeto.

Se puede implantar un fiducial de forma permanente en el paciente para realizar un seguimiento a largo plazo.

Obsérvese que las formas y la disposición de las marcas en los fiduciales pueden variar considerablemente respecto de los ejemplos en el presente documento.

Sistema óptico

Un rasgo distintivo novedoso de esta divulgación es el uso de un sistema óptico integrado. El sistema óptico integrado puede ser una cámara SLR digital de consumo o prosumo, por ejemplo. Por integrado, se entiende que el cuerpo de cámara puede incluir una fuente de alimentación, tal como una batería, un sensor de imágenes interno, memoria de

almacenamiento de imágenes interna, controles de usuario cómodamente en el cuerpo, al menos un monitor de usuario, lógica de enfoque automático interno, electrónica de control interno que incluye instrucciones almacenadas para un procesador integrado y/o lógica de procesamiento de imágenes interna, incluidas instrucciones almacenadas para un procesador integrado. En esta divulgación se hace referencia al sistema óptico integrado como cámara.

5 Cualquier discusión en el presente documento sobre una cámara puede aplicarse a cualquier sistema óptico integrado y viceversa. El cuerpo de cámara está unido a o incluye una lente no intercambiable, preferentemente una lente macro, o el cuerpo de cámara acepta lentes intercambiables. Para esta invención, es preferente una lente con enfoque macro.

10 Las cámaras de tecnología anterior no están integradas. Es decir, generalmente, los componentes y controles necesarios para su funcionamiento no están contenidos en el cuerpo de cámara, y la cámara no se fabrica en grandes cantidades. De esta forma, rara vez son adecuadas para su uso en mano. También son caras, ya que están diseñadas y construidas especialmente para una aplicación médica.

15 Modificar un producto "listo para usar" o la cámara "de consumo" para esta aplicación médica de propósito especial tiene varios beneficios obvios: la cámara es de bajo costo, fiable, autónoma, fácil de manejar con la mano y/o incluye componentes clave tales como una interfaz de usuario completa, visualización de imágenes, enfoque automático y/o almacenamiento de imágenes. Una razón clave por la que este enfoque no se ha utilizado antes es que los biomarcadores fluorescentes funciona en el espectro infrarrojo (IR). Las cámaras de consumo no funcionan en el infrarrojo por al menos una razón: el sensor de imágenes está cubierto con un filtro IR para bloquear la luz IR. La
20 cámara no funcionaría correctamente en el espectro visible sin un filtro IR. Una segunda razón por la que las cámaras de consumo con enfoque automático de detección de fase no funcionarán en esta aplicación es que el sensor de enfoque automático y los algoritmos solo funcionan con luz visible, no con luz IR.

25 Es posible que se pueda configurar una cámara de enfoque fijo para que funcione en el espectro IR. Sin embargo, una cámara de enfoque fijo con una apertura numérica razonablemente alta tendrá diferentes puntos de enfoque para luz visible e IR. Para ser práctico, en una realización, en esta aplicación médica, la cámara toma preferentemente dos fotografías de la lesión objetivo: una en el espectro visible y otra en el espectro IR mirando la emisión desde el biomarcador. La imagen espectral de luz visible es útil para correlacionar las áreas brillantes en la imagen IR con el área exacta de piel del paciente. Es decir, es necesario localizar con precisión la lesión. También es valioso para el
30 facultativo comparar con precisión lo que ve, es decir, la imagen de luz visible, con lo que se ha detectado como canceroso con el biomarcador. Esta comparación es crucial para responder preguntas como: (a) ¿La lesión visible y la lesión cancerosa tienen el mismo tamaño y forma? (b) ¿La porción cancerosa de esta lesión está directamente debajo de la lesión visible? (c) ¿Sólo una parte de la lesión visible es cancerosa? (d) ¿La lesión cancerosa se ha propagado más allá de la lesión visible? (e) ¿La lesión cancerosa y la lesión visible son crecimientos separados? (f)
35 ¿La señal proviene de la lesión en cuestión o de una de la periferia? Las respuestas a estas preguntas pueden ayudar en el diagnóstico.

40 Un tamaño preferente para la detección puede ser por debajo de 25 mm de diámetro y no se limita a lesiones por encima de 5-6 mm de diámetro. Se pueden obtener imágenes de y/o analizar lesiones por debajo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 mm de diámetro.

45 El enfoque automático se vuelve más crucial o útil cuando: (a) la apertura numérica es mayor, (b) la lente está más cerca del sujeto, (c) el aumento es mayor, o (d) la resolución es mayor. La combinación de estos cuatro factores, cuando se implementa adecuadamente para esta aplicación, es tal que el enfoque automático se convierte en una necesidad práctica si la cámara va a obtener imágenes tanto de luz visible como IR. Una cámara médica que utiliza luz visible para una imagen e IR para una segunda imagen, usando una lente con una alta apertura numérica, requiere el uso de enfoque automático porque el enfoque a las dos longitudes de onda diferentes será diferente. El uso del mecanismo de enfoque automático integrado de la cámara para estos propósitos dobles es novedoso y un beneficio importante de esta invención.

50 Existen dos tipos principales de enfoque automático usados hoy en día, junto con pequeñas variaciones. Se describen cada uno por separado, y cada uno de estos dos tipos de enfoque automático es una realización separada de esta invención. Se pueden incorporar diversos tipos de enfoque automático solos o en combinación con la invención.

55 El primer tipo de enfoque automático (AF) que se describe se llama detección de contraste, aunque en la técnica existen diversos términos. La detección de contraste se caracteriza por la búsqueda del punto focal que genera los componentes de frecuencia espacial más altos en la imagen, los componentes de frecuencia espacial más alta en la imagen, o el mayor contraste en la imagen, o alguna combinación o equivalente. El enfoque se puede ajustar mecánicamente moviendo la lente, mover un elemento dentro de la trayectoria óptica, moviendo el sensor de
60 imágenes, o por otros medios. Este enfoque se utiliza con mayor frecuencia en cámaras sin espejo y/o que utilizan el sensor de imágenes para el enfoque automático, sin embargo, son posibles otras implementaciones. Por ejemplo, un espejo puede ser parcialmente transparente.

65 El enfoque automático por detección de contraste es adecuado para una realización de esta invención sin cambios en el algoritmo o firmware de enfoque automático, o en los mecanismos de enfoque mecánico. Sin embargo, quizás sea posible lograr alguna mejora cambiando cualquiera de ellos.

El segundo tipo de enfoque automático (AF) que se describe se llama detección de fase, aunque en la técnica existen diversos términos. La detección de fase se caracteriza por el uso de un sensor adicional además del sensor de imágenes, que tiene al menos la función de enfoque automático: el sensor de AF. Se utiliza un divisor de haz, un espejo parcialmente reflectante u otro medio para dirigir la luz desde el sujeto al sensor de AF. Dos microlentes capturan los rayos de luz procedentes de los lados opuestos de la lente y los desvían hacia el sensor de AF, creando un telémetro simple con una base dentro del diámetro de la lente. A continuación se analizan las dos imágenes en busca de patrones de intensidad de luz similares (picos y valles) y se calcula el error de separación para determinar si el objeto está en posición de enfoque frontal o enfoque posterior. Esto proporciona rápidamente la dirección de enfoque y la cantidad de corrección de enfoque necesaria. Esta información más completa normalmente permite un enfoque más rápido que la detección de contraste.

Sin embargo, al usar AF de detección de fase en el IR, es necesario cambiar el firmware de la cámara porque el error de separación es diferente para IR que para luz visible. Por tanto, en realizaciones de esta invención que utilizan AF de detección de fase, el firmware del enfoque automático se modifica para buscar la detección de picos donde la separación de picos está en la banda de emisión que se está utilizando, en lugar del pico separado para la luz visible. En el caso más simple, esto implica actualizar una única constante en el firmware.

Para esta divulgación, en la realización que utiliza AF de detección de fase, se retira el filtro de bloqueo de IR interno de la cámara que está en la trayectoria óptica del sensor de AF.

El enfoque automático, al usar luz en los espectros de emisión de la bioetiqueta, puede estar en la propia bioetiqueta, si está presente, o en los fiduciales. El uso de los fiduciales asegura un enfoque automático adecuado, incluso la bioetiqueta falta, es débil o difusa.

Consideraciones sobre espectros

La detección del biomarcador comprende excitar la porción de etiqueta detectable del biomarcador con luz de una longitud de onda de excitación, a continuación se obtienen imágenes de la luz de longitud de onda de emisión más larga resultante emitida por la etiqueta. Idealmente, no hay superposición entre los espectros de excitación útiles y los espectros de emisión útiles de todo el sistema óptico. Cualquier superposición haría que parte de la luz de excitación estuviera en la imagen, mientras que lo ideal sería que no hubiera emisión de luz en la imagen. En algunas implementaciones, puede producirse alguna superposición.

Como en toda la imagenología, un objetivo importante es tener una alta relación señal/ruido. Es decir, tener la mayor cantidad de luz procedente del objetivo de interés, en este caso, células con la bioetiqueta adherida y la menor cantidad de luz procedente de todas las demás fuentes. En general, cuanto más brillante sea la luz de excitación, más brillante será la luz de emisión. Por tanto, se desea concentrar la mayor cantidad posible de luz de excitación en el área más sensible del espectro de excitación. Una fuente primaria de luz no deseada es la luz de excitación que se capta en la fotografía de emisión. Por tanto, se desea que se vea la menor cantidad posible de luz de excitación en la fotografía de emisión. Ambos de estos objetivos se logran mediante elementos específicos de una realización de esta invención, como se describe en detalle a continuación.

Otra fuente de artefactos indeseables en la imagen médica es la iluminación inconsistente. Estas inconsistencias de iluminación adoptan muchas formas, incluyendo viñeteado o iluminación manchada. Estas inconsistencias hacen que las lecturas calibradas sean difíciles o imposibles. Sin embargo, al mismo tiempo, se desea concentrar la energía usada para la luz de excitación en el área de interés. Una iluminación uniforme normalmente está reñida con una iluminación tan eficiente. Ciertos aspectos de algunas realizaciones de esta invención optimizan ambos de estos objetivos, en particular el diseño de las fuentes de iluminación LED y del difusor, como se explicará con en detalle, a continuación.

Los espectros de excitación y emisión "útiles", incluyendo la relación señal/ruido final, depende del rendimiento de extremo a extremo del sistema óptico completo. Los principales elementos a considerar para el análisis espectral del sistema incluyen uno o más de los siguientes: electrónica del controlador LED de iluminación; LED(s) de iluminación; filtro de iluminación; espectros de excitación del(de los) compuesto(s) fluorescente(s); espectros de emisión del(de los) compuesto(s) fluorescente(s); filtro de emisión; lente; filtro IR (si lo hay) que cubre el sensor de imágenes; sensores de imágenes; procesamiento de imágenes. La forma de los espectros de emisión, el espectro de filtro, los espectros de emisión, o espectros de sensibilidad para todos los componentes, se denomina, simplemente, "espectros" en el presente documento. Los espectros para el(los) LED y la excitación y emisión del biomarcador frecuentemente tienen forma de pico. Los espectros para los filtros suelen tener forma de caja con lados empinados. Los espectros para la piel, la(s) lente(s) y el sensor de imágenes son más o menos unilaterales, con pendientes desiguales no pronunciadas en el lado descendente.

Esta divulgación incluye, aunque no de forma limitativa, la novedad en la selección, el posicionamiento y la implementación de componentes específicos en la cadena óptica, para lograr mejor rendimiento, reducción de costos y comodidad.

Los principales factores de cada elemento en la cadena óptica que contribuyen a la calidad de la imagen final incluyen espectros, alineación mecánica en todos los ejes y uniformidad óptica. Los elementos físicos en la cadena de imagenología comprenden los siguientes, en secuencia óptica nominal:

- 5 Controlador electrónico para el(los) LED de iluminación
- LED de iluminación
- Lente(s) de iluminación y difusores
- Filtro de iluminación
- 10 Piel del sujeto
- Lesión del sujeto
- Biomarcador mecánico, espectral y de rendimiento óptico
- Filtro de emisiones
- Lente de imagenología
- 15 Filtro IR (si lo hay) sobre el sensor de imágenes
- sensor de imágenes
- Electrónica y algoritmos de procesamiento de imágenes

Cualquiera de estos elementos físicos podrá proporcionarse de forma opcional. Se podrán proporcionar elementos físicos adicionales. En algunos casos, la secuencia de uno o más de los elementos físicos puede alterarse.

Hay muchos otros elementos que tienen un impacto sobre la calidad de la imagen final. Algunos de estos incluyen:

- 25 Luz dispersa en el sistema óptico
- Polvo y otros contaminantes en el sistema óptico
- Alineación de componentes ópticos
- Componente óptico imperfecto, tal como viñeteado, distorsión, ruido, absorción, reflexiones internas y degradación a lo largo del tiempo
- Iluminación no uniforme
- 30 Defectos o variaciones en el sensor de imágenes
- Debilidades matemáticas en los algoritmos de procesamiento de imágenes
- Inconsistencias de componentes debido a variaciones de fabricación
- Desalineación del dispositivo por parte del operador
- Movimiento del dispositivo en uso
- 35 Movimiento del sujeto durante la exposición
- Errores de enfoque automático
- Irregularidades en la distancia del sujeto en el campo de visión
- Visualización de imágenes

40 Una realización preferente utiliza una lente macro.

Una realización preferente para visualizar la imagen de luz visible y la imagen de luz de emisión es en un monitor dinámico electrónico, donde la interfaz de usuario puede incluir un control deslizante o un medio equivalente para cambiar continuamente la imagen vista desde la imagen de luz visible a la imagen de luz de emisión, y viceversa, donde las dos imágenes se han alineado automáticamente.

Una realización preferente para la detección automatizada de melanoma es hacer coincidir los rasgos distintivos del lunar en revisión con rasgos distintivos extraídos de una biblioteca de imágenes utilizando aprendizaje supervisado. Los rasgos distintivos del lunar en cuestión se miden automáticamente durante el procesamiento de imágenes. En la actualidad, se consideran 28 rasgos distintivos de más de 300 identificados, incluyendo textura, tamaño, etc. Se puede considerar cualquier número de rasgos distintivos durante el procesamiento de imágenes y la biblioteca puede tener cualquier tamaño. Estos rasgos distintivos extraídos se comparan con los rasgos distintivos extraídos previamente de la biblioteca de imágenes y la clasificación se basa en la mejor coincidencia. La clasificación consiste en proporcionar imágenes a partir de una biblioteca de imágenes ("imágenes de referencia") que coincidan lo más estrechamente posible con el lunar o el área de interés del paciente. Las imágenes de la biblioteca han sido caracterizadas previamente, por ejemplo, por tipo de lunar y contenido canceroso, si los hubiera. Además, una realización preferente proporciona una o más evaluaciones cuantitativas de cuán estrechamente coinciden las imágenes del paciente con las imágenes de referencia. Idealmente, pero no necesariamente, estas evaluaciones cuantitativas representan un porcentaje de probabilidad de que el área de interés del paciente sea el mismo tipo de lunar o tipo de cáncer (o enfermedad) que el área de interés del paciente.

En una realización, se utiliza un control deslizante dinámico para comparar dos imágenes superpuestas, donde una imagen es del paciente y la otra imagen es una imagen de referencia, presentada con la misma resolución efectiva o de modo que el diámetro del lunar o cáncer coincida entre las dos imágenes.

La figura 1 proporciona un diagrama de bloques de un dispositivo utilizado de acuerdo con una realización de la

invención 14. Se muestra el dispositivo de imagenología integrado 1. El dispositivo de imagenología integrado puede tener una cavidad para una tarjeta de memoria 2, que puede incluir una interfaz inalámbrica (no se muestra en la figura), un monitor de usuario 3 y un control de usuario 29. El monitor de usuario puede incluir una pantalla u otro dispositivo de visualización que pueda mostrar una imagen que pueda ser capturada por el dispositivo de imagenología integrado. Se puede proporcionar o conectar una lente al dispositivo de imagenología integrado. La lente 13 es integral al dispositivo de imagenología integrado o el dispositivo está adaptado para aceptar lentes intercambiables y una de dichas lentes, idealmente una lente macro, se muestra instalada en la cámara como 13. También se puede integrar un botón de funcionamiento 4 dentro del dispositivo de imagenología integrado. Otros mecanismos de interfaz de usuario tales como pantallas táctiles, palancas, controles deslizantes, botones giratorios o rasgos distintivos se pueden usar para que un usuario interactúe o interactúe con el dispositivo de imagenología integrado.

Se pueden proporcionar uno o más filtros en el dispositivo de imagenología integrado, unibles al dispositivo de imagenología integrado, o pueden interactuar con el dispositivo de imagenología integrado. El dispositivo integrado puede tener dos filtros, 5 y 6 en un medio, en el presente documento se muestra como platina 12, para mover los filtros respectivamente a la trayectoria óptica de la cámara. Cualquier número de filtros (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o más) se puede proporcionar. Los filtros pueden dejar pasar diferentes longitudes de onda de radiación electromagnética, uno con respecto a otro. Los filtros pueden ser móviles con respecto a la trayectoria óptica de la cámara y/o uno con respecto a otro. Los filtros pueden moverse ortogonales a la trayectoria óptica de la cámara. Los filtros deseados se pueden deslizar, pivotar o girar a su lugar. El filtro 5 es un filtro de paso de banda visible y el filtro 6 es un filtro de paso de banda de emisión fluorescente. Una fuente de luz blanca 7, se puede proporcionar. La fuente de luz blanca puede comprender LED blancos o cualquier otra fuente de luz. Una fuente de luz de excitación fluorescente 8, podría comprender LED infrarrojos. Se muestran dos fuentes de luz de excitación fluorescente para lograr una iluminación uniforme del lunar u otra área objetivo. La iluminación uniforme es ventajosa para lograr una respuesta calibrada o medible basándose en la bioetiqueta y/o los fiduciales para este propósito. Filtros de paso de banda de excitación fluorescente 9, se pueden proporcionar entre las fuentes de luz de excitación fluorescente 8 y el sujeto 11. Los filtros de paso de banda de excitación pueden proporcionarse entre las fuentes de luz de excitación y un área de interés o superficie de cavidad y/o tisular del sujeto. Un componente de iluminación de luz estructurada 10, tal como un difusor, se puede proporcionar, que puede integrarse con una o ambas fuentes de luz blanca 7 para lograr una iluminación de luz blanca uniforme del sujeto. El difusor puede ser un elemento óptico que puede difundir o propagar la luz.

Continuando con la figura 1a, se puede proporcionar una fuente de luz 15 que comprenda la longitud de onda de emisión de la bioetiqueta. Se puede utilizar un filtro de banda de paso estrecha 16 para restringir la luz de 15 únicamente a la longitud de onda de emisión, al menos para las longitudes de onda sensibles a la cámara. La combinación de la fuente de luz 15 y el filtro 16 se puede utilizar en una realización de enfoque automático, analizada en otra parte en el presente documento. El filtro 16 puede no ser necesario en todas las realizaciones cuando la fuente de luz 15 es de banda suficientemente estrecha. La fuente de luz 15 puede ser un LED, láser, emisor fluorescente u otra fuente de luz. De forma similar, el filtro 9 puede no ser necesario en todas las realizaciones cuando la fuente de luz 8 es de banda suficientemente estrecha. 8 pueden ser LED, láser, emisor fluorescente u otra fuente de luz.

Obsérvese que los elementos que se muestran en la figura 1a no están a escala y la disposición de los elementos tal como se muestra es puramente ilustrativa. El número de elementos de iluminación puede ser dos, como se muestra, o puede ser un elemento, o más de dos elementos. Elementos que dirigen la luz, tales como espejos, prismas, tubos de luz, fibras ópticas o divisores se pueden utilizar para dirigir la luz. No todos los elementos son necesarios en todas las realizaciones. En particular, los filtros móviles 5 y 6 en la platina 12 pueden ser necesarios en algunas realizaciones, como se analiza con más detalle en otra parte en el presente documento.

En una realización se utiliza un solo filtro, en lugar de dos. En esta configuración de un solo filtro, el filtro tiene una muesca de rechazo de banda en la frecuencia de excitación, tal como 660 nm, al tiempo que deja pasar tanto la luz visible como la de emisión. De esta manera, se puede utilizar un solo filtro de este tipo, sin cambiar filtros, para exposiciones tanto visibles como de emisión.

Se puede utilizar iluminación estructurada para identificar pelo. La iluminación estructurada también se puede utilizar para determinar la altura y la forma del lunar por encima de la superficie de la piel, y la textura del lunar. Se utiliza un tipo de iluminación estructurada para proyectar una serie de haces de luz paralelos a un ángulo bajo respecto a la piel. Cuando se fotografía desde un ángulo aproximadamente normal a la piel, los haces de luz aparecerán paralelos, directamente sobre una superficie plana, pero estarán distorsionados, no rectos, basándose en la elevación y la textura. El pelo será visible como discontinuidades importantes en los haces de luz paralelos. Un método para lograr una iluminación estructurada es con un difusor con una serie de hendiduras paralelas frente a una fuente de luz blanca, a través del cual se proyectan haces de luz paralelos. Un segundo método es utilizar una placa de imagen, que proporciona una serie de líneas blancas brillantemente iluminadas, a continuación usar una lente para obtener imágenes de esta placa de imagen sobre la piel. La placa de imagen puede ser una pieza de plástico transparente con ranuras mecanizadas en ella o una placa iluminada recubierta con un filtro opaco con hendiduras transparentes para las líneas. Un tercer método para lograr una iluminación estructurada es con una serie de lentes cilíndricas paralelas enfrente de una fuente de luz blanca. Se podría incluir iluminación estructurada, en algunas realizaciones, como la forma de la encapsulación de plástico sobre uno o más LED. Otra realización más utiliza un patrón de

interferencia de luz láser para crear líneas de luz paralelas. Una realización de iluminación estructurada se muestra en la figura 12.

La figura 1b proporciona una vista en modelo transparente 20 de un sistema de acuerdo con una realización de la invención. Se muestra el dispositivo de imagenología integrado 1, con un botón de funcionamiento 4. El monitor de usuario 3 y la cavidad de tarjeta de memoria 2 no son visibles en esta vista. Los filtros 5 y 6 no son visibles en esta vista. Los filtros 5 y 6 pueden estar dentro del portafiltros 21. Los filtros 5 y 6 pueden moverse dentro o fuera de la trayectoria óptica activando una platina 22. El módulo blanco 8 contiene LED blancos, baterías de accionamiento y/o el componente de iluminación de luz estructurada 10, no visible en esta vista. El módulo de luz de emisión fluorescente 7 también contiene baterías de accionamiento y/o el filtro de paso de banda fluorescente 9, no directamente visible en esta vista. Se puede proporcionar un anillo de montaje 13 para una lente intercambiable. Los componentes mecánicos se mantienen en posición rígidamente mediante una placa de montaje 30. Se puede proporcionar un punto de unión 27 para un deflector de luz. Este dibujo muestra dos fuentes de luz convergentes, a partir de 7 y 8, como dos haces de luz 24. Estas dos fuentes de luz pueden iluminar el área objetivo 25 de manera uniforme. Opcionalmente, se puede proporcionar un difusor u otros elementos ópticos para ayudar a la uniformidad de la iluminación.

En algunas realizaciones, se puede proporcionar un LED blanco 23a en un extremo de una fibra de plástico. El otro extremo de la fibra de plástico proporciona la luz blanca 23b para iluminar el área de interés 25. La fibra puede ser una fibra óptica capaz de transportar luz desde un primer extremo a un segundo extremo.

Los compartimentos 7 y 8 albergan LED de iluminación y, opcionalmente, baterías u otras fuentes de alimentación para los LED. Como alternativa, la alimentación para la luz de iluminación puede ser proporcionada por la batería en el dispositivo de imagenología integrado 1, o por un conector (no mostrado en la figura 1b) a una fuente de alimentación externa. La alimentación puede suministrarse en diversas combinaciones. Los compartimentos 7 y 8 también pueden albergar otras fuentes de iluminación tales como los elementos 15 y 16 mostrados en la figura 1a. Los compartimentos 7, 8 y/o 15 pueden estar combinados o faltar por completo en algunas realizaciones.

Se puede utilizar un anillo 26 para proporcionar iluminación anular con luz blanca. Un componente estructural 27 de la invención se puede utilizar como terminación del extremo de la cámara para un deflector de luz (no se muestra en la figura 1b).

En la figura 1b no se muestra ninguna iluminación estructurada.

Se puede proporcionar un iluminador de anillo de luz blanca alternativo de acuerdo con algunas realizaciones de la invención.

La figura 2a muestra un diagrama de bloques de las etapas de un método para el uso de una realización para diagnóstico médico. Obsérvese que todos los términos utilizados están definidos en esta descripción. Todas las etapas se definen y analizan con más detalle con realizaciones alternativas en otras partes en esta descripción. El profesional médico en primer lugar coloca la bioetiqueta por vía tópica sobre el lunar u otra área de interés 31. En realizaciones alternativas, la bioetiqueta se puede inyectar o aplicar a un área de interés de otras maneras. Cualquier descripción de un lunar puede aplicarse a una lesión u otra área de interés, o viceversa. Después de un breve período de incubación, el profesional médico retira el exceso de bioetiqueta 32. El período de incubación puede ser cualquier período de tiempo predeterminado. El profesional médico coloca uno o más fiduciales cerca del lunar 33. El fiducial puede estar dentro de un área de interés o adyacente a un área de interés. El fiducial puede estar próximo a un área de interés, por ejemplo, dentro de 30 mm, 25 mm, 20 mm, 15 mm, 12 mm, 10 mm, 8 mm, 7 mm, 6 mm, 5 mm, 4 mm, 3 mm, 2 mm o 1 mm de un lunar, lesión o área de interés. Esta etapa puede ser anterior a las etapas 31 o 32, sin embargo, se prefiere el orden que se muestra en esta figura. A continuación, un usuario puede configurar el modo visible de la cámara y colocar la cámara en una posición (o al paciente en una posición) para bloquear la luz parásita, normalmente con el uso de deflectores y tomar una imagen usando luz visible 34. El usuario puede ser un profesional médico. A continuación, el profesional médico configura la cámara en modo fluorescente y captura una imagen usando la fluorescencia de la bioetiqueta, 35. 34 y 35 pueden realizarse en orden inverso. Finalmente, todas las imágenes tomadas de este paciente se transfieren fuera de la cámara, preferentemente a través de comunicación inalámbrica, 36. Sin embargo, como alternativa, se puede utilizar un módulo de memoria o un cable para transferir imágenes. Los datos de una cámara se pueden transferir a uno o más dispositivos externos. Los datos pueden transferirse de forma inalámbrica o mediante una conexión por cable. Los datos pueden transferirse directamente a uno o más dispositivos externos o a través de una red.

A menudo, un paciente puede tener más de un lunar. Todo el proceso se puede repetir para cada área de interés del paciente. Por comodidad, la etapa 31 se puede realizar primero para todos los lunares, seguida de 32 para todos los lunares, a continuación la etapa 33 para todos los lunares. Obsérvese que una capacidad de esta invención es el uso de un fiducial combinado para identificar qué lunar es cuál en el paciente. Por tanto, a medida que se repite la etapa 33, lo ideal es que el profesional médico seleccione o escriba en el fiducial antes de colocarlo para identificar el lunar. Preferentemente, todas las imágenes para un paciente, etapa 36, se transfieren al mismo tiempo. Claramente, para múltiples áreas de interés, las etapas pueden realizarse en diversos órdenes.

La figura 2b muestra un diagrama de bloques de las etapas de un método para el análisis de imágenes computarizado de las imágenes tomadas en esta invención. La etapa 41 comienza con la importación de las imágenes desde la cámara, idealmente, pero no necesariamente, de forma inalámbrica. Un ordenador, de uso general o de uso específico se utiliza para algunas o todas las etapas de esta figura. Se puede utilizar un procesador para algunas o todas las etapas. Un procesador de este tipo puede estar dentro de la cámara. Como alternativa, puede estar en un PC, ordenador portátil, servidor, tableta, dispositivo móvil o en la nube de Internet. El procesamiento computarizado de imágenes se puede realizar en la cámara, utilizando su procesador incorporado, o en un ordenador, tableta, teléfono inteligente u otro dispositivo informático electrónico. Las etapas del procesamiento de imágenes normalmente se dividen entre múltiples dispositivos.

las instrucciones y los datos residen en medios legibles por ordenador y/o en la memoria. La etapa 42 utiliza la imagen de luz visible para localizar los bordes del lunar. A continuación, en la etapa 43, el color y la textura se extraen de la imagen de luz visible dentro de los bordes del lunar determinados. En las etapas 44 y 45 los fiduciales localizadores, como se analiza en otra parte en esta memoria descriptiva, se encuentran tanto en la imagen visible como en la fluorescente; estas dos etapas se pueden realizar en cualquier orden y pueden realizarse antes de 41, 42 o 43. A continuación, en la etapa 46 las dos imágenes, la luz visible y la luz fluorescente, se alinean utilizando los fiduciales localizadores de las dos etapas anteriores. En la etapa 47, los rasgos distintivos del lunar se extraen de una o ambas imágenes. Esta extracción responde a los bordes de lunares conocidos. Para imágenes de luz visible, que se han utilizado tradicionalmente para clasificar lunares, la clasificación 48 está predominantemente dentro del borde del lunar. El aprendizaje automático supervisado se realiza en la biblioteca de imágenes. La clasificación de lunares se basa en los rasgos distintivos o "características", aprendidos de la biblioteca. Los rasgos distintivos calculados a partir de la imagen bajo revisión se comparan con la distribución de rasgos distintivos en la biblioteca.

Características tales como tamaño, uniformidad, textura y color a menudo se tienen en cuenta. La bioetiqueta proporciona información de diagnóstico significativamente mejorada, ya que la bioetiqueta es visible en la imagen fluorescente solo para células enfermas. Las células cancerosas pueden extenderse más allá del borde del lunar visible. Es probable que la clasificación 48 contra a imágenes de biblioteca utilizando la imagen fluorescente, o en combinación con ambas imágenes, produzca un diagnóstico más preciso. Finalmente, las imágenes se presentan al profesional médico 49. Idealmente la imagen de luz visible y la imagen de luz fluorescente se presentan como una superposición, donde el profesional médico, usando un control deslizante o un medio similar, puede cambiar dinámicamente la superposición del 100 % de una imagen al 100 % de la otra imagen como una manera de ver fácilmente cómo se alinean las dos imágenes. También, se presentan imágenes coincidentes procedentes de la biblioteca, junto con coeficientes de coincidencia cuantitativos e información sobre las imágenes de biblioteca. Una o más de las etapas descritas en el presente documento pueden ser opcionales, se pueden proporcionar etapas adicionales o se puede alterar el orden de las etapas.

La figura 3a muestra una vista en corte de la cámara de esta invención. El cuerpo de dispositivo de imagenología integrado 1 contiene una pantalla de visualización para el usuario 51. La placa 30 mantiene rígidos los componentes de cámara. Una trayectoria óptica primaria 61 de la cámara puede pasar por una lente 13. Una trayectoria óptica primaria puede terminar en un área de interés. Los dos filtros 5 y 6 descritos anteriormente se muestran visibles en el portafiltros 21. El filtro 5 está en la trayectoria óptica en este dibujo. Los módulos de luz blanca 7 y de luz de excitación fluorescente 8 se pueden incluir como se ha descrito anteriormente. Se muestran las ubicaciones de los LED blancos 54 y los LED de excitación fluorescente 60 en sus respectivos módulos. Se muestra el filtro de paso de banda de excitación fluorescente 9 descrito anteriormente. El componente de iluminación estructurada 10, descrito anteriormente, se muestra. Se pueden proporcionar las trayectorias de la luz blanca 57 y 58 y de la luz de excitación fluorescente 59 y 24. Se puede proporcionar el área de interés 25. Se puede incluir un compartimento 56 para baterías de iluminación y electrónica de accionamiento de alimentación para los iluminadores.

La figura 3b muestra una vista en perspectiva de la cámara. El cuerpo de dispositivo de imagenología integrado 1 contiene una pantalla de visualización para el usuario 51. La placa 30 mantiene rígidos los componentes de cámara. 13 es la lente. 21 contiene los dos filtros 5 y 6, no visibles en esta vista. Los filtros se seleccionan mediante la platina 22. 7 y 8 son el módulo de luz blanca y los módulos de luz de excitación fluorescente, como se ha descrito anteriormente. 62 es el deflector de luz flexible. El deflector de luz flexible puede impedir que entre luz no deseada en el campo de visión. El deflector de luz flexible puede impedir que la luz ambiental llegue a un área de interés o reducir la cantidad de luz ambiental. El deflector de luz flexible puede ser flexible para adaptarse a superficies de formas o topologías variables.

Uno o más de los componentes descritos en el presente documento pueden ser extraíbles. A modo de ejemplo, se pueden añadir a una cámara uno o más accesorios que tengan uno o más filtros y/o fuentes de luz. El accesorio puede unirse a la cámara de forma permanente o extraíble. En algunos casos, se pueden proporcionar múltiples niveles o etapas que se pueden añadir a la cámara.

La figura 4 muestra una fotografía de luz visible de un lunar. En esta figura la fotografía se muestra en blanco y negro. La fotografía original es en color. Las fotografías de luz visible pueden ser en blanco y negro, color, monocromáticas, o cualquier otro esquema de color. 71 es un lunar. 72 y 73 son dos fiduciales. Estos dos fiduciales pueden servir como referencias de color y como fiduciales localizadores. Los fiduciales pueden tener otros rasgos distintivos o usos como

se describe en otras partes en el presente documento. Los fiduciales pueden o no estar ubicados a una distancia conocida de los lunares. Los fiduciales pueden tener o no un tamaño conocido.

La figura 5 muestra una fotografía de luz visible a la derecha y una fotografía fluorescente a la izquierda del mismo sujeto: un ratón con una lesión cancerosa y otra no cancerosa. 81 muestra que los dos fiduciales en ambas fotografías sirven como fiduciales localizadores para alinear las dos imágenes cuando se superponen y como fiduciales de brillo de referencia de emisión de bioetiquetas, como se puede ver en la imagen de la izquierda. 82 apunta, así, a la lesión no cancerosa en ambas fotografías. 83 apunta a la lesión cancerosa en ambas imágenes. Como se puede ver, la imagen no cancerosa es casi invisible en la fotografía fluorescente de la izquierda.

Estas imágenes pueden capturarse utilizando el mismo dispositivo. Por ejemplo, el mismo dispositivo se puede utilizar para capturar una fotografía de luz visible y una fotografía fluorescente. El mismo dispositivo se puede utilizar para capturar una pluralidad de imágenes, en donde al menos algunas de la pluralidad de imágenes fueron capturadas bajo diferentes longitudes de onda de luz. Las imágenes pueden verse por separado y/o superpuestas unas sobre otras. Una o más de las imágenes pueden mostrar una bioetiqueta de manera visiblemente perceptible. Es posible que una o más de las imágenes no muestren la bioetiqueta de manera visiblemente perceptible.

La figura 6a muestra un fiducial 90 de acuerdo con algunas realizaciones de esta invención. No todas las realizaciones ni todos los rasgos distintivos se utilizan necesariamente en cualquier realización, aplicación, dispositivo, método o uso. El término fiducial puede referirse a un objeto físico, tal como impresión, tinta y colorante sobre un sustrato, normalmente, una película de plástico adecuada para colocar sobre la piel o sobre una marca particular en ese sustrato. El fiducial puede tener opcionalmente un adhesivo u otro rasgo distintivo que pueda permitirle adherirse a una superficie, tal como la piel de un sujeto. Por tanto, el fiducial singular y los fiduciales plurales normalmente se usan indistintamente, sujetos a contexto. En el presente documento el sustrato 91 tiene forma de rosquilla, permitiendo que un lunar, lesión u otra área de interés esté en el orificio central 92 del sustrato físico. El fiducial puede dimensionarse y/o conformarse para rodear al menos parcialmente el área de interés. Son posibles muchas otras formas, incluyendo puntos individuales, círculos, elipses, rectángulos o medialunas. Los fiduciales se analizan con más detalle en otras partes en esta divulgación. Una referencia de dirección 101 proporciona orientación anatómica en el paciente. Un fiducial de exposición y enfoque 93, en este ejemplo, como área única que proporciona dos funciones, en conjunción con los otros fiduciales utilizados en el paciente para la misma exposición, proporciona un área suficiente para el ajuste de la exposición automática por parte de la cámara y, en este ejemplo, proporciona una cuadrícula con muchos bordes de alta frecuencia en al menos un eje para un enfoque automático de calidad por parte de la cámara. 94 y 99 proporcionan dos escalas para medición(es) precisa(s) del lunar o la lesión. Obsérvese que en este ejemplo son ortogonales. En algunas realizaciones, es ventajoso si la cámara o el sujeto pueden ser significativamente no normales respecto al área de interés. 95 proporciona un área sólida para la calibración cuantitativa del brillo de la bioetiqueta en la imagen fluorescente. 96 consiste en dos fiduciales localizadores que se utilizan de forma manual o, preferentemente, de forma automática, para alinear las imágenes de luz visible y luz fluorescente. 97 es un área o texto para identificar al paciente y/o profesional médico y/o procedimiento. Dependiendo de la realización, esta área se preimprime durante la fabricación del fiducial; se imprime a máquina en la oficina antes de la obtención de imágenes, o se imprime a mano. 98 establece un área en la que el profesional médico puede escribir a mano. También es un área para identificar el lunar particular en un paciente con más de un área de interés. 100 proporciona información de seguimiento médico, tal como ID del fabricante, un número de LOTE y/o un número de secuencia. El número de secuencia se puede utilizar, en conjunto con las historias clínicas, para identificar el procedimiento. Por tanto, esto podría usarse como alternativa a 97. En algunos casos, las marcas fiduciales se pueden combinar para proporcionar más de una función.

Uno o más de los rasgos distintivos descritos en el presente documento pueden proporcionarse dentro de un fiducial. Un fiducial puede ser un fiducial multifunción que puede combinar una pluralidad de los rasgos distintivos analizados en el presente documento. Un fiducial puede formarse a partir de un material que no es visible en un espectro de emisión predeterminado. El fiducial puede tener una o más marcas en la base que está formada a partir de dicho material. El conjunto de todas las marcas creadas en el momento original de fabricación del fiducial puede tener un brillo de exposición predeterminado en los espectros de emisión predeterminados cuando se expone a la luz en los espectros de excitación predeterminados. En la figura 6b se muestra un código legible por máquina 102. En este caso el código es un código QR que contiene la misma información que el área de identificación 97 en la figura 6a. Dicho código legible por máquina podría utilizarse como fiduciario para historias clínicas automatizadas y como una forma de reducir errores y reducir costos, como un beneficio. Se puede utilizar cualquier forma de identificador. El identificador puede ser legible ópticamente. El identificador puede emitir una señal que puede ser leída por otro dispositivo. La señal puede ser una señal visible, señal de RF, señal de IR, señal inalámbrica, o cualquier otro tipo de señal.

La figura 7 muestra la relación entre diversas bandas espectrales utilizadas en una realización de esta invención. El eje horizontal muestra la longitud de onda en nanómetros y el eje vertical es el porcentaje del 0 al 100 %. La curva 112 es la banda de excitación del fluoróforo Cy 5.5, que muestra la eficiencia de excitación frente a la longitud de onda. La curva 113 es la banda de emisión del fluoróforo Cy 5.5, que muestra la amplitud de emisión frente a la longitud de onda. Ambas curvas están normalizadas con 100 en el pico. La curva 111 es la transmisión espectral del filtro de paso de banda de excitación de fluorescencia frente a la longitud de onda, como se usa en una realización. La curva 114 es la transmisión espectral del filtro de paso de banda de emisión de fluorescencia frente a la longitud de onda, como

se usa en una realización. 115 es el área de superposición de las curvas 112 y 113.

No se muestran en esta figura, pero son relevantes para el diseño y la implementación, las curvas espectrales para los LED, óptica de lentes, sensor y procesamiento de imágenes.

5 Las figuras 8a y 8b muestran un lunar benigno tratado por vía tópica con una bioetiqueta en luz visible y luz IR, respectivamente. Las figuras 9a y 9b muestran un lunar de melanoma recurrente tratado por vía tópica con una bioetiqueta en luz visible y luz IR, respectivamente.

10 121 es el lunar benigno visible. 122 es el lunar de melanoma recurrente visible. La figura, 8b es casi completamente oscura, indicando que no hay células de melanoma. Un borde tenue 124 se ve alrededor del lunar 123, que es la región de la piel en la que se aplicó la bioetiqueta. Obsérvese que el lunar 123 aparece oscuro sobre el área tenue 124.

15 122 es el lunar de melanoma recurrente visible. Obsérvese que la región alrededor del lunar es indistinguible del resto de la piel normal del paciente. 125 muestra la misma ubicación del lunar bajo luz IR. 126 muestra el área brillante del melanoma recurrente alrededor del mismo lunar. Obsérvese que la porción visible del lunar también brilla dentro de la región de la bioetiqueta, en lugar de cubrirla oscuramente, como en 123. Obsérvese que la región de melanoma recurrente 126 se extiende significativamente más allá del borde del lunar visible 122. Obsérvese que el área total de melanoma recurrente 126 de la piel del paciente es visible en la figura 9b.

25 La figura 10 muestra un gráfico X-Y de dos rasgos distintivos importantes de 72 imágenes de muestra. El eje X es un rasgo distintivo de textura que aproxima la entropía del área del lunar. El eje Y es la intensidad media de la fluorescencia de bioetiqueta en el área alrededor del lunar. Las unidades que se muestran en el gráfico son unidades relativamente arbitrarias en función de los algoritmos de procesamiento de imágenes específicos utilizados. Estos dos rasgos distintivos son dos de los 28 rasgos distintivos determinados automáticamente por el procesamiento de imágenes. Cada una de las 72 muestras ha sido clasificada médicamente en uno de tres grupos: (a) melanoma, (b) displásico, o (c) nevo. Hay 6 muestras de melanoma; 25 muestras displásicas y 41 muestras de nevo. Las muestras de melanoma se muestran como rombos; las muestras displásicas se muestran como cuadrados; las muestras de nevo se muestran en triángulos. Como se puede ver en la figura, las muestras de nevo (triángulos) tienden a agruparse en la parte inferior izquierda; las muestras displásicas tienden a agruparse en el centro; y las muestras de melanoma en la parte superior derecha.

35 La figura 11 es un diagrama de flujo de varias realizaciones de adquisición de imágenes, procesamiento de imágenes hasta clasificación de moles. Cada etapa está etiquetada dentro del cuadro para esa etapa y se analiza en detalle anteriormente. La etapa 151 inicia la secuencia con el usuario presionando un botón u operación equivalente. Las etapas 152, 153 y 154 completan la adquisición de la imagen de luz visible. La secuencia continúa a continuación, dependiendo de la realización, con etapas.

40 Una manera de presentar datos de esta forma a un profesional médico es mostrarle al facultativo en una gráfica como esta las muestras específicas de pacientes de interés. Normalmente, el valor de referencia de muestras conocidas sería mucho más grande que las 72 imágenes de muestra que se ven en el presente documento. El facultativo podría, a continuación, realizar su propio juicio, basándose en la posición X-Y de las imágenes del paciente en el gráfico, del riesgo relativo para el paciente, diagnóstico y opciones de tratamiento. En otra realización, la invención proporciona un conjunto de métricas numéricas al facultativo que representan la distancia en el gráfico o la probabilidad calculada de que la muestra del paciente esté en una de estas categorías.

50 En una realización, una serie de áreas, tales como una elipse, se colocan alrededor de cada grupo de lunares relacionados. Las áreas representan probabilidades, tales como por ejemplo el 50 % o el 90 % de que un lunar de un tipo particular esté dentro de esa área. A continuación, para cada imagen del paciente, se proporciona al facultativo una métrica normalizada que representa la calidad de ajuste de esa imagen del paciente dentro de las áreas más probables o más interesantes. Por tanto, al profesional médico se le proporcionan métricas producidas consistentemente a partir del análisis de imágenes automatizado, mientras el profesional médico continúa tomando decisiones que requieren juicio médico.

55 Por supuesto, se identifican muchas más relaciones entre los rasgos distintivos, normalmente usando análisis multivariante. Algunas de estas relaciones tienen mayor dimensionalidad que 2D (X frente a Y). Las puntuaciones para relaciones de rasgos distintivos múltiples se pueden agregar para producir una pequeña cantidad de métricas simples, tales como la probabilidad de que una imagen particular de un paciente sea un nevo, displásico o melanoma.

60 La figura 12 muestra una imagen de un lunar 202 con líneas de iluminación estructurada 203. Se muestra la piel alrededor del lunar 201. Se proyectan dos o idealmente más líneas rectas 203 a través de la piel 201 y el lunar 202. Las líneas 203 se muestran en esta imagen negras, por motivos de claridad, aunque en una realización preferida son luz blanca, o luz monocromática tal como la de un LED o un láser. A medida que las líneas de iluminación estructuradas 203 cruzan la superficie texturizada, elevada, rebajada, irregular o moteada del lunar 202 se deforman 204 desde forma recta. Estas deformaciones 204 muestran la altura relativa de esa porción del lunar. Las líneas de iluminación

estructurada 203 se proyectan sobre el lunar 202 y la piel 201 desde un ángulo relativo al ángulo de la cámara respecto al lunar, para la cámara o la óptica que se utilizan para crear esta imagen. La geometría conocida de la iluminación, la cámara y el lunar se utilizan para calcular la altura (elevación) del lunar en cada punto de cada línea donde cruza el lunar. El análisis estadístico de estas elevaciones agregadas se utiliza a continuación como parte del algoritmo de clasificación, analizado en otra parte en el presente documento. Por ejemplo, mínimo, máximo, promedio, espaciamiento de protuberancias, altura de protuberancias y otras métricas se calculan fácilmente a partir de las elevaciones agregadas.

La figura 13 muestra una curva de transmisión óptica de ejemplo para un solo filtro utilizado en una realización. Este filtro emplea un filtro de muesca 302 a la misma longitud de onda que la luz de emisión. El filtro es un paso de banda tanto para la luz visible 301, o la mayor parte de la luz visible, como para la luz de emisión 303. El uso de este un solo filtro, en lugar de dos filtros, se analiza en el texto anterior. Se puede emplear cualquier número de filtros con diversos pasos de banda para diversas longitudes de onda. En algunos casos, no se podrá prever ninguna superposición de longitudes de onda transmitidas entre los diferentes filtros. Como alternativa, puede producirse alguna superposición.

Otra realización utiliza una tercera fuente de luz proporcionada, en lugar de fiduciales, para la etapa de enfoque automático en la longitud de onda de emisión. En esta realización, en lugar de fiduciales (o, además de fiduciales), el área de interés está iluminada por luz en los espectros de emisión de la bioetiqueta, tal como mediante LED o mediante una fuente de luz con un filtro de banda de paso estrecha. A continuación se utiliza el enfoque automático de la cámara para enfocar el área de interés a esta longitud de onda. A continuación, esta luz de "enfoque automático" se apaga, se enciende la fuente de luz de banda de excitación y se toma la exposición. Esta exposición comprende luz de banda de emisión de la bioetiqueta y todavía está enfocada a esta longitud de onda.

Las formulaciones de gel pueden comprender DMSO; Etanol, 200 grados o Propilenglicol o Propilenglicol o Glicerina; Hidroxipropilcelulosa, HF (Klucel) o Carbopol 980 o Carbopol 971 o carbómero; Trolamina. Por ejemplo, una formulación puede comprender DMSO 45 p/p, Glicerina 55,87 p/p, Carbopol 980 1 p/p, Trolamina 0,13 p/p. En formulaciones alternativas, el disolvente se reemplaza por solución salina o solución no acuosa, por ejemplo, MSM-metilsulfonilmetano. Los agentes gelificantes alternativos incluyen Methocel o Kucel, Carbopol 971 o carbómero.

A partir de lo anterior debe entenderse que, si bien se han ilustrado y descrito implementaciones particulares, se pueden realizar diversas modificaciones a las mismas y se contemplan en el presente documento. Tampoco se pretende que la invención esté limitada por los ejemplos específicos proporcionados en la memoria descriptiva. Las descripciones e ilustraciones de las realizaciones preferentes en el presente documento no deben interpretarse en un sentido limitante. Así mismo, se entenderá que todos los aspectos de la invención no están limitados a las representaciones, configuraciones o proporciones relativas específicas establecidas en el presente documento que dependen de una variedad de condiciones y variables. Para una persona experta en la materia serán evidentes diversas modificaciones en la forma y detalle de las realizaciones de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones estén cubiertos por ellas.

REIVINDICACIONES

1. Un método de imagenología de la piel de un paciente que comprende las etapas:

- 5 (a) aplicar por vía tópica una bioetiqueta fluorescente en el área de piel de interés del paciente; e iniciar una secuencia de imagenología, **caracterizado por que** la secuencia de imagenología comprende:
 - (b) iluminar el área de interés con luz visible;
 - (c) tomar una exposición con un dispositivo de imagenología utilizando la luz visible;
 - (d) apagar la luz visible;
 - 10 (e) iluminar el área de interés con luz de enfoque automático en la banda de longitud de onda de la banda de emisión de la bioetiqueta, en donde la banda de longitud de onda es el infrarrojo cercano de 650-1400 nm;
 - (f) enfocar automáticamente el dispositivo de imagenología;
 - (g) apagar la luz de enfoque automático;
 - (h) iluminar el área de interés con luz de excitación en una banda de longitud de onda de la banda de excitación fluorescente de la bioetiqueta, en donde la banda de longitud de onda es el infrarrojo cercano de 650-1400 nm; y
 - 15 (i) tomar una exposición con el dispositivo de imagenología; en donde la luz para la exposición comprende luz de emisión procedente de la bioetiqueta;

20 en donde el dispositivo de imagenología es una cámara réflex digital de lente única (DSLR) integrada, portátil, con capacidad de enfoque automático que comprende un filtro en la trayectoria óptica que bloquea sustancialmente la luz de excitación.

2. Una bioetiqueta para su uso en un método para la determinación de cáncer a partir de un área de interés que comprende una lesión en una superficie de un paciente, en donde la superficie es piel, cuello uterino, mucosa bucal o vejiga, en donde la bioetiqueta es un compuesto orgánico fluorescente, que se une selectivamente a una molécula de unión diana en la lesión o en el macroentorno de la lesión y se aplica por vía tópica o mediante inyección intradérmica o subdérmica al área de interés; y en donde el método comprende iniciar una secuencia de imagenología que comprende:

- 30 (a) iluminar el área de interés con luz visible;
- (b) tomar una exposición con un dispositivo de imagenología utilizando la luz visible;
- (c) apagar la luz visible;
- (d) iluminar el área de interés con luz de enfoque automático en la banda de longitud de onda de la banda de emisión de la bioetiqueta, en donde la banda de longitud de onda es el infrarrojo cercano de 650-1400 nm;
- 35 (e) enfocar automáticamente el dispositivo de imagenología;
- (f) apagar la luz de enfoque automático;
- (g) iluminar el área de interés con luz de excitación en una banda de longitud de onda de la banda de excitación fluorescente de la bioetiqueta, en donde la banda de longitud de onda es el infrarrojo cercano de 650-1400 nm; y
- (h) tomar una exposición con el dispositivo de imagenología; en donde la luz para la exposición comprende luz de
- 40 emisión procedente de la bioetiqueta;

en donde el dispositivo de imagenología es una cámara réflex digital de lente única (DSLR) integrada, portátil, con capacidad de enfoque automático que comprende un filtro en la trayectoria óptica que bloquea sustancialmente la luz de excitación; y

45 en donde, cuando la imagen tomada muestra la presencia de la bioetiqueta, determinar que la lesión es cancerosa.

3. El método o la bioetiqueta para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además proporcionar uno o más fiduciales fluorescentes en la piel del paciente dentro de o adyacentes al área de piel de interés.

50 4. El método o la bioetiqueta para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el fiducial comprende al menos una marca que:

- (i) indica una orientación (101) del área de interés con respecto al cuerpo del paciente; o
- 55 (ii) se utiliza como objetivo de enfoque (93) en el enfoque automático.

5. El método o la bioetiqueta para uso de la reivindicación 3 o 4, en donde el fiducial comprende:

- 60 una base que no es visible en un espectro de emisión predeterminado cuando se expone a la luz en un espectro de excitación predeterminado que comprende las siguientes marcas:
 - una marca de calibración fluorescente (95) con un brillo de calibración predeterminado en el espectro de emisión predeterminado cuando se expone a la luz en el espectro de luz de excitación predeterminado, en donde esta marca comprende un área sólida,
 - una marca de enfoque fluorescente (93) con bordes claramente definidos, adaptada para su uso por un mecanismo de enfoque automático de un sistema óptico integrado;
 - 65 un par de marcas de medición (94), (99) con espaciamiento predeterminado;

una marca de alineación fluorescente (96) visible en luz visible y visible en luz en el espectro de emisión predeterminado cuando se expone a la luz en el espectro de excitación predeterminado, en donde esta marca no es circularmente simétrica;
 una marca de dirección (101) adaptada para identificar al menos un término anatómico de ubicación para un paciente;
 un área de ID de lunar (98) adaptada para recibir información de identificación que identifica un área de la que se obtuvieron imágenes única en un paciente;
 un área de ID de paciente (97) adaptada para recibir información de identificación del paciente;
 un área de marcado de médico (98) adaptada para recibir información escrita a mano;
 en donde las marcas en la base, con excepción de la marca de calibración fluorescente, son contiguas o no contiguas;
 en donde el conjunto de todas las marcas creadas en el momento original de fabricación del fiducial tienen un brillo de exposición predeterminado en el espectro de emisión predeterminado cuando se exponen a la luz en el espectro de excitación predeterminado.

6. El método o la bioetiqueta para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la bioetiqueta comprende Cy5.5 como marcador detectable.

7. El método o la bioetiqueta para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el dispositivo de imagenología comprende un cuerpo, una cavidad para aceptar una batería, una cavidad (2) para aceptar una tarjeta de almacenamiento, un sensor de imágenes interno, memoria de almacenamiento de imágenes interna, controles de usuario (29) en el cuerpo, monitor de usuario (3), lógica de control de enfoque automático interna, procesador integrado interno con memoria para instrucciones almacenadas y una o más de (i) una lente (13) o (ii) una montura de lente adaptada para aceptar una lente.

8. El método o la bioetiqueta para uso de la reivindicación 7, en donde el dispositivo de imagenología integrado comprende además

un filtro óptico de paso de banda de emisión (6);
 un filtro óptico de paso de banda de luz visible (5); y
 un medio para seleccionar uno de los dos filtros para que esté en la trayectoria óptica principal del sensor de imágenes.

9. El método o la bioetiqueta para uso de la reivindicación 7, en donde el dispositivo de imagenología integrado comprende además un único filtro para exposiciones tanto visible como de emisión.

10. El método o la bioetiqueta para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, que comprende las etapas adicionales de:

alinear automáticamente la imagen producida durante las etapas (c) e (i);
 en donde el uno o más fiduciales (90) incluyen al menos dos marcas de alineación (96) o al menos un par de ubicaciones en los mismos, en donde dichas marcas o ubicaciones son visibles en luz visible en el espectro de emisión predeterminado cuando se exponen a la luz en el espectro de excitación predeterminado; y
 en donde la alineación automática utiliza al menos dos marcas o ubicaciones de alineación; y presentar a un proveedor de servicios médicos las dos imágenes alineadas, de modo que las dos imágenes queden alineadas y superpuestas.

11. Un método o una bioetiqueta para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el área de interés en la piel del paciente es una lesión que alinea una superficie de tejido/cavidad.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la bioetiqueta se une a un socio de unión diana en el macroentorno de la lesión.

13. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, en donde se sospecha que la lesión es una lesión cancerosa o precancerosa.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método comprende además una etapa de capturar una imagen 3D utilizando una fuente de luz estructurada, preferentemente, esta imagen 3D se utiliza a continuación en la determinación de la elevación cuantitativa de una lesión por encima de la superficie de piel normal, la cantidad y calidad de la textura o rugosidad de la lesión, o la eliminación del pelo de la imagen en la determinación del contorno de la lesión.

Fig. 1a

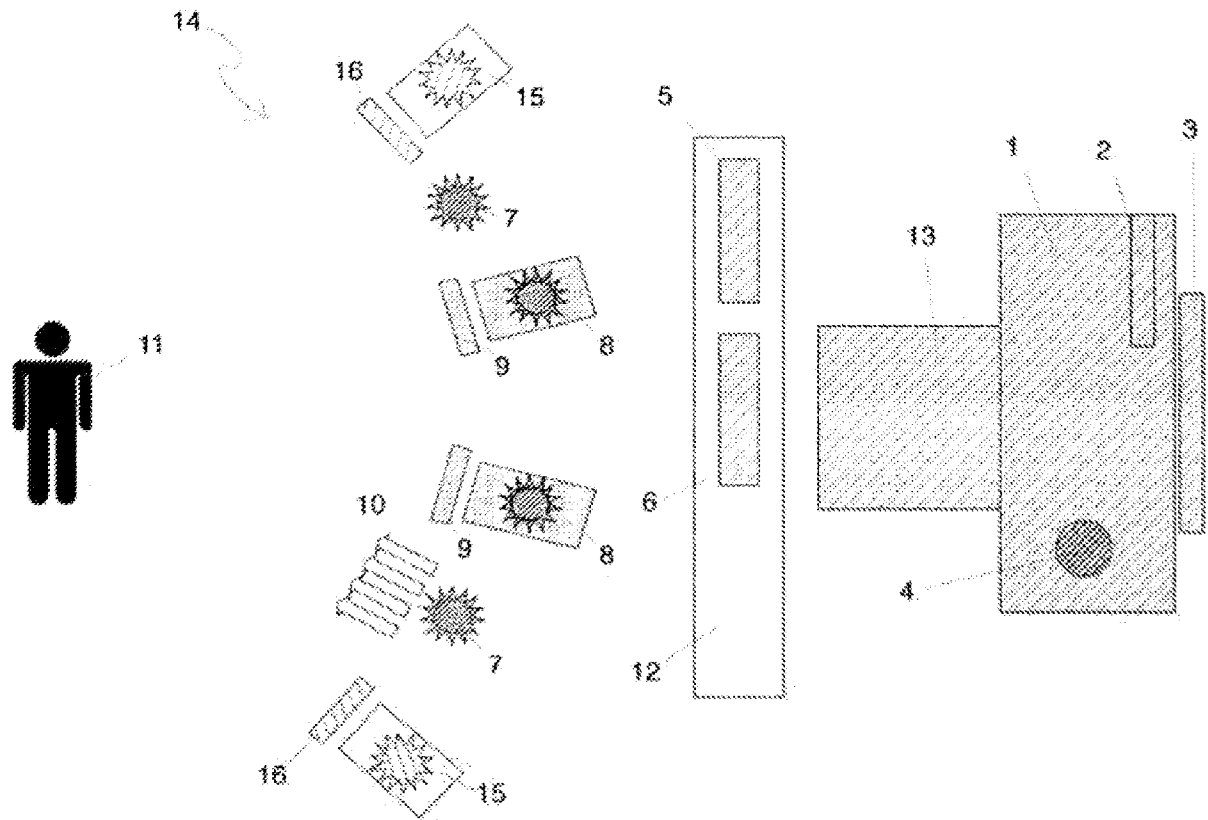


Fig. 16

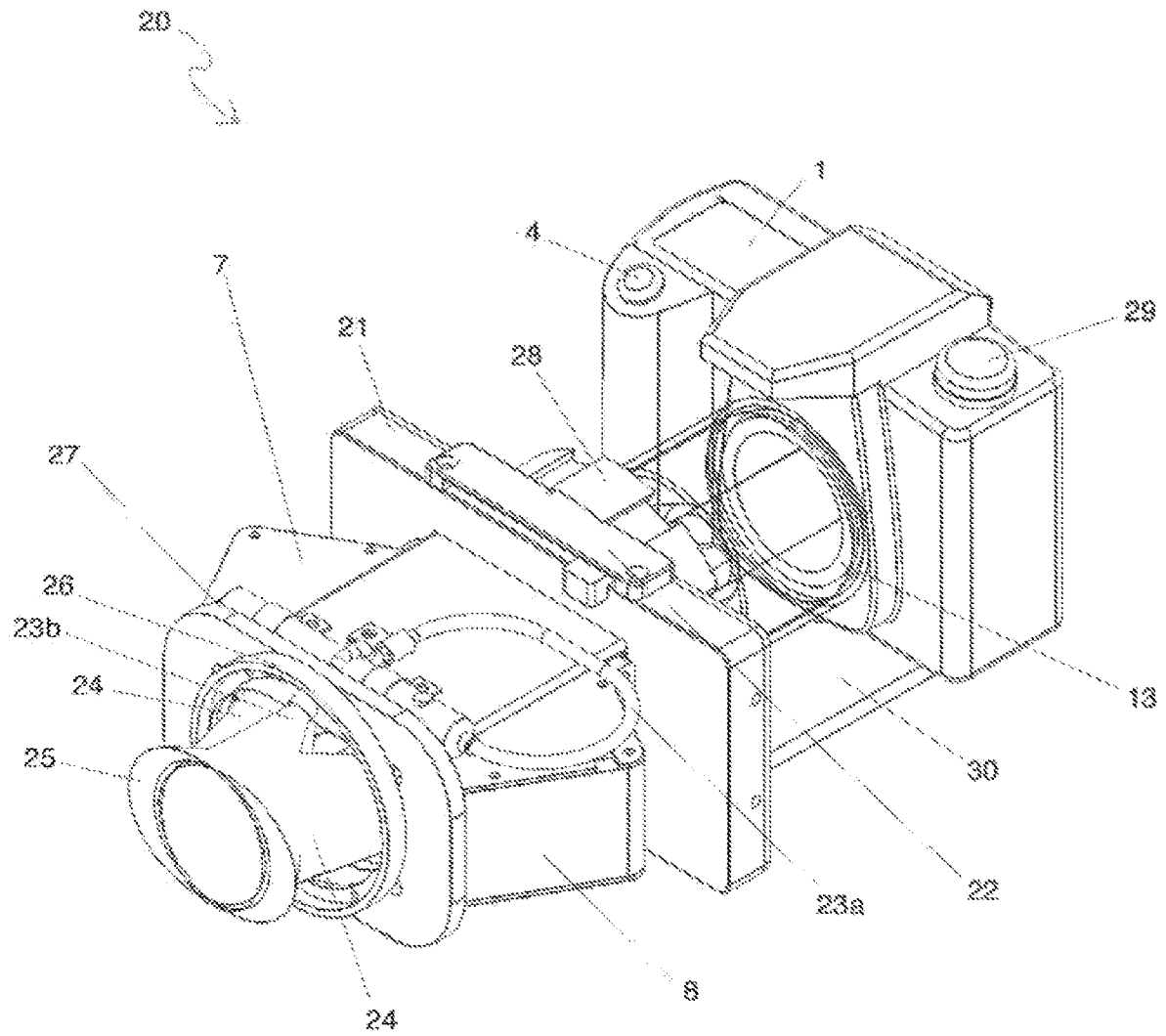


Fig. 2a

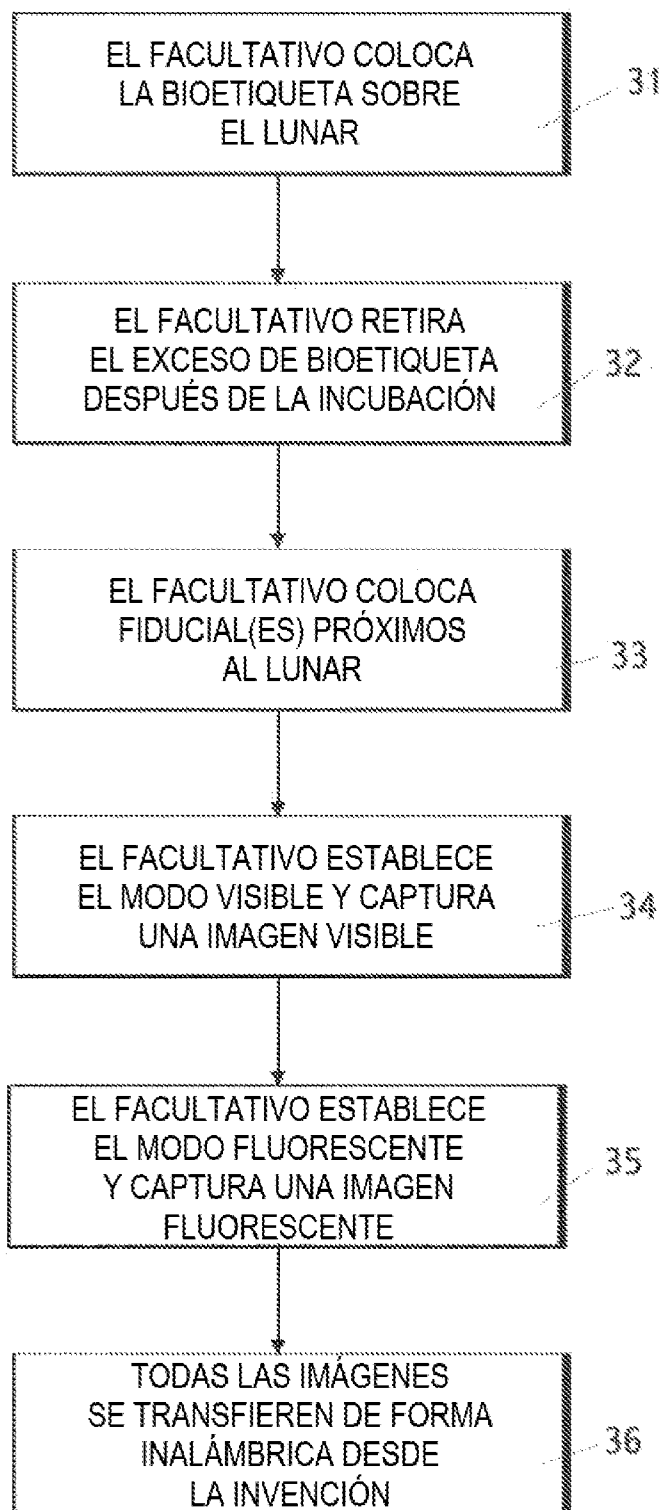
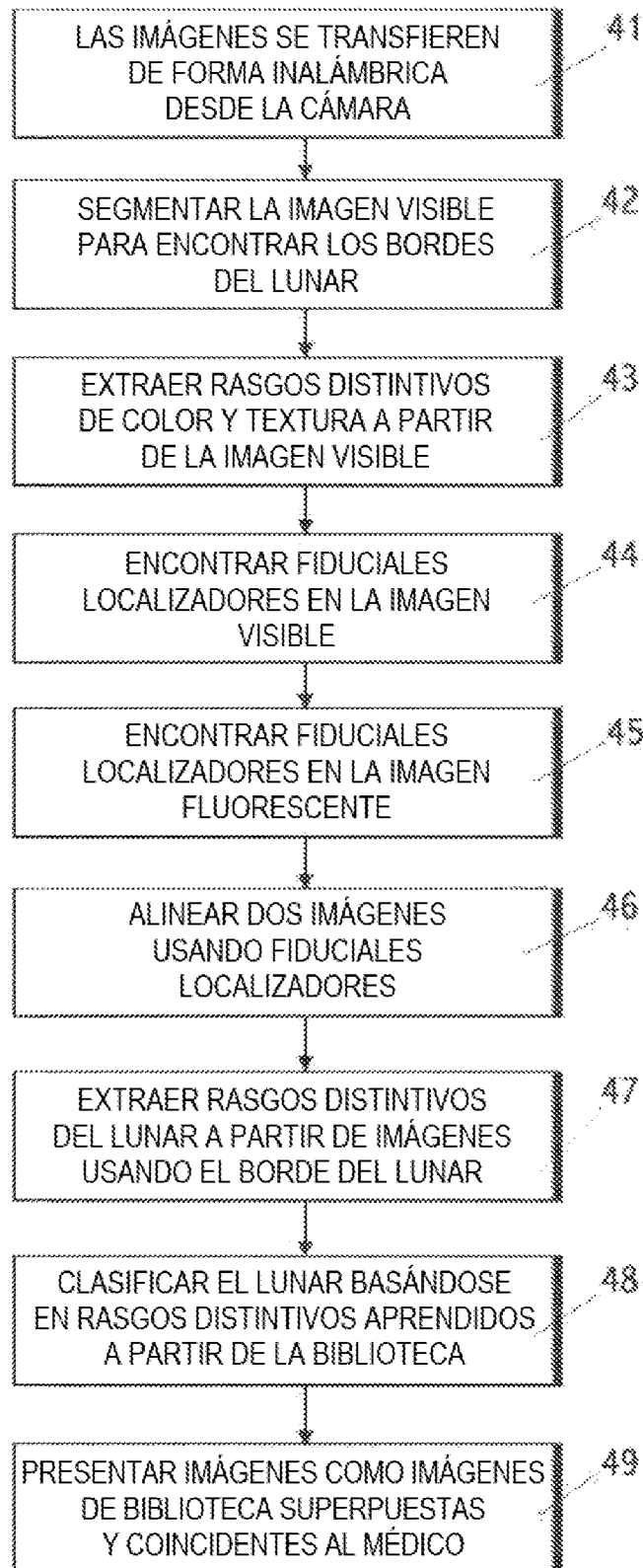


Fig. 2b



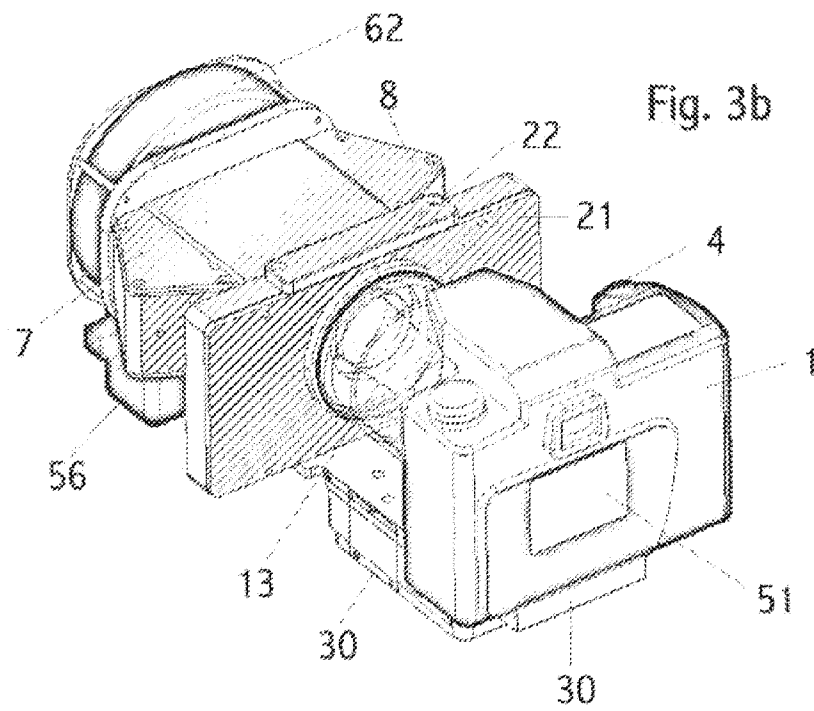
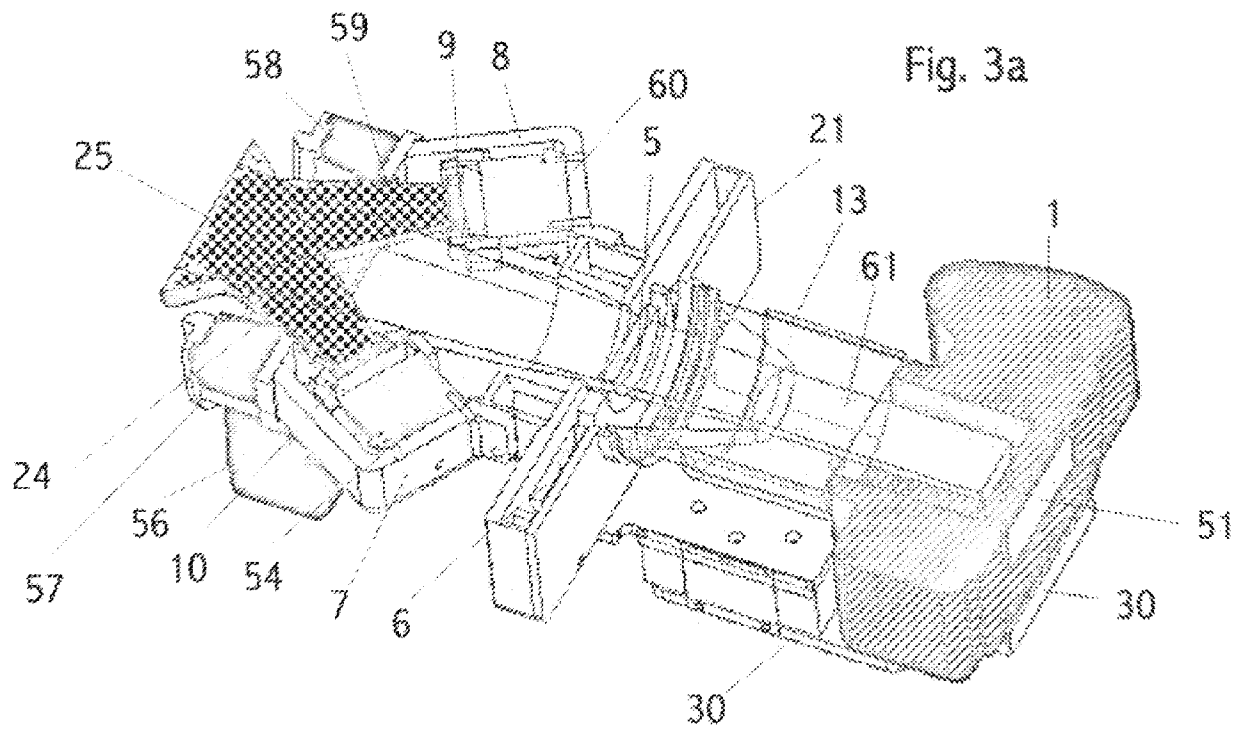


Fig. 4

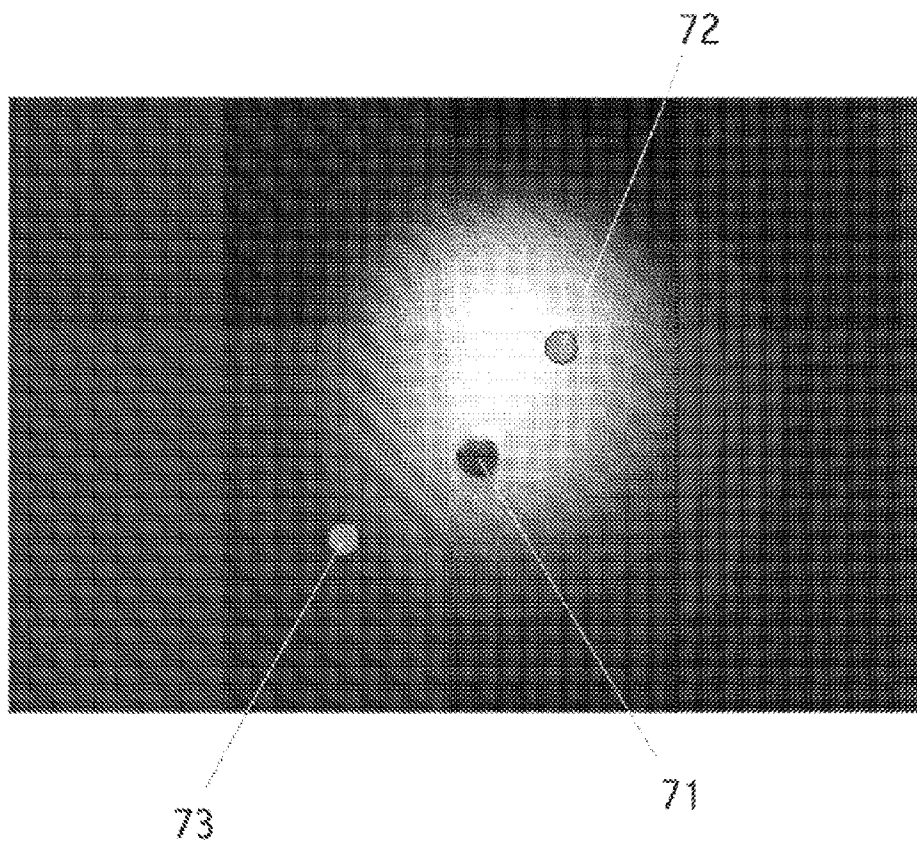


Fig. 5

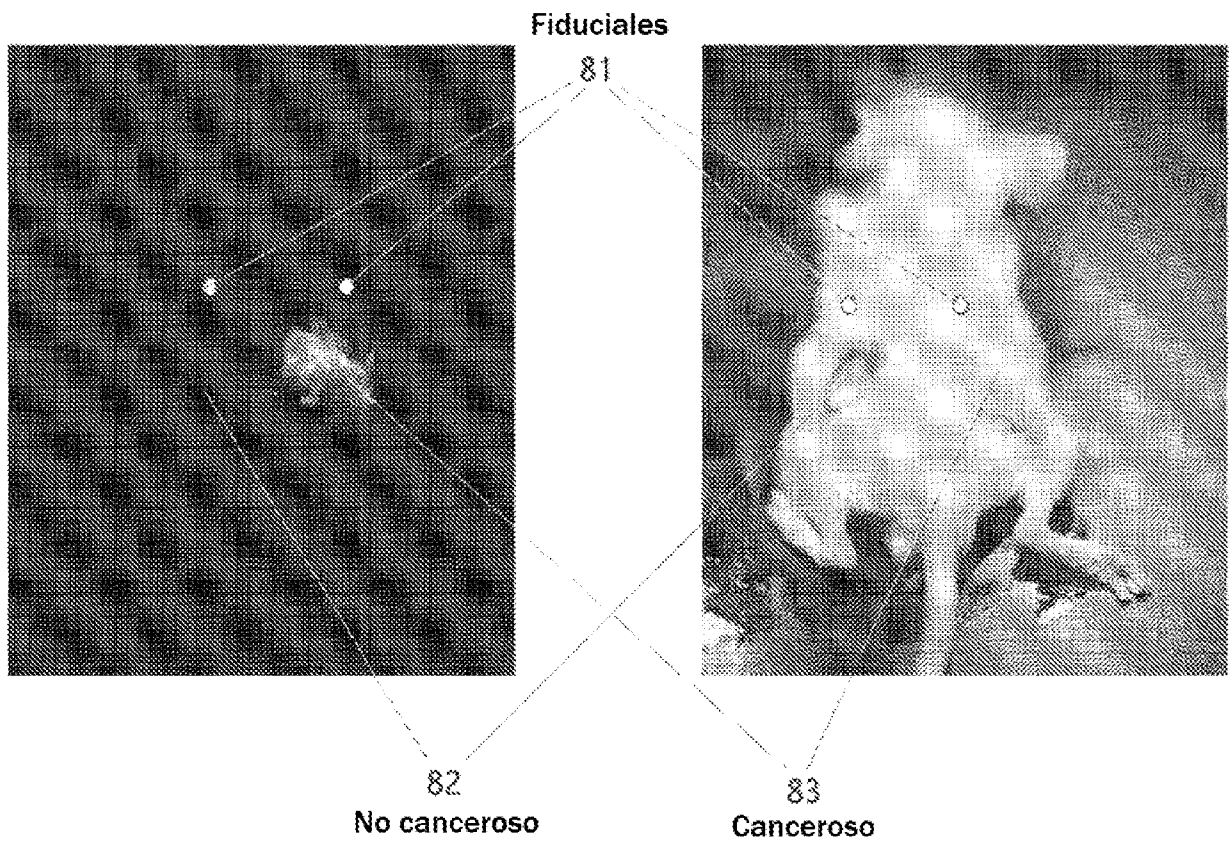


Fig. 6a

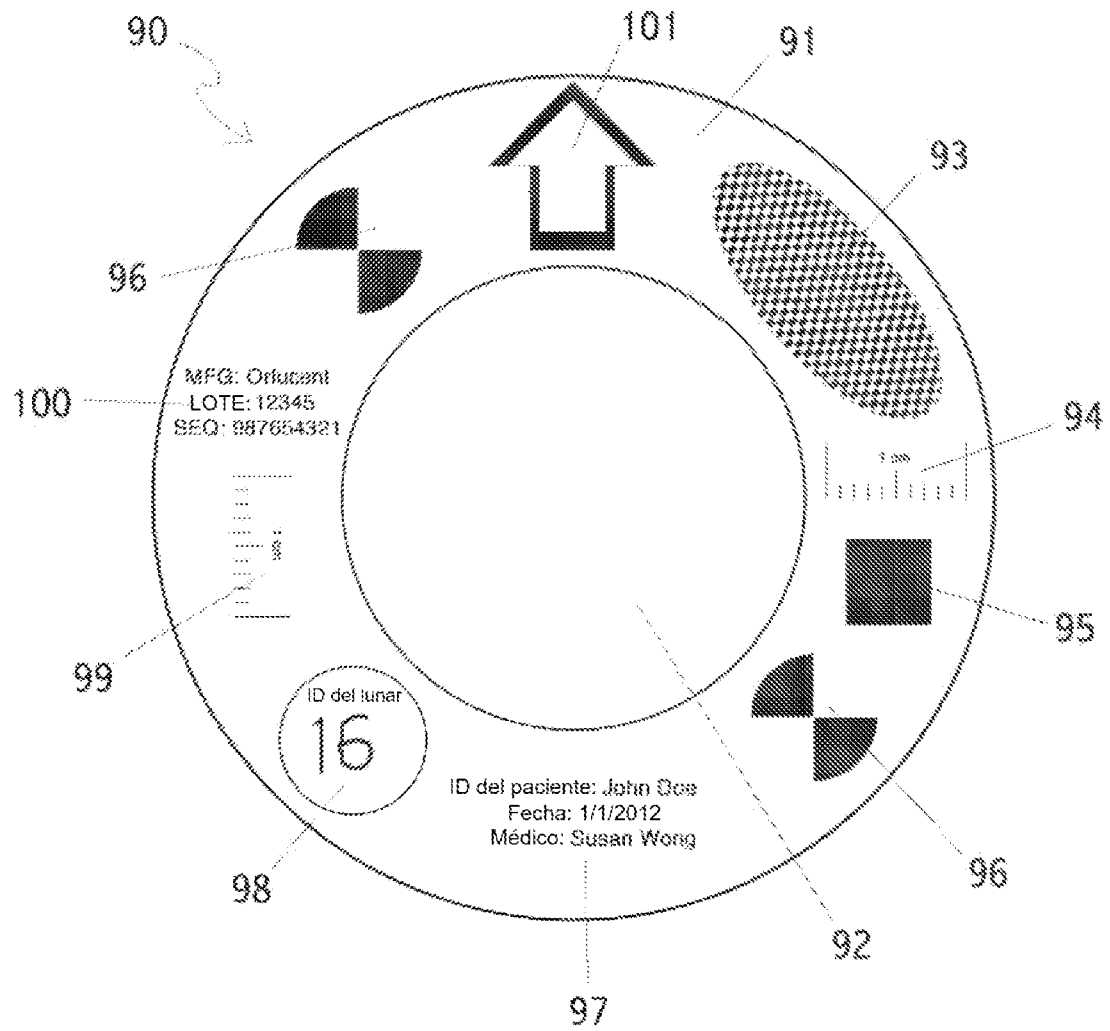
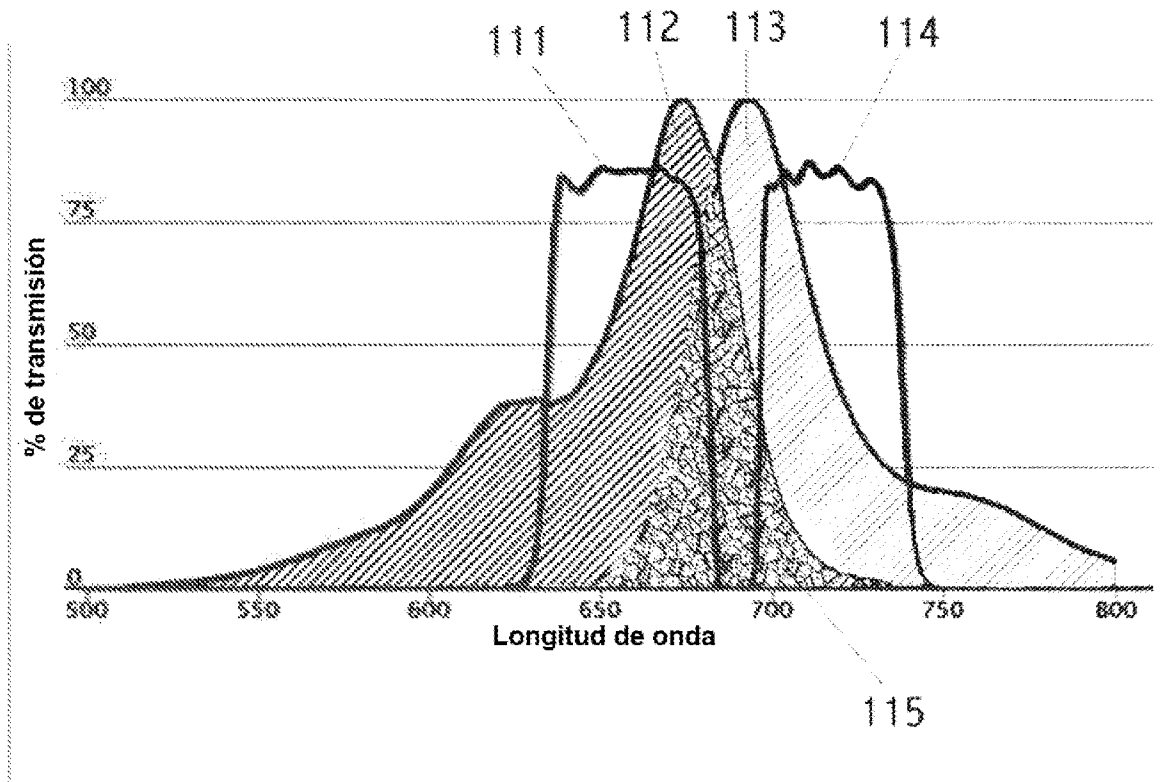


Fig. 6b



Fig. 7



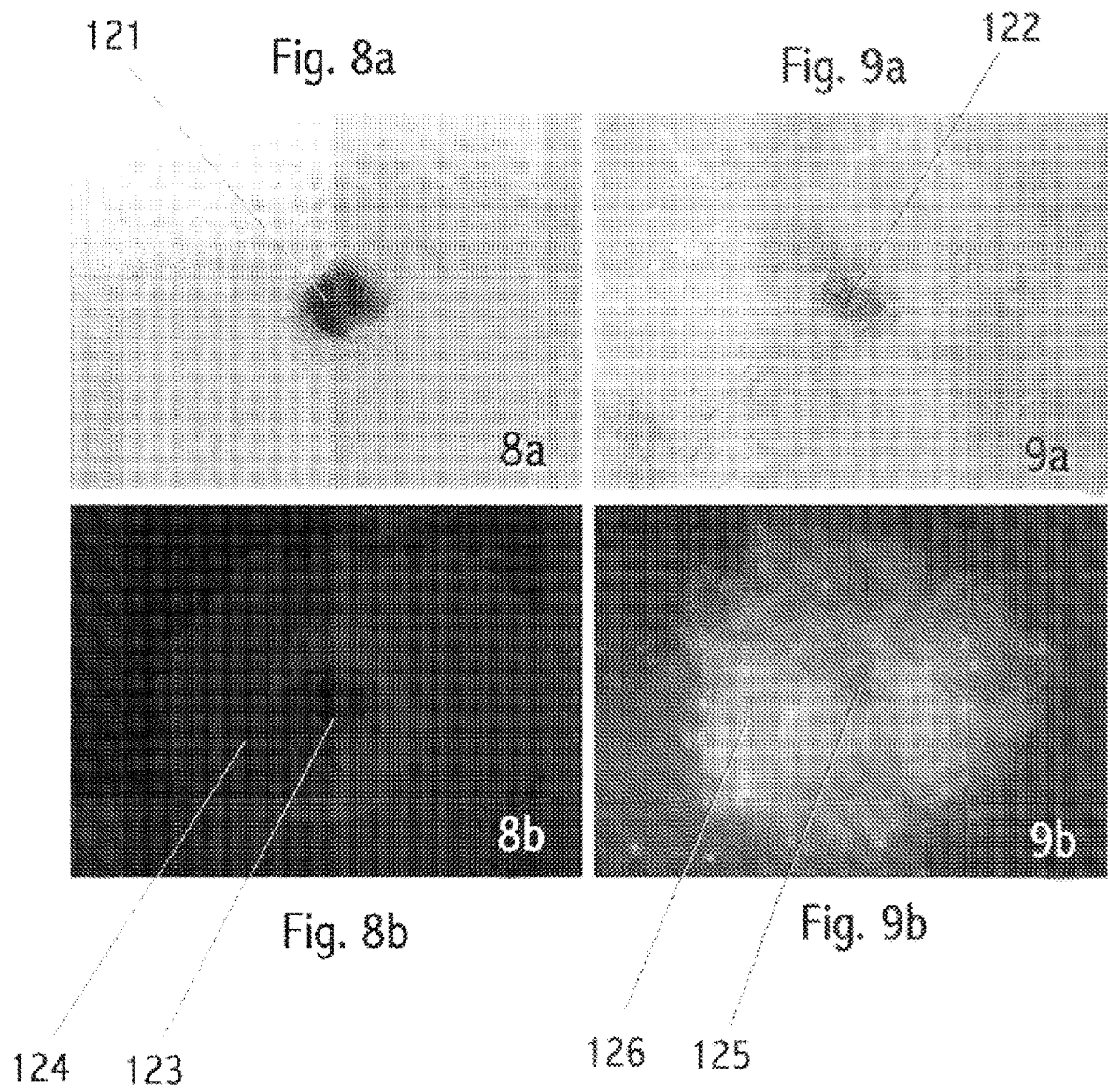


Fig. 10

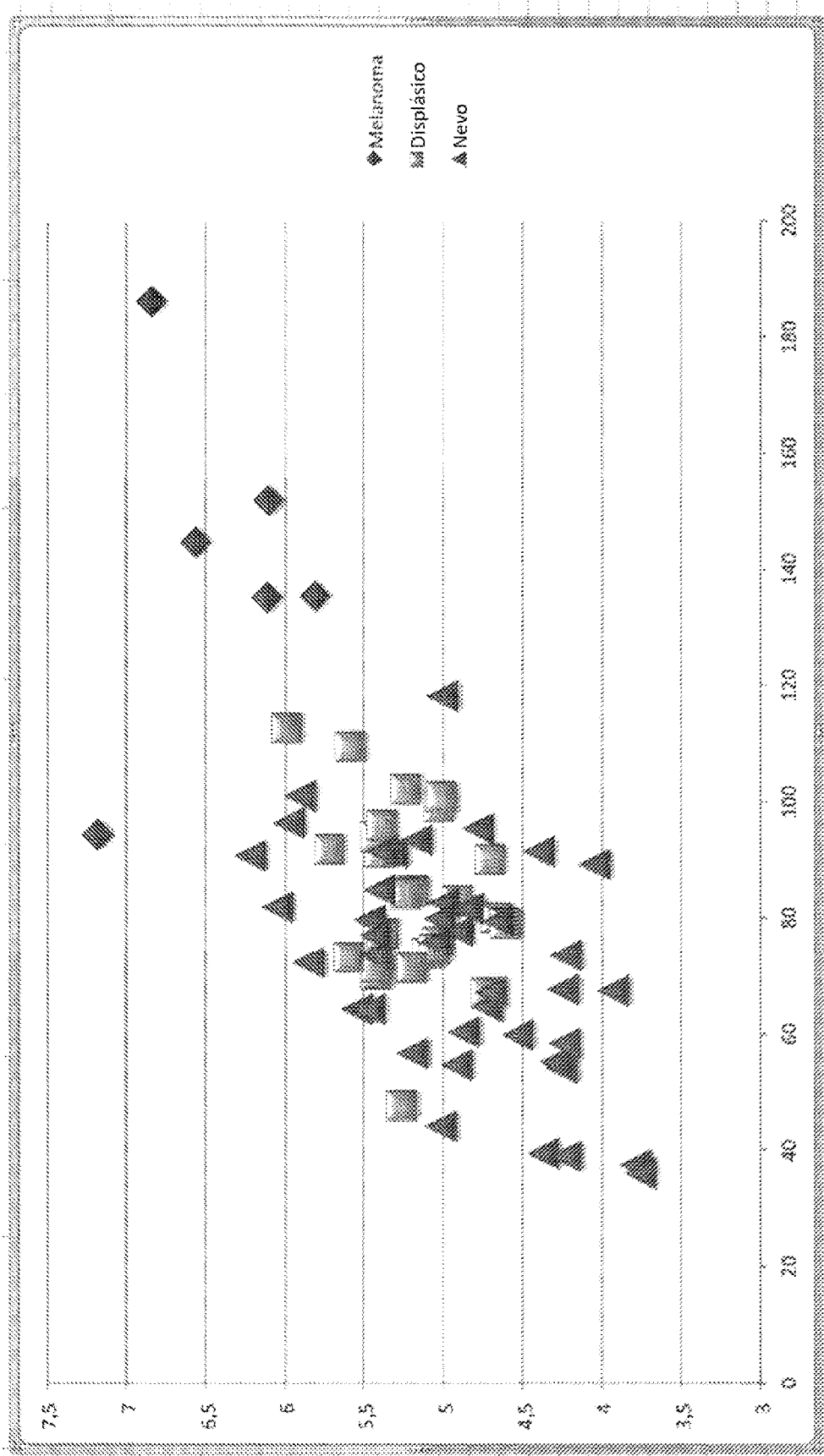


Fig. 11

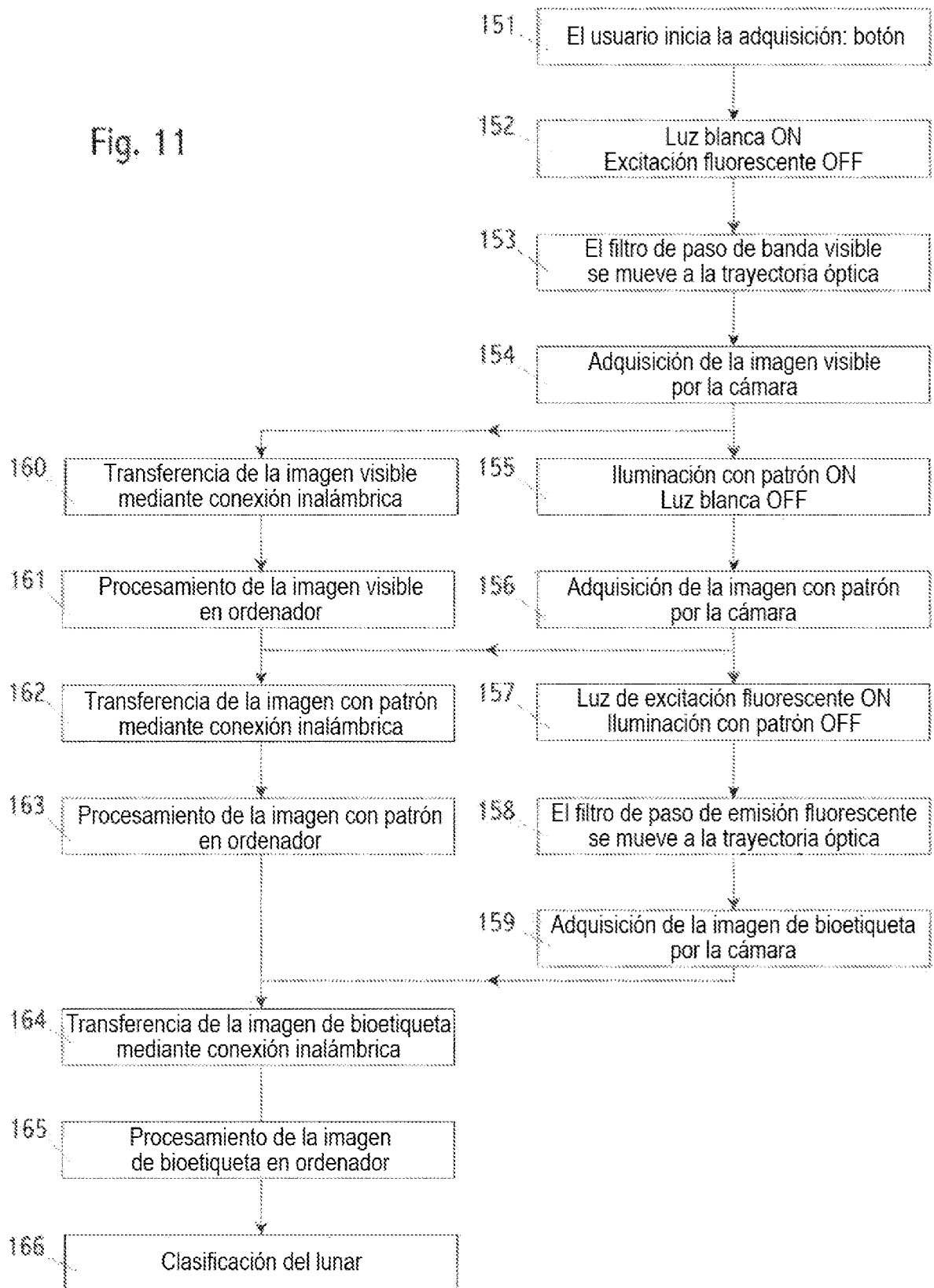


Fig. 12

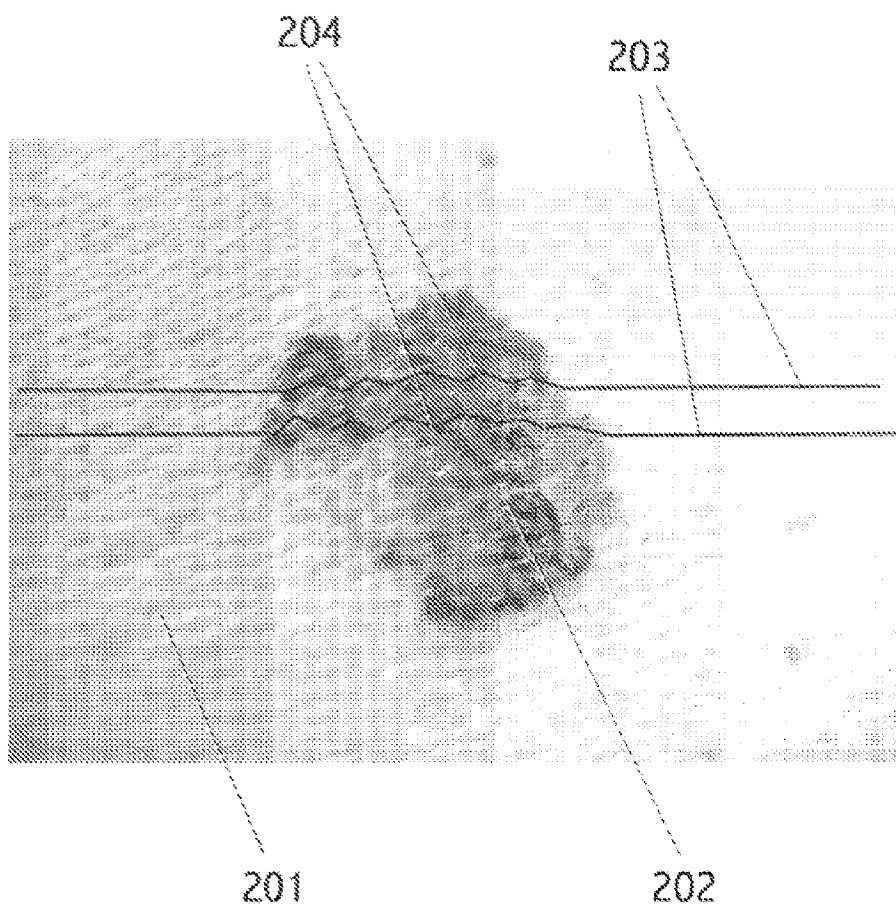


Fig. 13

