

【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(ER)、ヒト上皮成長因子受容体2(HER2)、Ki-67、およびプロゲステロン受容体(PR)の各々用に少なくとも2つの異なる視野(FOV)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、ER、HER2、Ki-67、およびPR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FOVの各々において、ER、HER2、Ki-67、およびPRタンパク質発現を測定するステップと、

免疫組織化学(IHC)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に基づく予知スコアである、ステップと、

前記選択したFOVの各々において、ERおよびPRタンパク質異質性を測定するステップと、

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であって、前記タンパク質異質性スコアは、異なるFOVにおける特定のバイオマーカ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IHC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<sub>1</sub>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<sub>2</sub>記載の方法において、前記早期乳癌サンプルが、H E R 2 陰性、E R 陽性、およびリンパ節陰性である、方法。

**【請求項 4】**

請求項<sub>1</sub>から<sub>3</sub>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<sub>1</sub>から<sub>4</sub>までのいずれか一項記載の方法であって、更に、E R、H E R 2、K i - 6 7、およびP R 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<sub>1</sub>から<sub>5</sub>までのいずれか一項記載の方法において、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が、

E R、K i - 6 7、およびP R の各々に対する陽性百分率と、

H E R 2 に対する等級スコアと、

E R 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<sub>1</sub>から<sub>6</sub>までのいずれか一項記載の方法において、I H C 複合スコアを判定するステップが、

$$I H C 4 = 94.7 \times \{ -0.100 E R_{10} - 0.079 P R_{10} + 0.58 \\ 6 H E R 2 + 0.240 I n (1 + 10 \times K i 6 7) \}$$

の式を適用するステップを含み、E R<sub>10</sub>がE R に対するH - スコアであり、P R<sub>10</sub>がP R に対する調節した陽性百分率スコアであり、H E R 2 がH E R 2 に対する等級スコアであり、K i 6 7 がK i - 6 7 に対する陽性百分率である、方法。

**【請求項 8】**

請求項<sub>1</sub>から<sub>7</sub>までのいずれか一項記載の方法において、E R、H E R 2、K i - 6 7、およびP R タンパク質異質性を測定するステップが、E R、H E R 2、K i - 6 7、およびP R の各々に対する可変性メトリック(V M)を判定するステップを含み、ここで、V M = S T D (P P(F S<sub>1</sub>), P P(F S<sub>2</sub>), ..., P P(F S<sub>N</sub>))

であり、P P(F S)が、各視野F S に対する陽性百分率である、方法。

**【請求項 9】**

請求項<sub>1</sub>から<sub>8</sub>までのいずれか一項記載の方法において、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が、次の式

**【数 1】**

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

を使用するステップを含む、方法。

**【請求項 10】**

請求項<sub>1</sub>から<sub>9</sub>までのいずれか一項記載の方法において、H E R 2 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】**

$$H = \sum_{i,j} \|P(F S_i) - P(F S_j)\|$$

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10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 × IHC4 + 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、(ER異質性スコア + PR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11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0.03114に等しく、前記異質性係数が1.95119に等しい、方法。

**【請求項 1 3】**

請求項1から12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13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FOV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。