

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 6 部門第 1 区分

【発行日】平成28年12月28日 (2016.12.28)

【公表番号】特表2016-503167(P2016-503167A)

【公表日】平成28年2月1日 (2016.2.1)

【年通号数】公開・登録公報2016-007

【出願番号】特願2015-550033(P2015-550033)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

G 0 1 N 33/48 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 21/27 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/574 A

G 0 1 N 33/48 P

G 0 1 N 33/53 Y

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 21/27 A

【手続補正書】

【提出日】平成28年11月8日 (2016.11.8)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験者において乳癌を予知する方法であって、

エストロゲン受容体 (E R)、ヒト上皮成長因子受容体 2 (H E R 2)、K i - 6 7、およびプロゲステロン受容体 (P R) の各々用に少なくとも 2 つの異なる視野 (F O V) を、前記被験者から得られた乳癌サンプルにおいて選択するステップであって、前記サンプルが、E R、H E R 2、K i - 6 7、および P R の各々用の抗体が検出可能に標識される、ステップと、

前記選択した F O V の各々において、E R、H E R 2、K i - 6 7、および P R タンパク質発現を測定するステップと、

免疫組織化学 (I H C) 複合スコアを判定するステップであって、前記免疫組織化学複合スコアは、2 つ以上の免疫組織適合性マーカーに基づく予知スコアである、ステップと、

前記選択した F O V の各々において、E R および P R タンパク質異質性を測定するステップと、

E R および P R の各々に対してタンパク質異質性スコアを判定するステップであって、前記タンパク質異質性スコアは、異なる F O V における特定のバイオマーカーのタンパク質発現異質性の量の指示である、ステップと、

前記タンパク質異質性スコアおよび前記 I H C 複合スコアを組み合わせることによって、出力予知スコアを生成するステップと、

前記出力予知スコアが閾値を満たす場合に、前記被験者における乳癌が進行性である可能性が高いと判定し、前記出力予知スコアが閾値を満たさない場合に、前記被験者における乳癌は進行性でありそうにないと判定するステップと

を含む、方法。

【請求項 2】

請求項 1 記載の方法において、前記乳癌サンプルが早期乳癌サンプルである、方法。

【請求項 3】

請求項 2 記載の方法において、前記早期乳癌サンプルが、HER2 陰性、ER 陽性、およびリンパ節陰性である、方法。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 までのいずれか一項記載の方法において、乳癌の 5 年再発リスクを判定する、方法。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 までのいずれか一項記載の方法であって、更に、ER、HER2、Ki-67、および PR の各々に対して検出可能に標識された前記乳癌サンプルのデジタル化画像を得るステップを含む、方法。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 までのいずれか一項記載の方法において、ER、HER2、Ki-67、および PR タンパク質発現を測定するステップが、
ER、Ki-67、および PR の各々に対する陽性百分率と、
HER2 に対する等級スコアと、
ER に対する H-スコアと、
を判定するステップを含む、方法。

【請求項 7】

請求項 1 から 6 までのいずれか一項記載の方法において、IHC 複合スコアを判定するステップが、

$$IHC4 = 94.7 \times \{ -0.100ER_{10} - 0.079PR_{10} + 0.586HER2 + 0.240 \ln(1 + 10 \times Ki67) \}$$

の式を適用するステップを含み、 ER_{10} が ER に対する H-スコアであり、 PR_{10} が PR に対する調節した陽性百分率スコアであり、HER2 が HER2 に対する等級スコアであり、Ki67 が Ki-67 に対する陽性百分率である、方法。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 までのいずれか一項記載の方法において、ER、HER2、Ki-67、および PR タンパク質異質性を測定するステップが、ER、HER2、Ki-67、および PR の各々に対する可変性メトリック (VM) を判定するステップを含み、ここで、 $VM = STD(PP(FS_1), PP(FS_2), \dots, PP(FS_N))$ であり、 $PP(FS)$ が、各視野 FS に対する陽性百分率である、方法。

【請求項 9】

請求項 1 から 8 までのいずれか一項記載の方法において、ER および PR の各々に対してタンパク質異質性スコアを判定するステップが、次の式

【数 1】

$$\begin{cases} \alpha * \frac{VM}{0.05}, S < 10\% \\ \alpha * \frac{VM}{5}, otherwise \end{cases} \text{ wherein}$$

を使用するステップを含む、方法。

【請求項 10】

請求項 1 から 9 までのいずれか一項記載の方法において、HER2 に対するタンパク質異質性スコアを判定するステップが、次の式

【数 2】

$$H = \sum_{i,j} \|P(FS_i) - P(FS_j)\|$$

を使用するステップを含み、P が各視野の等級スコアである、方法。

【請求項 1 1】

請求項 1 から 1 0 までのいずれか一項記載の方法において、出力予知スコアを生成するステップが、

出力予知スコア = 免疫組織化学複合係数 × I H C 4 + 異質性係数 × 複合異質性スコア

の式を使用するステップを含み、前記複合異質性スコアが、(E R 異質性スコア + P R 異質性スコア) の二乗根に等しい、方法。

【請求項 1 2】

請求項 1 から 1 1 までのいずれか一項記載の方法において、

前記免疫組織化学複合係数が 0 . 0 3 1 1 4 に等しく、前記異質性係数が 1 . 9 5 1 1 9 に等しい、方法。

【請求項 1 3】

請求項 1 から 1 2 までのいずれか一項記載の方法において、前記ステップの 1 つ以上が、適切にプログラミングされたコンピュータによって実行される、方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 から 1 3 までのいずれか一項記載の方法において、乳癌サンプルにおいて少なくとも 2 つの異なる F O V を選択する前記ステップが、病理医によって実行される、方法

。