(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119866434 A
(43)申请公布日 2025.04.22

(21)申请号 202380067171.3

(22)申请日 2023.07.28

(30)优先权数据
63/394,550 2022.08.02 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.03.19

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/029019 2023.07.28

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/030346 EN 2024.02.08

(71)申请人 维森盖特有限公司
地址 美国

(72)发明人 迈克尔·G·迈耶

(74)专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002
专利代理师 张晶 赵永莉

(51)Int.Cl.
G01N 15/14(2024.01)
G01N 15/1429(2024.01)
G01N 15/1433(2024.01)
G06N 20/00(2019.01)
G06V 10/40(2022.01)
G01N 33/483(2006.01)
G06N 20/20(2019.01)
G06T 7/00(2017.01)
G06V 20/69(2022.01)

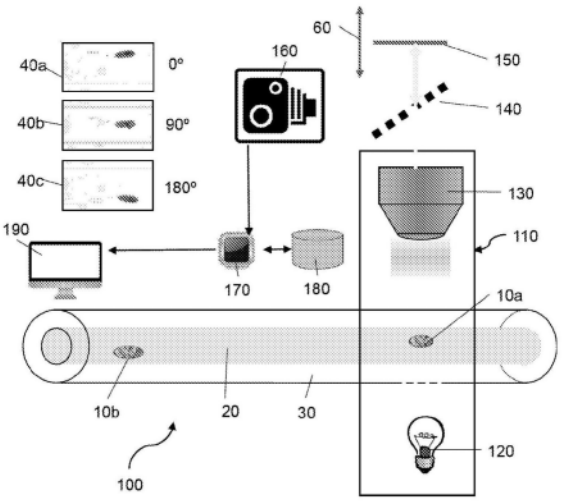
权利要求书4页 说明书19页 附图7页

(54)发明名称

基于AI的细胞分类方法和系统

(57)摘要

本公开提供一种基于AI的细胞分类的系统和方法,其对患者样本中的细胞进行细胞分类以确定是否存在指示肺癌的细胞。在该系统和方法中,利用2D成像从后续的3D成像中排除不太可能指示肺癌的细胞,而对可能指示肺癌的细胞进行3D成像。本公开还提供了一种用于基于AI的细胞分类的系统和方法的训练2D细胞分类器的方法。



CN 119866434 A

1.一种基于人工智能(AI)的细胞分类方法,包括:

a)通过光学断层扫描系统,从包括多个细胞的患者样本生成细胞的代表性2D图像;

b)利用异常细胞2D分类器评估所述代表性2D图像,以确定所述细胞是否具有异常特征;

c)利用BEC 2D分类器评估所述代表性2D图像,以确定所述细胞是否具有BEC样特征;以及

d)如果确定所述细胞具有所述异常特征或具有所述BEC样特征,则通过所述光学断层扫描系统生成所述细胞的3D图像。

2.根据权利要求1所述的方法,其中,如果确定所述细胞不具有所述异常特征并且不具有所述BEC样特征,则不生成所述细胞的3D图像。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的方法,进一步包括:

e)针对所述多个细胞内的子集细胞重复a)至d),以生成反映具有所述异常特征的计数分析细胞总数、具有所述BEC样特征的计数分析细胞总数或者计数分析细胞总数的患者样本数据。

4.根据权利要求3所述的方法,进一步包括:

f)将具有所述BEC样特征的所述计数分析细胞总数与阈值进行比较,以确定具有所述BEC样特征的所述计数分析细胞总数是否由于所述计数分析细胞总数达到或高于所述阈值而足以进行准确测定,或者具有BEC样特征的所述计数分析细胞总数是否由于所述计数分析细胞总数低于所述阈值而不足以进行准确测定。

5.根据权利要求4所述的方法,进一步包括:重复a)至f),直到具有所述BEC样特征的所述计数分析细胞总数足以以预先选择的准确度检测所述患者样本中指示肺癌的细胞的存在。

6.根据权利要求5所述的方法,其中,所述阈值由具有所述BEC样特征的所述计数细胞数量预先选择,具有所述BEC样特征的计数细胞数量在统计学上可能以所述预先选择的准确度检测所述患者样本中指示肺癌的细胞的存在。

7.根据权利要求4至6中任一项所述的方法,其中,所述阈值在以下范围内:250至2500个具有所述BEC样特征的计数细胞,400至1900个具有所述BEC样特征的计数细胞,600至1800个具有所述BEC样特征的计数细胞,800至1700个具有所述BEC样特征的计数细胞,1000至1600个具有所述BEC样特征的计数细胞,1200至1600个具有所述BEC样特征的计数细胞,或者1300至1500个具有所述BEC样特征的计数细胞。

8.根据权利要求4至7中任一项所述的方法,其中,所述阈值为至少250个具有所述BEC样特征的计数细胞,至少400个具有所述BEC样特征的计数细胞,至少500个具有所述BEC样特征的计数细胞,至少600个具有所述BEC样特征的计数细胞,至少700个具有所述BEC样特征的计数细胞,至少800个具有所述BEC样特征的计数细胞,至少900个具有所述BEC样特征的计数细胞,至少1000个具有所述BEC样特征的计数细胞,至少1100个具有所述BEC样特征的计数细胞,至少1200个具有所述BEC样特征的计数细胞,至少1300个具有所述BEC样特征的计数细胞,至少1400个具有所述BEC样特征的计数细胞,至少1500个具有所述BEC样特征的计数细胞,至少2000个具有所述BEC样特征的计数细胞,或者至少2500个具有所述BEC样特征的计数细胞。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中,所述方法具有至少90%的预先选择的2D异常细胞灵敏度值。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中,所述方法具有至少65%的预先选择的2D异常细胞特异性值。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中,所述方法具有至少85%的预先选择的2D BEC灵敏度值。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的方法,其中,所述方法具有至少60%的预先选择的2D BEC特异性值。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的方法,其中,所述患者样本从痰液样本中获得。

14.根据权利要求11所述的方法,其中,所述患者样本通过从痰液样本中分离并保存多个细胞获得。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的方法,其中,所述患者样本包括异常细胞、BEC、鳞状细胞、单核细胞、淋巴细胞、多形核白细胞、其它白细胞、碎片、细胞碎片、细胞簇和其任何组合。

16.根据权利要求15所述的方法,其中,所述异常细胞选自由以下细胞组成的组:表现出异形性的细胞、发育不良细胞、癌前细胞、多形性角化不全、II型肺细胞异常鳞状细胞、腺癌细胞、细支气管肺癌细胞、异常神经内分泌细胞、小细胞癌细胞、非小细胞癌细胞、肿瘤细胞、瘤细胞、细支气管肺泡癌细胞和它们的任何组合。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的方法,进一步包括:在a)之前,对所述患者样本进行预处理,以用有利于生成所述代表性2D图像的试剂对所述多个细胞进行染色、利用所述异常细胞2D分类器评估所述代表性2D图像或者利用所述BEC 2D分类器评估所述代表性2D图像。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的方法,进一步包括:在a)之前,对所述患者样本中的BEC或者可能指示癌症的细胞进行富集。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的方法,进一步包括:在a)之前,

i)将所述患者样本嵌入光学介质并将具有嵌入样本的光学介质注入毛细管;以及

ii)将所述毛细管装载到所述光学断层扫描系统中,使得所述毛细管位于所述光学断层扫描系统的照明源和物镜之间。

20.根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中,通过所述光学断层扫描系统生成所述细胞的2D图像包括所述光学断层扫描系统以1μm的增量使所述光学断层扫描系统的焦平面扫过单个细胞以在每个增量生成所述单个细胞的单平面2D图像、编译所述单个细胞的一组单平面2D图像以及过滤所述单个细胞的所述一组单平面2D图像以生成所述细胞的代表性2D图像。

21.根据权利要求20所述的方法,其中,所述细胞的所述代表性2D图像是所述细胞的中心部分的图像。

22.根据权利要求1至21中任一项所述的方法,其中,利用所述异常细胞2D分类器评估所述代表性2D图像和利用所述BEC 2D分类器评估所述代表性2D图像都包括确定多个细胞特征测量的值。

23.根据权利要求22所述的方法,其中,所述细胞特征测量值包括物体形状特征、细胞

形状特征、细胞质特征、细胞核仁特征、染色质分布、核大小特征、核纹理特征、其它形态元素或其任何组合。

24.一种训练基于AI的细胞分类系统的方法,包括:

a)操作光学断层扫描系统,以生成细胞的代表性2D图像;

b)利用所述细胞的所述代表性2D图像和已知的细胞识别方法,为多个细胞中的每个细胞指定已知标识符,其中所述已知标识符是i)异常或具有异常特征,ii)BEC或具有BEC样特征,或者iii)正常或非BEC或不具有异常特征或BEC样特征;

c)根据所述细胞的所述代表性2D图像计算所述多个细胞的每个细胞的多个细胞特征测量值;

d)在每个细胞的所述细胞特征测量和所述已知标识符之间执行回归,以指定每个细胞的异常2D细胞分类得分和BEC 2D细胞分类得分;

e)基于所述细胞的所述异常2D细胞分类得分和所述BEC 2D分类得分,指定每个细胞的测试标识符i)具有异常特征;ii)具有BEC样特征;或者不具有异常特征或BEC样特征;

f)将每个细胞的各测试标识符与所述已知标识符进行比较,以计算所述异常细胞2D分类器和所述BEC 2D分类器的准确度。

25.根据权利要求24所述的方法,进一步包括:将两种2D细胞分类器的准确度与预先选择的准确度要求进行比较,并且如果2D细胞分类器满足所述预先选择的准确度要求,则指定所述2D细胞分类器为经过训练的。

26.根据权利要求24或权利要求25所述的方法,进一步包括:将两种2D细胞分类器的准确度与预先选择的准确度要求进行比较,并且如果2D细胞分类器不满足所述预先选择的准确度要求,则调整受到影响的2D细胞分类器的回归参数并重复步骤d)至f)。

27.根据权利要求24至26中任一项所述的方法,其中,所述预先选择的准确度要求是至少90%的2D异常细胞敏感度值。

28.根据权利要求24至27中任一项所述的方法,其中,所述预先选择的准确度要求是至少65%的2D异常细胞特异性值。

29.根据权利要求24至28中任一项所述的方法,其中,所述预先选择的准确度要求是至少85%的2D BEC灵敏度值。

30.根据权利要求24至29中任一项所述的方法,其中,所述预先选择的准确度要求是至少60%的2D BEC特异性值。

31.根据权利要求24至30中任一项所述的方法,其中,所述回归包括自适应增强逻辑回归、随机森林、决策树或其任何组合。

32.根据权利要求24至31中任一项所述的方法,其中,所述已知的细胞识别方法包括病理学家进行的细胞学分析和分类。

33.根据权利要求24至32中任一项所述的方法,进一步包括:生成多个细胞的3D图像并在所述已知的细胞识别方法中使用所述3D图像。

34.根据权利要求24至33中任一项所述的方法,其中,所述细胞特征测量包括物体形状特征、细胞形状特征、细胞质特征、细胞核仁特征、染色质分布、核大小特征、核纹理特征、其它形态元素或其任何组合。

35.一种细胞分类系统,包括:

光学断层扫描系统,能够操作以:

根据患者样本生成细胞的代表性2D图像;以及

如果所述细胞具有异常特征或BEC样特征,则生成所述细胞的3D图像;以及

处理器,能够操作以:

将所述细胞的所述代表性2D图像与异常细胞2D分类器进行比较,以确定所述细胞是否具有异常特征;以及

将所述细胞的所述代表性2D图像与BEC 2D分类器进行比较,以确定所述细胞是否具有BEC样特征。

基于AI的细胞分类方法和系统

技术领域

[0001] 本公开涉及一种用于在3D分析之前检测指示癌症的细胞或具有正常支气管上皮细胞(BEC)特征的细胞的基于人工智能(AI)的2D细胞分类系统和方法,以及一种训练2D细胞分类器以用于基于AI的细胞分类系统和方法的方法。

背景技术

[0002] 肺癌是美国最致命的癌症,超过3100万患者患肺癌的风险很高。早期检测是减少肺癌死亡的最可靠方法,但许多检测方法的灵敏度和特异性较差,导致漏诊,从而导致更高的死亡率,以及费用增加和侵入性手术造成的不必要的痛苦。

发明内容

[0003] 本公开提供一种基于人工智能(AI)的细胞分类方法,其包括:a)通过光学断层扫描系统,从包括多个细胞的患者样本生成细胞的代表性2D图像;b)利用异常细胞2D分类器评估代表性2D图像,以确定细胞是否该具有异常特征;c)利用BEC 2D分类器评估代表性2D图像,以确定细胞是否具有BEC样特征;以及d)如果确定细胞具有异常特征或具有BEC样特征,则通过光学断层扫描系统生成细胞的3D图像。

[0004] 该方法可以进一步包括以任意组合的以下附加特征中的一项或多项:

[0005] 如果确定细胞不具有异常特征并且不具有BEC样特征,则不生成细胞的3D图像;

[0006] e)针对多个细胞内的子集细胞重复a)到d),以生成反映具有异常特征的计数分析细胞总数、具有BEC样特征的计数分析细胞总数或者计数分析细胞总数的患者样本数据;

[0007] f)将具有BEC样特征的计数分析细胞总数与阈值进行比较,以确定具有BEC样特征的计数分析细胞总数是否由于总数为或高于阈值而足以进行准确测定,或者具有BEC样特征的计数分析细胞总数是否由于总数低于阈值而不足以进行准确测定;

[0008] 重复a)至f)直到具有BEC样特征的计数分析细胞总数足以以预先选择的准确度检测患者样本中指示肺癌的细胞的存在;

[0009] 阈值由具有BEC样特征的计数细胞数量预先选择,具有BEC样特征的计数细胞数量在统计学上可能以预先选择的准确度检测患者样本中指示肺癌的细胞的存在;

[0010] 阈值在以下范围内:250至2500个具有BEC样特征的计数细胞,400至1900个具有BEC样特征的计数细胞,600至1800个具有BEC样特征的计数细胞,800至1700个具有BEC样特征的计数细胞,1000至1600个具有BEC样特征的计数细胞,1200至1600个具有BEC样特征的计数细胞,或者1300至1500个具有BEC样特征的计数细胞;

[0011] 阈值为至少250个具有BEC样特征的计数细胞,至少400个具有BEC样特征的计数细胞,至少500个具有BEC样特征的计数细胞,至少600个具有BEC样特征的计数细胞,至少700个具有BEC样特征的计数细胞,至少800个具有BEC样特征的计数细胞,至少900个具有BEC样特征的计数细胞,至少1000个具有BEC样特征的计数细胞,至少1100个具有BEC样特征的计数细胞,至少1200个具有BEC样特征的计数细胞,至少1300个具有BEC样特征的计数细胞,至

少1400个具有BEC样特征的计数细胞,至少1500个具有BEC样特征的计数细胞,至少2000个具有BEC样特征的计数细胞,或者至少2500个具有BEC样特征的计数细胞;

[0012] 方法具有至少90%的预先选择的2D异常细胞灵敏度值;

[0013] 方法具有至少65%的预先选择的2D异常细胞特异性值;

[0014] 方法具有至少85%的预先选择的2D BEC灵敏度值;

[0015] 患者样本从痰液样本中获得;

[0016] 患者样本通过从痰液样本中分离并保存多个细胞获得,患者样本包括异常细胞、BEC、鳞状细胞、单核细胞、淋巴细胞、多形核白细胞、其它白细胞、碎片、细胞碎片、细胞簇和它们的任何组合;

[0017] 异常细胞选自由以下细胞组成的组:表现出异形性的细胞、发育不良细胞、癌前细胞、多形性角化不全、II型肺细胞异常鳞状细胞、腺癌细胞、细支气管肺癌细胞、异常神经内分泌细胞、小细胞癌细胞、非小细胞癌细胞、肿瘤细胞、瘤细胞、细支气管肺泡癌细胞和它们的任何组合;

[0018] 在a)之前,对患者样本进行预处理以用有利于生成代表性2D图像的试剂对多个细胞进行染色、利用异常细胞2D分类器评估代表性2D图像或者利用BEC 2D分类器评估代表性2D图像;

[0019] 在a)之前,对患者样本中的BEC或者可能指示癌症的细胞进行富集;

[0020] 在a)之前,i)将患者样本嵌入光学介质并将具有嵌入样本的光学介质注入毛细管;以及ii)将毛细管装载到光学断层扫描系统中,使得毛细管位于光学断层扫描系统的照明源和物镜之间;

[0021] 其中,通过光学断层扫描系统生成细胞的2D图像包括光学断层扫描系统以1μm的增量使光学断层扫描系统的焦平面扫过单个细胞以在每个增量生成单个细胞的单平面2D图像、编译单个细胞的一组单平面2D图像以及过滤单个细胞的一组单平面2D图像以生成细胞的代表性2D图像;

[0022] 其中,细胞的代表性2D图像是细胞的中心部分的图像;

[0023] 其中,利用异常细胞2D分类器评估代表性2D图像和利用BEC 2D分类器评估代表性2D图像都包括确定多个细胞特征测量的值;

[0024] 其中,细胞特征测量值包括物体形状特征、细胞形状特征、细胞质特征、细胞核仁特征、染色质分布、核大小特征、核纹理特征、其它形态元素或它们的任何组合。

[0025] 本公开还提供一种训练基于AI的细胞分类系统的方法,其包括:a)操作光学断层扫描系统,以生成细胞的代表性2D图像;b)利用细胞的代表性2D图像和已知的细胞识别方法,为多个细胞的每个细胞指定已知的标识符,其中已知的标识符是i)异常或具有异常特征;ii)BEC或具有BEC样特征;或者iii)正常或者非BEC或者不具有异常特征或BEC样特征;c)从细胞的代表性2D图像计算多个细胞的每个细胞的多个细胞特征测量值;d)在每个细胞的细胞特征测量值和已知的标识符之间执行回归,以指定每个细胞的异常2D细胞分类得分和BEC 2D细胞分类得分;e)基于细胞的异常2D细胞分类得分和BEC 2D分类得分,指定每个细胞的测试标识符,即i)具有异常特征;ii)具有BEC样特征;或者不具有异常特征或BEC样特征;f)将每个细胞的各测试标识符与已知的标识符进行比较,以计算异常细胞2D分类器和BEC 2D分类器的准确度。

[0026] 该方法可以进一步包括以任意组合的以下附加特征中的一项或多项：

[0027] 将两种2D细胞分类器的准确度与预先选择的准确度要求进行比较，并且如果2D细胞分类器满足预先选择的准确度要求，则指定2D细胞分类器为经过训练的；

[0028] 将两种2D细胞分类器的准确度与预先选择的准确度要求进行比较，并且如果2D细胞分类器不满足预先选择的准确度要求，则调整受到影响的2D细胞分类器的回归参数并重复步骤d)至f)；

[0029] 预先选择的准确度要求是至少90%的2D异常细胞敏感度值；

[0030] 预先选择的准确度要求是至少65%的2D异常细胞特异性值；

[0031] 预先选择的准确度要求是至少85%的2D BEC灵敏度值；

[0032] 预先选择的准确度要求是至少60%的2D BEC特异性值；

[0033] 回归包括自适应增强逻辑回归、随机森林、决策树或它们的任何组合；

[0034] 已知的细胞识别方法包括病理学家进行的细胞学分析和分类；

[0035] 生成多个细胞的3D图像并在已知的细胞识别方法中使用3D图像；

[0036] 细胞特征测量值包括物体形状特征、细胞形状特征、细胞质特征、细胞核仁特征、染色质分布、核大小特征、核纹理特征、其它形态元素或它们的任何组合。

[0037] 另外，该训练方法可以用于训练AI，并如上所述或本文中以其它方式描述。

[0038] 本公开还提供一种细胞分类系统，其包括：光学断层扫描系统，可操作以：从患者样本生成细胞的代表性2D图像；以及如果细胞具有异常特征或BEC样特征，则生成细胞的3D图像；以及处理器，可操作以：将细胞的代表性2D图像与异常细胞2D分类器进行比较，以确定细胞是否具有异常特征；以及将细胞的代表性2D图像与BEC 2D分类器进行比较，以确定细胞是否具有BEC样特征。

[0039] 在一些实施例中，该系统可以用于上述或本文中以其它方式描述的细胞分类方法或训练方法，或两者。

附图说明

[0040] 本专利或本申请文件包含至少一张彩色图。经请求并支付必要的费用后，专利局将提供本专利或专利申请出版物的彩色图副本。

[0041] 可以通过参考以下详细描述并结合附图更好地理解本公开，附图仅作为示例提供，其中相同元件由字母表示(例如，40a、40b、40c)，其中：

[0042] 图1是可以用于本公开的光学断层扫描系统的示意图；

[0043] 图2是可以用于本公开的操作用于获取细胞的多个2D图像的光学断层扫描系统的示意图；

[0044] 图3是本公开的肺癌检测方法的流程图；

[0045] 图4是本公开的用于图3的肺癌检测方法的基于AI的细胞分类方法的流程图；

[0046] 图5是本公开的2D分类器训练方法的流程图；

[0047] 图6是可以利用本公开的光学断层扫描系统获得的细胞3D图像的示例2D部分；

[0048] 图7是累积概率密度曲线(CDF)图，例如根据本公开的异常细胞2D分类器结果，其中绿色虚线表示分类器操作的阈值，红线示出被分类为具有异常特征(“异常”)的细胞的趋势，绿线示出被分类为具有BEC样特征(“上皮”)的细胞的趋势，浅蓝色线示出杂项细胞(“其

余”)的趋势,深蓝色线示出具有BEC样特征和杂项细胞(“组合”)的细胞的趋势;

[0049] 图8是CDF图,例如根据本公开的BEC 2D分类器结果,其中绿色虚线表示分类器操作的阈值,绿线示出被分类为具有BEC样特征的细胞的趋势,浅蓝色线示出杂项细胞(正常)的趋势。

具体实施方式

[0050] 以下描述以及附图阐述了某些具体细节,以提供对所公开的各种实施例的透彻理解。然而,相关领域的技术人员将认识到的是,所公开的实施例可以以各种组合来实践,无需这些具体细节中的一个或多个,或者与其它方法、组件、装置、材料等一起实践。在其它情况下,未示出或描述与本公开的环境相关的众所周知的结构或组件,以避免不必要地模糊实施例的描述。另外,各种实施例可以是方法、系统或装置。

[0051] 本公开涉及基于AI的细胞分类方法和系统,其可以用于在肺部相关患者样本,例如痰液中的多个细胞中检测指示癌症的细胞。指示癌症的细胞可能是癌细胞,但它们也可能包括具有异常特征的非癌细胞。在一些实施例中,仅基于具有异常特征的非癌细胞的检测,样本可被指定为含有指示癌症的细胞(因此对肺癌呈阳性)。当样本被指定为含有指示癌症的细胞时,患者可以被转诊以进行进一步检测。

[0052] 该系统和方法使用光学断层扫描,例如当前的光学断层扫描系统,来检测细胞并生成细胞的3D图像。然而,与现有的光学断层扫描系统和方法不同,本公开的系统和方法在生成细胞的3D图像之前,首先生成细胞的代表性2D图像,并利用基于AI的2D细胞分类器分析代表性2D图像以确定是否应生成3D图像。患者样本含有大量不太可能指示肺癌的不同细胞,因此在检测肺癌方面无用。不需要此类细胞的3D图像,生成这种图像是对资源的浪费。避免对检测肺癌无用的细胞进行不必要的3D成像,可以更有效地处理样本。

[0053] 本公开还提供一种训练2D细胞分类器的AI的方法,用于使用具有已知标识符的细胞的基于AI的细胞分类系统或方法。

[0054] 在一些实施例中,肺癌可能是非小细胞肺癌(NSCLC),特别是鳞状癌和腺癌。在一些实施例中,肺癌可能是小细胞肺癌(SCLC)。

[0055] 术语“癌症”是指细胞过度增殖,导致生长不受控制、缺乏分化、局部组织侵袭或转移。

[0056] 在一些实施例中,具有异常特征的细胞可以包括表现出异形性的细胞、发育不良细胞、癌前细胞、多形性角化不全、II型肺细胞异常鳞状细胞、腺癌细胞、细支气管肺泡癌细胞、异常神经内分泌细胞、小细胞癌细胞、非小细胞癌细胞、肿瘤细胞、瘤细胞、细支气管肺泡癌细胞及其任何组合。

[0057] 在一些实施例中,具有BEC样特征的细胞可以包括通常排列在患者肺部气道腔内的细胞。

[0058] 在一些实施例中,光学断层扫描系统可以是CELL-CT®系统(维森盖特有限公司(VisionGate,Inc.),华盛顿,美国)。

[0059] 基于AI的细胞分类系统

[0060] 现在参照图1和图2,本公开的基于AI的细胞分类系统可以包括光学断层扫描系统100,或者本公开的基于AI的细胞分类方法可以利用光学断层扫描系统100来执行,该光学

断层扫描系统100可以用于产生细胞10(例如细胞10a或细胞10b)的3D图像和2D图像。尽管光学断层扫描系统的操作被描述为用于获取一个细胞10的图像,但是在高倍显微镜的光路中的光学介质体积中,可以获取相同光学介质体积内的多个细胞10的图像。

[0061] 光学断层扫描系统100可以包括细胞成像系统110,该细胞成像系统110包括与物镜130光学耦合的照明源120,使得照明在到达物镜130之前穿过微毛细管30和任何中间细胞10。然后,照明穿过物镜130到达分束器140,这使得部分照明被偏转到镜子150并反射回分束器140,然后传输到高速摄像机160,另一部分照明直接通过分束器140传输到高速摄像机160,以生成包含在微毛细管30中的光学介质20中的细胞10的伪投影图像40。在3D成像期间,通过沿方向60振动镜子150(通常使用未示出的致动器,例如压电马达)来扫描细胞10所占据的体积,从而将焦点平面50扫过细胞10,然后整合图像以从单一视角创建伪投影图像,从而生成细胞10的至少一个伪投影图像40。通过旋转微毛细管30获得附加的伪投影图像。伪投影图像各自是单个图像,其表示范围大于物镜130的景深的采样体积。高速摄像机160为每个细胞10生成多个伪投影图像40,多个伪投影图像40对应于多个轴向微毛细管旋转位置,其示例在图1中示出为40a、40b和40c。在一些实施例中,当微毛细管30旋转360°时,会生成500个伪投影图像。

[0062] 在一些实施例中,光学断层扫描系统100通信耦合到处理器170,处理器170可操作以从高速摄像机160接收多个伪投影图像40并利用伪投影图像40生成细胞10的3D图像(未示出)。处理器170处理之前或之后的图像可以存储在通信耦合的存储器180中。处理器170可以向通信耦合的输出部190发送关于细胞10的数据、或与患者样本中包含的多个细胞10有关或源自这些细胞10的数据。向输出部190发送的数据可以包括一个或多个细胞10的2D或3D图像,或光学断层扫描系统100分析的患者样本中的细胞摘要,例如图形或表格、指数,例如异常指数,反映患者患有或处于患肺癌的高风险的可能性,或者甚至简单地表明样本对指示肺癌的细胞呈阳性。

[0063] 在本文公开的实施例中,光学断层扫描系统100还可以操作以生成细胞10的代表性2D图像。在这样的实施例中,物镜130具有焦平面50,当物镜130在微毛细管30和任何细胞10上沿来回方向60扫过时,焦平面50移动以产生多个2D图像(未示出)。这种通过移动物镜130来生成2D图像的方法与使用通过振动镜子150而生成的伪投影图像来产生3D图像的方法不同。处理器170可操作以接收多个2D图像并确定细胞10的代表性2D图像。在一些实施例中,细胞10的代表性2D图像是细胞中心部分,例如中心的图像。然后,处理器170可进一步操作以使用本文所述的2D细胞分类器对代表性2D图像进行基于AI的细胞分类,以确定细胞10是否具有异常特征或BEC样特征,或者不具有异常特征或BEC样特征。仅当确定细胞10具有异常特征或具有BEC样特征时,处理器170才指示细胞成像系统110生成细胞10的伪投影图像40。

[0064] 患者痰液样本或其它样本中的大量细胞10不太可能指示肺癌,因此生成这些细胞的3D图像对于检测肺癌没有用处。这些细胞中的许多细胞不具有支气管上皮的正常或异常细胞的形态,因此仅使用2D图像即可排除它们。在基于AI的细胞分类之前,很难从患者样本中排除此类细胞,因此在先前的细胞分类方法中,这些细胞只是与可能指示肺癌的细胞一起成像。在捕获伪投影图像40之前,利用2D图像首先评估细胞是否可能指示肺癌的能力允许基于AI的细胞分类专注于提供有意义信息的细胞10,而不会将处理和分析时间浪费在对

检测肺癌没有用的细胞上。

[0065] 在一些实施例中,细胞成像系统110包括照明源120、物镜130、分束器140、镜子150和高速摄像机160。

[0066] 在一些实施例中,光学断层扫描系统100还包括处理器170、任何通信耦合的存储器180和通信耦合的输出190。

[0067] 在某些实施例中,光学断层扫描系统100还包括微毛细管30、光学介质20或一个或多个细胞10,但在其它实施例中,光学断层扫描系统100不包括这些潜在组件中的一个或多个,尽管它们可以被提供用于系统的操作。

[0068] 在某些实施例中,基于AI的细胞分类系统100可操作以在至少两种不同模式下生成图像。一种模式包括细胞搜索模式,在此模式期间,生成并处理细胞10的2D图像以生成代表性2D图像,然后利用该代表性2D图像确定细胞10是否具有异常特征或BEC样特征。在此模式下,通过沿方向60移动物镜130以将焦平面50扫过细胞来生成2D图像。第二种模式包括投影图像捕获模式,在此模式期间,如果在细胞搜索模式期间确定细胞10具有异常特征或BEC样特征,则生成伪投影图像40并使用该伪投影图像40生成细胞10的3D图像。在此模式下,通过在方向60上振动镜子150来创建伪投影图像40,从而生成3D图像。

[0069] 肺癌检测方法

[0070] 图3和图4描述肺癌检测方法200,该方法可以利用光学断层扫描系统,例如光学断层扫描系统100来执行。光学断层扫描系统100的元件在肺癌检测方法200的描述中作为示例引用。不同光学断层扫描系统的类似组件也可以与肺癌检测方法200结合使用。

[0071] 肺癌检测方法200包括步骤210,在步骤210中从患者收集肺细胞样本。例如,肺细胞样本可以是痰液,但也可以使用其它样本类型,例如通过支气管肺泡灌洗(BAL)、鼻拭子或活检获得的样本。在一些实施例中,特别是对于检测其它癌症或异常细胞,样本可以包括尿液或血液。

[0072] 样品可以在任何时间经历基于AI的细胞分类方法300,在此期间细胞不会降解到仅剩有限细胞含量的程度。这种时间的持续时间可以取决于储存条件,例如样本是否冷藏或样本如何或是否被处理。在一些实施例中,样本可以在收集后的30分钟、一小时、两小时、6小时、12小时、一天、两天、一周或两周内经历基于AI的细胞分类方法300。

[0073] 特别是在痰液样本的情况下,患者样本可以包括许多不太可能指示肺癌的细胞类型,例如白细胞,包括多形核白细胞、单核细胞和淋巴细胞、细胞簇、口腔鳞状细胞和鳞状中间细胞(如图6上图所示)。样本通常还包含大量的非细胞碎片或细胞碎片。

[0074] 在一些实施例中,样本包含异常细胞、BEC、鳞状细胞、单核细胞、淋巴细胞、多形核白细胞、其它白细胞、碎片、细胞碎片、细胞簇及其任何组合。

[0075] 在步骤220中,对样本进行处理以进行分析。处理可以可选地包括染色以使多个细胞10中的任何一个或任何特征,例如多个细胞10中的任何一个的细胞核更容易使用光学断层扫描系统100进行检测,或者以其它方式利用有利于生成代表性2D图像的试剂对细胞进行染色或处理、利用异常细胞2D分类器评估代表性2D图像、利用BEC 2D分类器评估代表性2D图像、生成细胞的3D图像或分析细胞的3D图像。在特定实施例中,可以用苏木精对细胞进行染色。

[0076] 处理可以可选地包括单独或与染色结合对样本中感兴趣的细胞进行富集。例如,

在一些实施例中,对样本进行BEC富集。

[0077] 在一个实施例中,可以通过对细胞骨架蛋白染色并利用基于荧光激活细胞分选(FACS)的富集来对样本进行BEC富集。

[0078] 在一个实施例中,BEC富集可以包括用至少一种抗体,通常是多种抗体来处理样本,这些抗体具有可以用于基于FACS的富集的荧光结合物。具体地,抗体可以与BEC结合,或者它们可以与污染的炎症细胞,例如中性粒细胞和巨噬细胞结合。与污染的炎症细胞结合的抗体可以包括抗CD45抗体。在一些实施例中,用与BEC结合的抗体和与污染的炎症细胞结合的抗体的组合处理样本,其中抗体具有不同的荧光结合物。

[0079] 在一个实施例中,可以单独用4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)染色细胞,或者用4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)与抗体组合染色细胞,以用于基于FACS的细胞富集目的。

[0080] 细胞可以通过FACS富集,在该FACS中门控用于排除DAPI阳性物质(其往往是双联细胞或碎片)、高侧向散射物体、抗炎细胞抗体结合的物体或它们的任何组合。细胞也可以通过FACS富集,在该FACS中门控用于选择抗BEC抗体结合的细胞。在一些实施例中,可以使用排他门控和包容门控,并且可以同时或连续实施。

[0081] 在任何可选的染色或富集之后,样本处理220包括将样本中包含的细胞10放置在光学介质20中。

[0082] 光学介质20可以是在基于AI的细胞分类300之前和期间的预期持续时间内合理地预期能够保持细胞10完整的任何介质。光学介质20还可以具有允许光学介质20通过微毛细管30移动的粘度。光学介质20还可以不干扰光学断层扫描系统100的图像生成。具体地,光学介质可以具有与光学断层扫描系统100的其它组件和在图像采集期间光通过的微毛细管30的光学指数相匹配的光学指数。通常,光通过的光学断层扫描系统100组件和微毛细管30也具有匹配的指数。为了实现最佳的光学断层扫描操作,光运动的任何变化都应是由于遇到要成像的物体而引起的,而不是光路中其它组件或物体的光学指数的变化。

[0083] 在步骤230中,将包含来自患者样本的多个细胞10的光学介质20注入微毛细管30中。在一些实施例中,微毛细管30的外径可以为500μm或更小,例如,在30μm和500μm之间。在一些实施例中,微毛细管30的内径可以为400μm或更小,例如,在30μm和400μm之间,例如50μm。在一个实施例中,将待分析的患者样本的整个部分放置在一个微毛细管30中。在另一实施例中,将待分析的患者样本的部分放置在多个微毛细管30中,这些微毛细管30可以依次进行基于AI的细胞分类方法300。在又一实施例中,可以将样本从样本容器中泵送通过微毛细管30。

[0084] 在步骤240中,将微毛细管30装入光学断层扫描系统100中,使得微毛细管30位于照明源120和物镜130之间。

[0085] 在步骤250中,通过在微毛细管的一端施加压力,将光学介质20及其内所含的任何细胞10推进(在初始步骤240之前)或通过微毛细管30,使得携带患者样本不同部分的光学介质20的不同体积位于光学断层扫描系统100的光路中,位于照明源120和物镜130之间。在一些实施例中,使用柱塞(未示出)推进光学介质20。例如,可以将柱塞应用于连接到微毛细管30的光学介质20和患者样本的容器(未示出),迫使附加的光学介质20从容器进入微毛细管30

[0086] 接下来,该方法继续进行基于AI的细胞分类300,其包括细胞搜索模式310和投影

图像捕获模式320,两者在图4中进一步详细描述。

[0087] 在细胞搜索模式310中,光学断层扫描系统100生成细胞10的2D图像,这些图像被进一步处理以生成代表性2D图像,该代表性2D图像用于确定细胞10是否具有异常特征或BEC样特征。在一些实施例中,算法选择细胞10的中心部分,例如中心的图像作为代表性2D图像。在一些实施例中,在细胞搜索模式310中,光学断层扫描系统100以1μm的间隔沿方向60使焦平面50扫过细胞10以捕获一系列2D图像。可以在光学断层扫描系统100的光路中,在相同体积的光学介质20中识别多个细胞10。

[0088] 在投影图像捕获模式320中,对被识别为具有异常特征或具有BEC样特征的每个细胞10进行进一步成像,以生成多个伪投影图像40,这些伪投影图像40用于生成细胞10的3D图像。

[0089] 在步骤260中,确定是否已经对具有BEC样特征的预先选择数量的细胞进行了3D成像。如果已经达到预先选择的数量,则过程继续进行到步骤270。否则,过程返回到步骤250并将样本推进微毛细管中。

[0090] 在步骤270中,例如利用输出部190向用户提供选择用于3D成像的细胞的图像。结果可以包括特定于单个细胞10的结果,例如细胞10的3D图像。基于AI的细胞分类结果还可以包括基于对患者样本或多个细胞10的全部或部分进行分析的数据,例如异常指数和/或癌症阈值,如图4中进一步解释的。例如,基于AI的细胞分类结果可以包括被发现具有异常特征或BEC样特征或根据预先选择的标准以其它方式标记的单个细胞10的列表或其它指示,以便用户进一步查看3D图像。基于AI的细胞分类结果可以包括图形、统计或数值信息,例如检测到的细胞数(通常是所分析细胞总数)、生成3D图像的细胞数、具有异常特征的计数细胞数、具有BEC样特征的计数细胞数或这些细胞组中任何细胞的相对比例。基于AI的细胞分类结果还可以包含有关预测准确度的信息。基于AI的细胞分类结果可以包括反映患者患有或患肺癌风险高的可能性的指数,例如异常指数,或者甚至简单地表明样本对指示肺癌的细胞呈阳性。

[0091] 还可以将样本识别数据与基于AI的细胞分类结果一起提供。

[0092] 具体参照图4,基于AI的细胞分类方法300可以包括细胞搜索模式310和投影图像捕获模式320。

[0093] 细胞搜索模式310可以包括步骤400,在步骤400中光学断层扫描系统100通过移动物镜130在方向60上使焦平面50来回扫过微毛细管(以及任何焦平面50中的任何细胞)来生成微毛细管30的横截面区域的多个单焦平面2D图像,每个图像位于不同的焦平面50处。在一个实施例中,可以以1μm的增量在方向60上拍摄单焦平面2D图像。

[0094] 在步骤410中,生成细胞10的代表性2D图像。为此,处理器170编译和过滤多个单焦平面2D图像中的至少一部分,以确定2D图像是否包含与光学介质20中的细胞10或其它固体物体相关的特征,例如与光学介质20相比较暗。如果多个单焦平面2D图像包含与细胞10或其它固体物体相关的特征,则处理器170分析与细胞10相关的多个单焦平面2D图像中的至少一部分(例如,2D图像的全部或一部分包含暗区),以确定基于预先选择的标准哪个应被指定为代表性2D图像。在一个实施例中,处理器确定哪个2D图像代表细胞10的中心部分,例如中心。代表细胞10中心部分的该图像被指定为细胞10的代表性2D图像。

[0095] 如果生成了代表性2D图像,则过程继续进行到步骤420。在一些实施例中,该方法

不是直接进行到步骤250,而是确定光学介质体积中是否存在另一个细胞10,并继续对另一个细胞进行步骤410(并且,如果需要进一步的2D图像,则可选地进行步骤400)。可以针对光学断层扫描系统100的光路中的光学介质20体积中的所有、设定数量或设定比例的假定细胞10重复此操作。

[0096] 在步骤420中,处理器170利用异常细胞2D分类器评估代表性2D图像以确定细胞10是否具有异常特征。处理器可以在步骤420中使用AI训练或实施的算法。异常细胞2D分类器可以按照本文中的训练方法500进行训练。具体地,异常细胞2D分类器可以识别细胞10的多个特征并进行细胞特征测量,然后将这些细胞特征测量的至少一个子集与具有异常特征的细胞以及可选地不具有异常特征的细胞相关的细胞特征测量的训练值进行比较。基于比较,可以识别细胞为具有异常特征或不具有异常特征。为了便于识别和测量多个细胞特征,异常细胞2D分类器可以将代表性2D图像分割成细胞核部分和非细胞核部分。细胞特征测量可以包括物体形状特征、细胞形状特征、细胞质特征、细胞核仁特征、染色质分布、核大小特征、核纹理特征、其它形态元素或其任何组合。

[0097] 异常细胞2D分类器可以具有预先选择的异常细胞2D精度,通常为预先选择异常细胞2D灵敏度或预先选择异常细胞2D特异性。

[0098] 如果确定细胞10在2D中具有异常特征,则该方法可以直接进行到投影图像捕获模式320,如图所示。然而,在一些实施例中,即使确定细胞10在2D中具有异常特征,该方法仍可以进行至步骤430(未示出),以确定细胞10在2D中是否具有BEC样特征。

[0099] 在所示实施例中,如果确定细胞10不具有异常特征,则该方法进行至步骤430。

[0100] 接下来,在步骤430中,处理器170利用BEC 2D分类器评估代表性2D图像,以确定细胞10是否具有BEC样特征。处理器可以在步骤430中使用AI训练或实施的算法。BEC 2D分类器可以按照本文中的训练方法500进行训练。具体地,BEC 2D分类器可以识别细胞10的多个特征并进行细胞特征测量,然后将至少一组识别和测量的细胞特征测量值与具有BEC样特征的细胞以及可选地不具有BEC样特征的细胞相关的细胞特征测量的训练值进行比较。基于比较,可以将该细胞识别为具有BEC样特征或不具有BEC样特征。可以从上述针对异常细胞2D分类器的同一组中选择细胞特征和细胞特征测量值。在一些实施例中,可以单独进行细胞特征识别和测量以用于异常细胞2D分类器和BEC 2D分类器。基于比较,可以将细胞指定为具有BEC样特征或不具有BEC样特征。

[0101] BEC 2D分类器可以具有预先选择的2D BEC精度,通常的2D BEC灵敏度或2D BEC特异性。

[0102] 异常细胞2D分类器和BEC 2D分类器一起操作时,可以具有预先选择的异常细胞转诊率或预先选择的BEC转诊率。

[0103] 如果确定细胞10具有BEC样特征,则该方法直接前进到投影图像捕获模式320,如图所示。如果确定细胞10不具有BEC样特征,则不捕获3D图像,并且该方法进行至步骤250。在一些实施例中(未示出),该方法不是直接进行至步骤250,而是确定光学介质体积中是否存在另一个细胞10,并继续对另一个细胞执行步骤410-430(并且,如果需要进一步的2D图像,则可选地执行步骤400)。这可以针对光学断层扫描系统100的光路中的光学介质20的体积中的所有、设定数量或设定比例的假定细胞10重复。

[0104] 在投影图像捕获模式320中,在步骤440中,光学断层扫描系统100通过振动镜子

150来生成多个伪投影图像40。这些图像可以在围绕细胞10的360度旋转中拍摄。然而,伪投影40可以在围绕细胞10的小至180度旋转中拍摄。

[0105] 接下来,在步骤450中,处理器170利用多个伪投影图像40的至少一部分来生成细胞10的3D图像。通常,所有伪投影图像40都用于生成细胞10的3D图像。然而,如果确定伪投影图像40的质量较差或可能包含错误,则可以停止对细胞的3D成像。另外,通常利用覆盖围绕细胞10的360度旋转的伪投影图像40来生成3D图像,但是可以利用覆盖围绕细胞10的小至180度旋转的伪投影图像。

[0106] 在步骤460中,处理器170使用3D分类器来确定细胞是否具有异常特征或BEC样特征。该信息用于确定细胞是否可能指示肺癌。3D分类器也可以具有预先选择的准确度值。

[0107] 然后,过程返回到步骤260以确定是否已经对预先选择数量的BEC进行了3D成像。如果已达到预先选择数量,则过程继续进行至步骤270,在一些实施例中,步骤270可以包括步骤470和步骤480。

[0108] 在步骤470中,将与细胞相关的数据存储为患者样本数据。患者样本数据可以用于确定异常指数。患者样本数据还可以反映具有异常特征的计数分析细胞总数、具有BEC样特征的计数分析细胞总数或计数分析细胞总数,并且如果需要附加的2D图像,则可以针对附加的细胞重复步骤410-470和可选步骤400,直至达到这些总数中的任何或全部的预先选择的阈值。

[0109] 在步骤480中,处理器将具有异常特征的计数分析细胞总数与具有BEC样特征的计数分析细胞总数或计数分析细胞总数进行比较以生成异常指数。例如,异常指数可以与这些总数中的任何一个的比例相关。

[0110] 在步骤490中,处理器将异常指数与癌症阈值进行比较,该癌症阈值设置为与被指定为肺癌细胞阳性的患者样本相对应。

[0111] 总体方法300包括2D细胞分类和3D细胞分类,可以具有预先选择的测定精度,例如预先选择的测定灵敏度或预先选择的测定特异性。本文所述的细胞分类方法300可以比不使用2D细胞分类器而是生成所识别的每个细胞或假定细胞的3D图像的类似方法快得多。在一些实施例中,方法300可以将细胞分类时间,例如对于步骤400-460,减少至少25%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%,或在25%至60%、25%至50%、25%至45%、25%至40%、25%至35%、35%至60%、35%至50%、35%至45%、35%至40%、40%至60%、40%至50%、40%至45%、45%至60%或45%至50%的范围内。

[0112] 虽然在细胞分类方法300中所述的实施例中,对于利用2D分类确定的不具有异常特征或BEC样特征的细胞,不生成3D图像,但在其它实施例中,可以为不具有异常特征或BEC样特征的至少一个细胞或多个细胞生成3D图像。例如,可以使用此类图像来验证基于AI的细胞分类系统或方法和/或组件2D细胞分类器中的一个或两个的性能或准确度。虽然生成此类3D图像会增加总细胞分类时间,但只要不为所有细胞生成3D图像,与对所有或几乎所有细胞进行3D成像的方法相比,仍应实现时间的减少。在一些实施例中,生成3D图像的不具有异常特征或BEC样特征的细胞总数可以限制为具有异常特征的计数分析细胞总数、具有BEC样特征的计数分析细胞总数或计数分析细胞总数的25%或更少、20%或更少、15%或更少、10%或更少、5%或更少、1%或更少,或者在0.1%至25%、0.1%至20%、0.1%至15%、0.1%至10%、0.1%至5%、0.1%至1%、1%至25%、1%至20%、1%至15%、1%至10%、1%

至5％、5％至25％、5％至20％、5％至15％、5％至10％、10％至25％、10％至20％、10％至15％、15％至15％、15%至20%或20%至25%的范围内。选择用于3D成像的不具有异常特征或BEC样特征的细胞可以随机选择或基于预先选择的标准选择,例如引起为样本中最常见的细胞类型中的至少一种生成3D图像的标准。

[0113] 与不使用异常细胞2D分类器和BEC 2D分类器(统称为2D细胞分类器)而是生成每个已识别细胞或假定细胞的3D图像的类似方法相比,本文所述的基于AI的细胞分类方法300还可以显著减少生成3D图像的细胞数量。在一些实施例中,方法300可以将生成3D图像的细胞数量减少至少30％、至少40％、至少50％、至少55％、至少60％,或在30％至70％、30％至60％、30％至55％、30％至50％、30％至40％、40％至70％、40％至60％、40％至55％、40％至50％、50％至70％、50％至60％、50％至55％、55％至70％、55％至60％或60％至70％的范围内。

[0114] 异常细胞2D分类器、BEC 2D分类器和整体基于AI的细胞分类方法可以具有预先选择的准确度。

[0115] 对于任何测定,测定的“灵敏度”定义为测定项目(例如细胞或整个样本)中实际上对某一特性呈阳性但被测定正确识别为阳性的百分比。

[0116] 对于任何测定,测定的“特异性”定义为测定项目(例如细胞或整个样本)中实际上对某一特性呈阴性但被测定正确识别为阳性的百分比。

[0117] 对于细胞分类方法300中使用的2D细胞分类器,灵敏度往往是比特异性更重要的准确度度量,因为只有对异常特征或BEC样特征呈阳性的细胞才会进行3D成像。因此,任一2D细胞分类器的灵敏度较差都可能导致可能指示癌症的细胞无法进行3D成像,也不会包括在肺癌检测结果中,从而可能导致假阴性。相反,如果特异性较差,则将对比所需更多的细胞进行3D成像,这会不必要地减慢基于AI的细胞分类速度,但不会导致任何可能指示癌症的细胞被遗漏和假阴性。

[0118] 在异常细胞2D分类器的背景下,2D异常细胞灵敏度是利用已知识别方法,例如细胞学(例如由病理学家审查)确定为异常或将被确定为异常并且被异常细胞2D分类器识别为具有异常特征的细胞的百分比。2D异常细胞特异性是利用已知识别方法,例如细胞学确定为正常或将被确定为正常并且被异常细胞2D分类器识别为不具有异常特征的细胞的百分比。

[0119] 在一些实施例中,预先选择的2D异常细胞灵敏度可以是至少90%、至少95%、至少98%,或者在90%至100%、90%至99.9%、90%至99%、90%至98%、90%至95%、95%至100%、95%至99.9%、95%至98%、98%至100%、98%至99.9%或98%至99%的范围内。

[0120] 在其它实施例中,预先选择的2D异常细胞特异性可以是至少65%、至少70%、至少75%,或者在65%至100%、65%至99%、65%至90%、65%至80%、65%至75%、65%至70%、70%至100%、70%至99%、70%至90%、70%至80%、70%至75%、75%至100%、75%至99%、75%至90%或75%至80%的范围内。

[0121] 在BEC 2D分类器的背景下,2D BEC灵敏度是利用已知识别方法,例如细胞学确定为或将确定为BEC并且被BEC 2D分类器识别为具有BEC样特征的细胞的百分比。2D BEC特异性是利用已知识别方法,例如细胞学确定为或将确定为不是BEC并且被BEC 2D分类器识别为不具有BEC样特征的细胞的百分比。

[0122] 在一些实施例中,预先选择的2D BEC灵敏度可以是至少85％、至少90％、至少95％,或者在85％至100％、85％至99％、85％至95％、85％至90％、90％至100％、90％至99％、90％至95％、95％至100％或95％至99％的范围内。

[0123] 在一些实施例中,预先选择的2D BEC特异性可以是至少60%、至少65%、至少70%,或者在60%至100%、60%至90%、60%至80%、60%至70%、65%至100%、65%至90%、65%至80%、65%至70%、70%至100%、70%至90%或70%至80%的范围内。

[0124] 在使用两种2D细胞分类器的基于AI的2D细胞分类的背景下,还可以计算异常细胞转诊率。异常细胞转诊率是指利用已知识别方法,例如细胞学确定为异常或将确定为异常并且被识别为具有异常特征或具有BEC样特征因而需要进行3D成像的细胞百分比。异常细胞转诊率可能高于2D异常细胞灵敏度,因为异常但未被识别为具有异常特征的细胞仍可能被识别为具有BEC样特征,因此需要进行3D成像。

[0125] 在一些实施例中,预先选择的异常细胞转诊率可以是至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%,或在70%至99.9%、80%至99.9%、85%至99.9%、90%至99.9%、95%至99.9%、98%至99.9%、99%至99.9%、70%至99%、80%至99%、85%至99%、90%至99%、95%至99%、98%至99%、70%至98%、80%至98%、85%至98%、90%至98%、95%至98%、70%至95%、80%至95%、85%至95%、90%至95%、70%至90%、80%至90%、85%至90%、70%至85%、80%至85%或70%至80%的范围内。

[0126] 在单独使用异常细胞2D分类器或与BEC 2D分类器组合进行基于AI的2D细胞分类的背景下,还可以计算异常细胞真阳性转诊率。异常细胞真阳性转诊率是利用已知识别方法,例如细胞学确定为异常或将被确定为异常并且被异常细胞2D分类器识别为具有异常特征的细胞的百分比。在实践中,异常细胞真阳性转诊率可能不如异常细胞转诊率重要,因为无论异常细胞为何进行3D成像都可以获得准确的结果。在一些实施例中,异常细胞真阳性转诊率可以是至少60%、至少70%、至少80%、至少90%,或在60%至99.9%、70%至99.9%、80%至99.9%、90%至99.9%、60%至99%、70%至99%、80%至99%、90%至99%、60%至90%、70%至90%、80%至90%、60%至80%、70%至80%或60%至70%的范围内。

[0127] 在使用两种2D细胞分类器进行基于AI的2D细胞分类的背景下,在确定准确度时还可以计算并考虑BEC转诊率。BEC转诊率是利用已知识别方法,例如细胞学确定为或将确定为BEC并且被识别为具有异常特征或BEC样特征因而进行了3D成像的细胞的百分比。BEC转诊率可能高于BEC 2D分类器灵敏度,因为未被识别为具有BEC样特征的BEC仍可能被识别为具有异常特征,并因此进行3D成像。通常对给定数量的BEC进行成像,以确保此类肺癌检测的准确度,因此实际进行3D成像的BEC数量会影响对给定患者样本进行肺癌检测所需的时间,或者该样本是否被认为足以获得准确的结果。

[0128] 在一些实施例中,预先选择的BEC转诊率可以是至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少95%,或者在70%至99.9%、75%至99.9%、80%至99.9%、85%至99.9%、90%至99.9%、91%至99.9%、95%至99.9%、70%至99%、75%至99%、80%至99%、85%至99%、90%至99%、91%至99%、95%至99%、70%至95%、75%至95%、80%至95%、85%至95%、90%至95%、70%至91%、75%至91%、80%至91%、85%至91%、90%至91%、70%至90%、75%至90%、80%至90%、85%至90%、70%至85%、75%至85%或80%至85%的范围内。

[0129] 在单独使用BEC 2D分类器或与异常细胞2D分类器组合进行基于AI的2D细胞分类

的背景下,还可以计算BEC真阳性转诊率。BEC真阳性转诊率是利用已知识别方法,例如细胞学确定为或将被确定为BEC并且被BEC 2D分类器识别为具有BEC样特征的细胞的百分比。在实践中,BEC真阳性转诊率可能不如BEC转诊率重要,因为无论为何对BECS进行3D成像,都可以获得准确的结果。在一些实施例中,BEC真阳性转诊率可以是至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%,或者在50%至99.9%、60%至99.9%、70%至99.9%、80%至99.9%、90%至99.9%、50%至99%、60%至99%、70%至99%、80%至99%、90%至99%、50%至90%、60%至90%、70%至90%、80%至90%、50%至80%、60%至80%、70%至80%、50%至70%、60%至70%或50%至60%的范围内。

[0130] 基于AI的细胞分类方法300还可以具有预先选择的2D废弃率。2D废弃率是被识别为不具有异常特征或BEC样特征且因此不进行3D成像的计数分析细胞总数的比例。在一些实施例中,2D废弃率可以是70％或更低、60％或更低、55％或更低、50％或更低,或者在0％至70％、1％至70％、10％至70％、25％至70％、40％至70％、50％至70％、55％至70％、60％至70％、0％至60％、1％至60％、10％至60％、25％至60％、40％至60％、50％至60％、55％至60％、0％至55％、1％至55％、10％至55％、25％至55％、40％至55％、50％至55％、0％至50％、1％至50％、10%至50%、25%至50%或40%至50%的范围内。

[0131] 也可以为3D分类器计算准确度值。具体地,基于AI的细胞分类方法可以具有3D异常细胞灵敏度,即利用已知识别方法,例如细胞学(例如由病理学家检查)确定为异常或将被确定为异常并且被3D分类器识别为异常(或阳性,表明为肺癌)的细胞的百分比。在计算3D异常细胞灵敏度时,必须从已知异常细胞总数中减去2D分类器未参考3D成像的假阴性细胞数,因为3D分类器没有机会将这些细胞分类为异常。预先选择的最小3D异常细胞灵敏度有助于避免假阴性测试结果。可以对3D细胞分类器的其它准确度参数进行类似的计算。

[0132] 肺癌检测方法200还具有针对整个肺癌测试的预先选择的肺癌准确度参数。肺癌灵敏度是实际患有肺癌且被肺癌检测方法确定为患有肺癌的患者(阳性测试结果)的百分比。基于AI的细胞分类方法300还具有预先选择的测定准确度参数。在一些实施例中,可能与肺癌准确度参数相同。

[0133] 通常,使用方法300中使用的类型的3D成像的任何肺癌检测方法的灵敏度取决于3D成像的BEC数量。从患者样本3D成像的BEC数量可以从计数的BEC总数中确定,并且可以设置为阈值,以便在统计学上可能已经达到预先选择的测定准确度,例如预先选择的测定灵敏度。方法300可以继续分析细胞10,直到达到反映计数的BEC总数的预先选择阈值,并且该预先选择阈值可以为至少250、至少400、至少500、至少600、至少700、至少800、至少900、至少1000、至少1100、至少1200、至少1300、至少1400、至少1500、至少2000、至少2500,或者在250至2500、250 至2000、400至1900、600至1800、800至1700、1000至1600、1200至1600或1300至1500的范围内。

[0134] 方法300可以比不使用异常细胞2D分类器和BEC 2D分类器而是生成识别的每个细胞或假定细胞的3D图像的类似方法更快地达到预先选择的灵敏度,因为不会花时间捕获不太可能指示肺癌的细胞的3D图像。

[0135] 测定异常细胞灵敏度是利用已知识别方法被识别为或将被识别为异常并且被基于AI的细胞分类方法300识别为异常的细胞的百分比。测定异常细胞灵敏度可以通过将2D异常细胞灵敏度乘以3D异常细胞灵敏度来近似。测定异常细胞特异性是利用已知识别方法识别为正常或将被识别为正常并且被基于AI的细胞分类方法300识别为正常的细胞的百分

比。测定异常细胞灵敏度可以通过将2D异常细胞特异性乘以3D异常细胞特异性来近似。

[0136] Meyer,M.G.,等人(2015),CELL-CT®三维细胞成像技术平台能够利用非侵入性LuCED痰液检测检测肺癌。癌症细胞病理学,123:512-523(doi.org/10.1002/cncy.21576);Wilbur,D.C.,等人(2015),用于肺癌检测的痰液样本的自动三维形态分析:性能特征支持用于肺癌筛查。癌症细胞病理学,123: 548-556(doi.org/10.1002/cncy.21565);US6519355、US6522775、US6591003、US6636623、US6697508、US7197355、US7494809、US7569789、US7738945、US7811825、US7835561、US7867778、US7787112、US7907765、US7933010、US8090183、US8155420、US8947510、US9594072、US10753857、US11069054和US20200018704均以引用的方式全文并入本文中,特别是涉及光学断层扫描系统的组件、基本操作(包括潜在细胞染色和富集)、图像形成(包括伪投影图像的形成)和3D分类器以及本文所述的肺癌检测方法和系统。

[0137] 训练方法

[0138] 本公开还包括如图5的流程图中所示的方法500,用于训练可以用于方法200、方法300或方法310的2D细胞分类器。2D分类器训练由二元基本事实控制;对于异常细胞2D分类器,细胞要么具有异常特征,要么不具有异常特征,而对于BEC 2D分类器,细胞要么具 BEC样特征,要么不具有BEC样特征。

[0139] 在训练方法500的描述中引用了光学断层扫描系统100的元件作为示例。不同光学断层扫描系统的类似组件也可以与训练方法500结合使用。然而,利用训练方法500生成的训练值,如在异常细胞2D分类器和BEC 2D分类器中实施的那样,在与训练方法500中使用的相同光学断层扫描系统一起使用时,或者与具有相同或高度类似组件且具有不太可能产生超出预先选择精确度的任何结果差异的性能规格的光学断层扫描系统一起使用时最有用。

[0140] 在步骤510中,例如根据方法310的步骤400和步骤410,利用光学断层扫描系统100来生成一组由已知识别方法,例如细胞学识别为异常的多个细胞的异常细胞代表性2D图像、一组由已知识别方法识别为BEC的多个细胞的BEC代表性2D图像以及一组由已知识别方法识别为正常而非BEC的多个肺样本细胞的正常/非BEC代表性2D图像。在一些实施例中,出于训练目的,如果细胞病理学家确认细胞属于以下诊断类别之一,则通过已知识别方法将细胞识别为异常:1)异型性、发育不良、癌前细胞、恶性细胞,或2)多形性角化不全、II型肺细胞。在一些实施例中,出于训练目的,如果两个细胞病理学家独立确认细胞为BEC,则通过已知识别方法将该细胞识别为BEC。在一些实施例中,如果细胞是从患者样本中随机获取的,并且由于不符合异常细胞标准而被细胞病理学家识别为正常细胞,则将该细胞被识别为正常细胞,并且如果任何细胞病理学家将该细胞识别为非BEC,则将该细胞被识别为非BEC。

[0141] 在一些实施例中,用于训练目的的细胞可以从相同类型的患者样本(例如,痰液)获取或以与结合将利用训练值操作的基于AI的细胞分类方法和系统使用的相同的方式(例如,放置在相同的光学介质中或用相同的染料染色)制备。

[0142] 尽管方法500为简单起见示出异常细胞2D分类器和BEC 2D分类器的同时训练,但可以可选地利用单独的训练细胞集单独训练2D细胞分类器,如示例中所述。

[0143] 在步骤520中,处理器利用在步骤510中生成的细胞的代表性2D图像计算多个细胞中的每一个的多个细胞特征测量值。

[0144] 在步骤530中,处理器在细胞特征测量值和已知标识符(i)异常、ii)BEC或iii)正常和非BEC之间执行回归,或者在单独训练2D细胞分类器iii)正常或非BEC(以所使用的另一个已知标识符的相反者为准)的方法中执行回归,以指定每个细胞的异常2D细胞分类得分和BEC 2D细胞分类得分。

[0145] 在步骤540中,处理器基于每个细胞的异常2D细胞分类得分和BEC 2D分类得分,指定i)具有异常特征、ii)具有BEC样特征或iii)不具有异常或BEC类特征的测试标识符。

[0146] 在步骤550中,将各个测试标识符与每个细胞的各自已知标识符进行比较,以计算两个2D细胞分类器的准确度。

[0147] 在步骤560中,可以将2D细胞分类器的准确度与预先选择的准确度要求进行比较,并且如果满足准确度要求,则将2D细胞分类器指定为经过训练的,或者,如果不满足准确度要求,则在步骤570中调整不满足准确度要求的2D细胞分类器的回归参数,并至少对调整后的2D细胞分类器重复步骤530至560。

[0148] 在一些实施例中,处理器利用自适应增强逻辑回归、随机森林、决策树或它们的任何组合来调整二维细胞分类器算法。自适应增强逻辑回归在迭代循环中使用逻辑回归来提高整体分类价值。

[0149] 在一些实施例中,预先选择的二维异常细胞灵敏度值可以是至少90%、至少95%,或在90%至100%、90%至99.9%、90%至99%、90%至98%、95% 至100%、95%至99.9%、95%至99%或95%至98%的范围内,或本文针对异常细胞2D分类器所述的任何其它2D异常细胞灵敏度值。

[0150] 在一些实施例中,预先选择的2D异常细胞特异性值可以是至少65%、至少70%、至少75%,或在65%至100%、65%至99%、65%至90%、65%至80%、65%至75%、70%至100%、70%至99%、70%至90%、70%至80%、70%至75%、75%至100%、75%至90%或75%至80%的范围内,或本文针对异常细胞2D分类器所述的任何其它2D异常细胞特异性值。

[0151] 在一些实施例中,预先选择的2D BEC灵敏度值可以是至少85%、至少90%、至少95%,或在85%至100%、85%至99.9%、85%至99%、95%至90%、90%至100%、90%至99.9%、90%至95%、95%至100%、95%至99.9%或95%至99%的范围内,或者本文针对BEC 2D分类器所述的任何其它2D BEC灵敏度值。

[0152] 在一些实施例中,预先选择的2D BEC特异性值可以是至少60%、至少65%、至少70%,或者在60%至100%、60%至99%、60%至90%、60%至80%、60%至75%、60%至70%、60%至65%、65%至100%、65%至99%、65%至90%、65%至80%、65%至75%、65%至70%、70%至100%、70%至99%、70%至90%、70%至80%或70%至75%的范围内,或者本文针对BEC 2D分类器所述的任何其它2D BEC特异性值。

[0153] 在整个说明书、权利要求书和附图中,除非上下文另有明确规定,否则下列术语具有本文明确关联的含义。术语“本文”指与本申请相关的说明书、权利要求书和附图。短语“在一个实施例中”、“在另一实施例中”、“在各种实施例中”、“在一些实施例中”、“在其它实施例中”及其其它变体指本公开的一个或多个特征、结构、功能、限制或特性,并且不限于相同或不同的实施例,除非上下文另有明确规定。

[0154] 在本描述中,除非另有说明,否则任何浓度范围、百分比范围、比率范围或整数范围应理解为包括所述范围内的任何值或子范围。还应注意的是,除非内容另有规定,否则术语“或”通常以包括“或”的含义使用(即,表示替代方案中的一种、两种或任何组合)。此外,

如本说明书和所附权利要求书中所用,除非内容另有规定,否则单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指代。术语“包括”和“具有”及其变体同义使用,并应解释为非限制性的。本文所用的术语“其组合”是指该术语前所列项目的所有可能组合。例如,“A、B、C或其组合”旨在指代以下任一项:A、B、C、AB、AC、BC或ABC。类似地,本文所用的术语“其组合”是指该术语前所列项目的所有可能组合。例如,“A、B、C及其组合”旨在指代以下所有:A、B、C、AB、AC、BC和ABC。

[0155] 示例

[0156] 示例1

[0157] 2D细胞分类器的训练

[0158] 利用CELL-CT®光学断层扫描系统实施肺癌检测方法。肺癌检测方法旨在检测处于侵袭前阶段的肺癌,此时治疗更容易且更有可能成功。

[0159] 使用以下方法:

[0160] 1. 将用于测试的患者样本固定、染色并富集BEC。

[0161] 2. 然后将患者样本悬浮在油基光学介质中。然后将光学介质中的细胞插入内径约为60μm的玻璃微毛细管中。对介质施加压力以将细胞移动到光学断层扫描系统中的高倍显微镜的光路中。(见图1)。

[0162] 3. 一旦细胞进入高倍显微镜的光路,就会启动细胞搜索模式。在细胞搜索模式下,CELL-CT®以1μm的步长使焦平面连续扫过微毛细管的管腔,以识别细胞的线性、径向和角度位置。检测到的超过一定尺寸的暗物体被识别为潜在的3D捕获。对2D图像集进行过滤以获取细胞的中心图像。然后利用2D细胞分类器评估该2D图像,以确定细胞是否具有异常特征或BEC样特征,如下所述。

[0163] 4. 还在投影图像捕获模式下分析每个细胞,在此期间,旋转毛细管使得光学断层扫描系统生成500毛细管的相同对角线横截面的高分辨率图像,这些图像是在360度毛细管旋转拍摄的。这些图像是伪投影图像,它们是当焦平面扫过图像中包含的任何细胞的细胞核时,通过整合物镜发出的光而创建的投影图像的模拟。因此,伪投影图像从单一视角拍摄的单一图像中展现了整个细胞核内容。

[0164] 5. 处理伪投影图像以校正残余噪声和运动伪影。

[0165] 6. 利用滤波反投影处理校正后的伪投影图像以产生细胞的3D断层扫描表示,也称为3D图像。为大量细胞(包括在光学介质通过压力推进到不同体积之前在高倍显微镜的光路内的光学介质体积中识别的多个细胞)创建3D断层扫描表示。图6示出鳞状中间细胞和发育不良细胞的此类3D图像的示例。

[0166] 7. 细胞病理学家评估3D图像以确定细胞是异常的、BEC,还是正常的或者不是BEC。

[0167] 异常2D细胞分类得分指定被检查对象具有异常特征的可能性。利用对大量成像细胞的异常2D细胞分类得分来准备复合异常2D细胞分类得分,该得分确定患者是否可能患有肺癌。

[0168] BEC 2D细胞分类得分指定被研究对象具有BEC样特征的可能性。利用对大量成像细胞的BEC分类得分来准备复合BEC 2D细胞分类得分,该得分有助于确定已分析了多少BEC。

[0169] 对用于肺癌检测方法的异常细胞2D分类器和BEC 2D分类器进行了训练和测试。细胞病理学家利用如上所述获得的细胞图像,采用常规的已知细胞识别方法为每个细胞指定已知标识符,并在训练方法中给出测试标识符。

[0170] 异常细胞2D分类器的开发遵循由二元已知标识符(异常/正常或具有异常特征/不具有异常特征)控制的监督学习过程。如果细胞病理学家确认细胞属于以下诊断类别之一,则该细胞被指定为已知标识符“异常”或“具有异常特征”:

[0171] - 异形性、发育不良、癌前细胞、恶性细胞

[0172] - 多形性角化不全、II型肺细胞。

[0173] 如果细胞是随机获得的并且被细胞病理学家指定为正常(由于缺乏上述异常标准),则该细胞被指定为不具有异常特征或“正常”。

[0174] BEC 2D分类器开发遵循由二元已知标识符(BEC/非BEC,或具有BEC样特征/不具有BEC样特征)控制的监督学习过程。当两个细胞学技术员独立同意它是BEC时,该细胞被指定为已知标识符“BEC”或“具有BEC样特征”。

[0175] 任何细胞病理学家将归类为非BEC的细胞指定为已知标识符“非BEC”或“不具有BEC样特征”。

[0176] 出于训练目的,异常细胞2D分类器仅使用标识符“不具有异常特征”,BEC 2D分类器仅使用标识符“不具有BEC样特征”,然而即使在训练期间,细胞也可能被指定为不具有异常特征或BEC样特征。

[0177] 对于已知标识符和测试标识符,具有异常特征被指定为1。对于已知标识符和测试标识符,不具有异常特征被指定为0。对16,046个细胞的训练集进行成像,并由细胞病理学家提供已知标识符,由异常细胞2D分类器提供测试标识符。为了提供测试标识符,将细胞和细胞核从包含细胞的体素块中分割出来,然后光学断层扫描系统自动测量每个细胞的特征,然后用于指定测试标识符。然后将每个细胞的测试标识符与已知标识符进行比较,以确定测试标识符是否正确。该聚合数据集形成训练集以创建异常细胞2D分类器。自适应增强逻辑回归(Ada-boost)用于改进异常细胞2D分类器。Ada-boost在迭代循环中使用逻辑回归来提高整体分类价值。利用交叉验证来限制模型的复杂性以确保其具有泛化能力。

[0178] 训练后的异常细胞2D分类器用于对不属于训练集的细胞进行分类。表1和图7示出训练后的异常细胞2D分类器的已知标识符和相应的测试标识符的结果。

[0179] 2D异常细胞灵敏度为95%,2D异常细胞特异性为74.7%。灵敏度需要大于90%,特异性需要大于65%,异常细胞2D分类器才被认为是经过训练的,因此训练后的异常细胞2D分类器超过了预先选择的准确度值。

[0180] 表1-异常细胞2D分类器训练集

[0181]

	类别0(测试)	类别1(测试)	总计
类别0(已知)	11565	3922	15487
类别1(已知)	27	532	559
总计	11592	4454	16046

[0182] 图7示出利用表1的结果训练的异常细胞2D分类器的累积概率密度曲线。对于具有已知异常特征标识符的细胞,93.3%(1-0.067)获得了正确的测试标识符(红线),然后进行了3D成像。96.2%的细胞具有已知的BEC样特征标识符(绿线),然后通过BEC 2D分类器进行

识别,87.5%的细胞具有已知的不具有BEC样特征标识符(浅蓝线),然后通过BEC 2D分类器进行识别。因此,12.5%的杂项细胞(不具有异常或BEC样特征的细胞)最终进行了3D成像。

[0183] 对于已知标识符和测试标识符,具有BEC样特征被指定为1。对于已知标识符和测试标识符,不具有BEC样特征被指定为0。对12,572个细胞的训练集进行成像,并由细胞病理学家提供已知标识符,由BEC 2D分类器提供测试标识符。为了提供测试标识符,将细胞和细胞核从包含细胞的体素块中分割出来,然后由光学断层扫描系统自动测量每个细胞的特征,然后用于指定测试标识符。然后将每个细胞的测试标识符与已知标识符进行比较,以确定测试标识符是否正确。该聚合数据集形成了创建BEC 2D分类器的训练集。自适应增强逻辑回归(Ada-boost)用于改进异常细胞2D分类器。Ada-boost在迭代循环中利用逻辑回归来提高整体分类价值。利用交叉验证来限制模型的复杂性以确保其具有泛化能力。

[0184] 训练后的BEC 2D分类器用于对不属于训练集的细胞进行分类。表2和图8示出训练后的BEC细胞分类器的已知标识符和相应的测试标识符的结果。

[0185] 2D BEC灵敏度为88%,2D BEC特异性为66%。BEC 2D分类器的灵敏度需要大于85%,特异性需要大于60%,才能被视为经过训练的,因此训练后的BEC 2D分类器超过了预先选择的准确度值。

[0186] 表2-BEC 2D分类器训练集

[0187]

	类别0(测试)	类别1(测试)	总计
类别0(已知)	5960	3061	9021
类别1(已知)	426	3125	3551
总计	6386	6186	12572

[0188] 图8示出利用表2的结果训练的BEC 2D分类器的累积概率密度曲线。对于具有已知的BEC样特征标识符的细胞,86.6%(1-0.134)获得了正确的测试标识符(绿线),然后进行了3D成像。对于具有已知的不具有BEC样特征标识符的细胞,81%获得了正确的测试标识符(浅蓝线)。

[0189] 图7和图8的累积结果如下:

[0190] 93.3% 的具有异常特征的细胞(基于已知标识符)进行了3D成像;

[0191] 5.8%(1-0.962)+0.866*0.962*100%=89%的具有BEC样特征的细胞(基于已知标识符)进行了3D成像;并且

[0192] 0.875*0.81*100%=71%的不具有异常特征或BEC样特征的细胞仅在2D中成像。

[0193] 示例2

[0194] 2D细胞分类器的评估

[0195] 训练后的2D细胞分类器在开发后经过三次独立测试以确保鲁棒性。在每次测试中,利用训练后的2D分类器和训练后的3D分类器执行肺癌检测方法,但是,与示例1中的训练期间一样,设置为获取所有获得2D图像的对象的3D图像,以便评估准确度。

[0196] 算法验证研究

[0197] 训练后的2D细胞分类器嵌入可执行代码中,该代码还实施了标准肺癌测试的其余部分,并利用来自五种腺癌和两种鳞状癌细胞系的细胞进行测试。评估了各种准确度指标。异常细胞转诊率为98.7%。BEC 2D分类器表现出90%的BEC 2D灵敏度和44%的BEC 2D特异性。

[0198] 试点临床准确度研究(CAS)

[0199] 利用一组与用于训练2D细胞分类器的样本相似的样本进行试点CAS,以评估2D细胞分类器的转诊率。测试了34个样本,代表267,659个细胞。计算出的异常细胞转诊率为95%。BEC转诊率为91%。异常细胞转诊率和BEC转诊率表明,2D算法的训练可以很好地推广到不属于训练过程的细胞群。病例级准确度(患者对指示肺癌的细胞是阳性还是阴性)不会因使用2D细胞分类器和从3D成像中排除一些细胞而改变。

[0200] CAS-A

[0201] 进行了CAS-A研究以进一步评估2D细胞分类器的性能。与试点CAS一样,对38个样本进行了测试,代表757,627个细胞。由于CAS-A中的异常细胞太少,因此通过与试点CAS的数据合并计算出异常细胞转诊率为90%。BEC转诊率计算为87%。

[0202] 未指定2D废弃率,但在2D细胞分类器训练期间估计为53%。CAS-A研究中测量的2D废弃率为60%,按病例计算的中位2D废弃率为52%。

[0203] 临床结果概要

[0204] 总体而言,异常细胞转诊率和BEC转诊率符合规格,而2D废弃率高于训练中测量的值。这表明2D细胞分类器的训练可以很好地推广到不属于训练过程的细胞群。

[0205] 示例3

[0206] 测试持续时间

[0207] 当进行根据本公开的利用2D细胞分类器从3D成像中排除一些细胞的肺癌检测方法并将基于AI的细胞分类方法的光学断层扫描图像采集部分与所有细胞都进行3D成像的先前细胞分类方法的光学断层扫描图像采集部分进行比较时,观察到在保持预先选择的精度的同时,患者3D图像的细胞减少了52%,方法持续时间减少了45%。

[0208] 上述各种实施例可以组合以提供进一步的实施例。本说明书中提及和/或申请数据表中列出的所有美国专利、美国专利申请出版物、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物,包括2022年8月2日提交的序列号为63/394,550的美国专利申请,均以引用的方式全文并入本文中。如有必要,可以修改实施例的方面,以采用各种专利、申请和出版物的概念来提供进一步的实施例。

[0209] 鉴于上述详细描述,可以对实施例进行这些和其它改变。一般而言,在权利要求书中,所使用的术语不应被解释为将权利要求书限制于说明书和权利要求书中公开的特定实施例,而应被解释为包括所有可能的实施例以及这些权利要求所享有的等同内容的全部范围。因此,权利要求书不受本公开的限制。

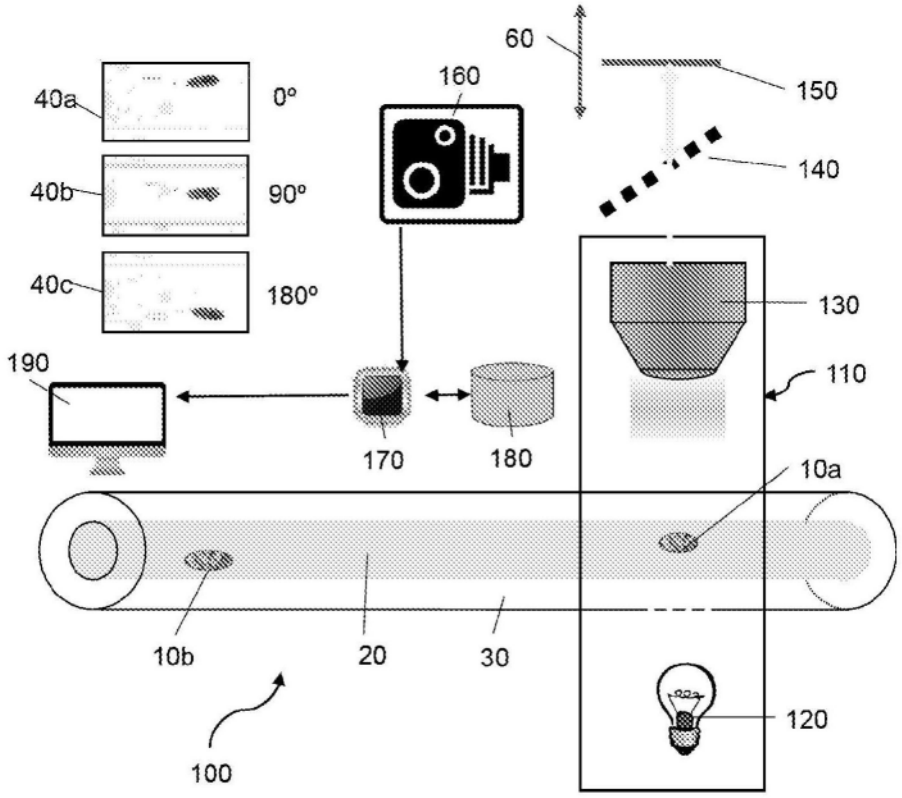

60
150
160
140
40a
0°
40b
90°
40c
180°
130
110
190
170
180
10a
10b
20
30
120
100

图1

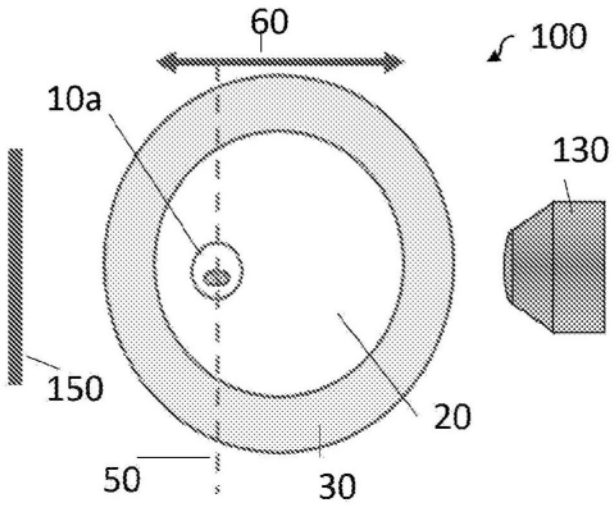

60
100
10a
130
150
20
50
30

图2

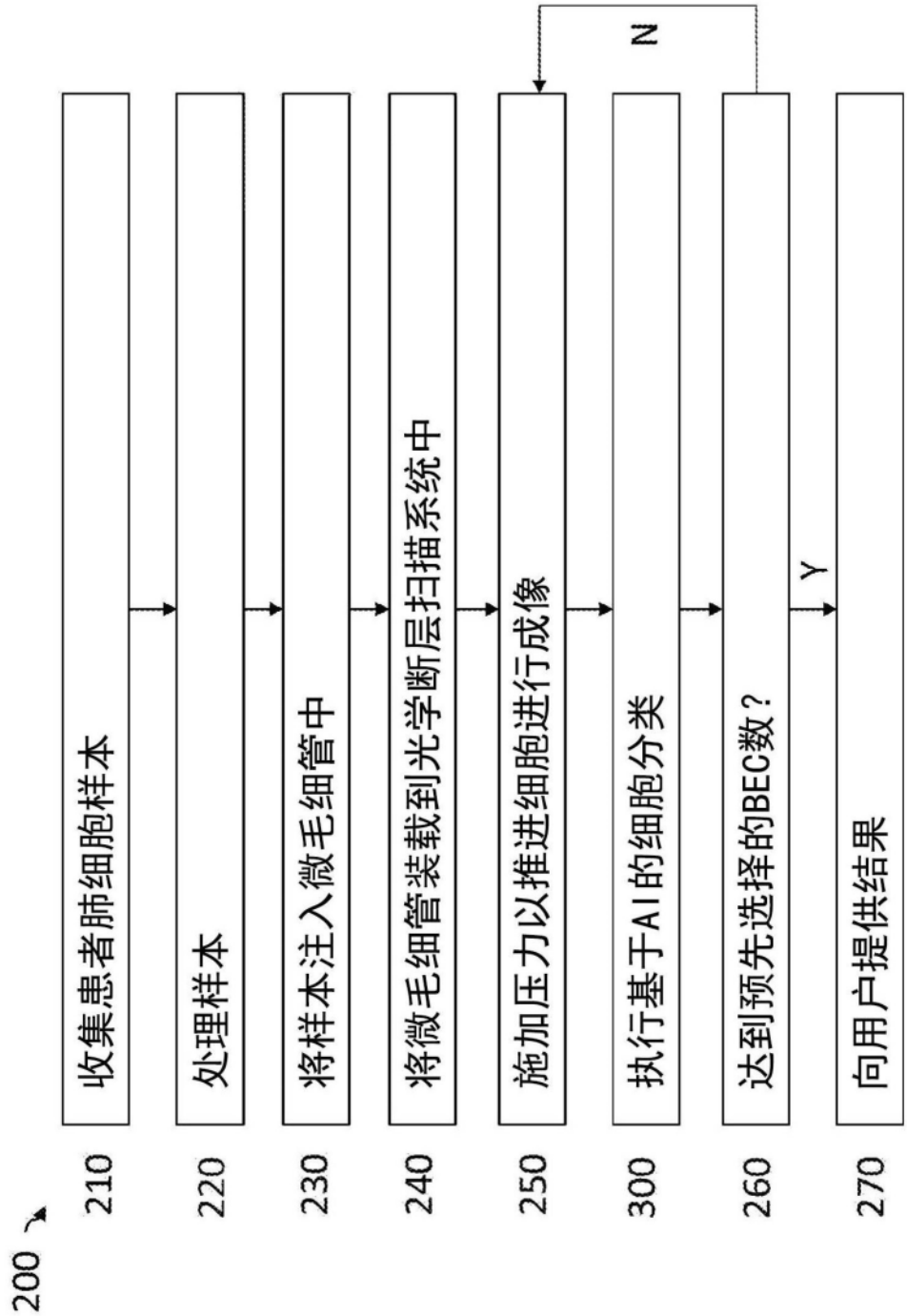

200
210
收集患者肺细胞样本
220
处理样本
230
将样本注入微毛细管中
240
将微毛细管装载到光学断层扫描系统中
250
施加压力以推进细胞进行成像
300
执行基于AI的细胞分类
260
达到预先选择的BEC数？
N
Y
270
向用户提供结果

图3

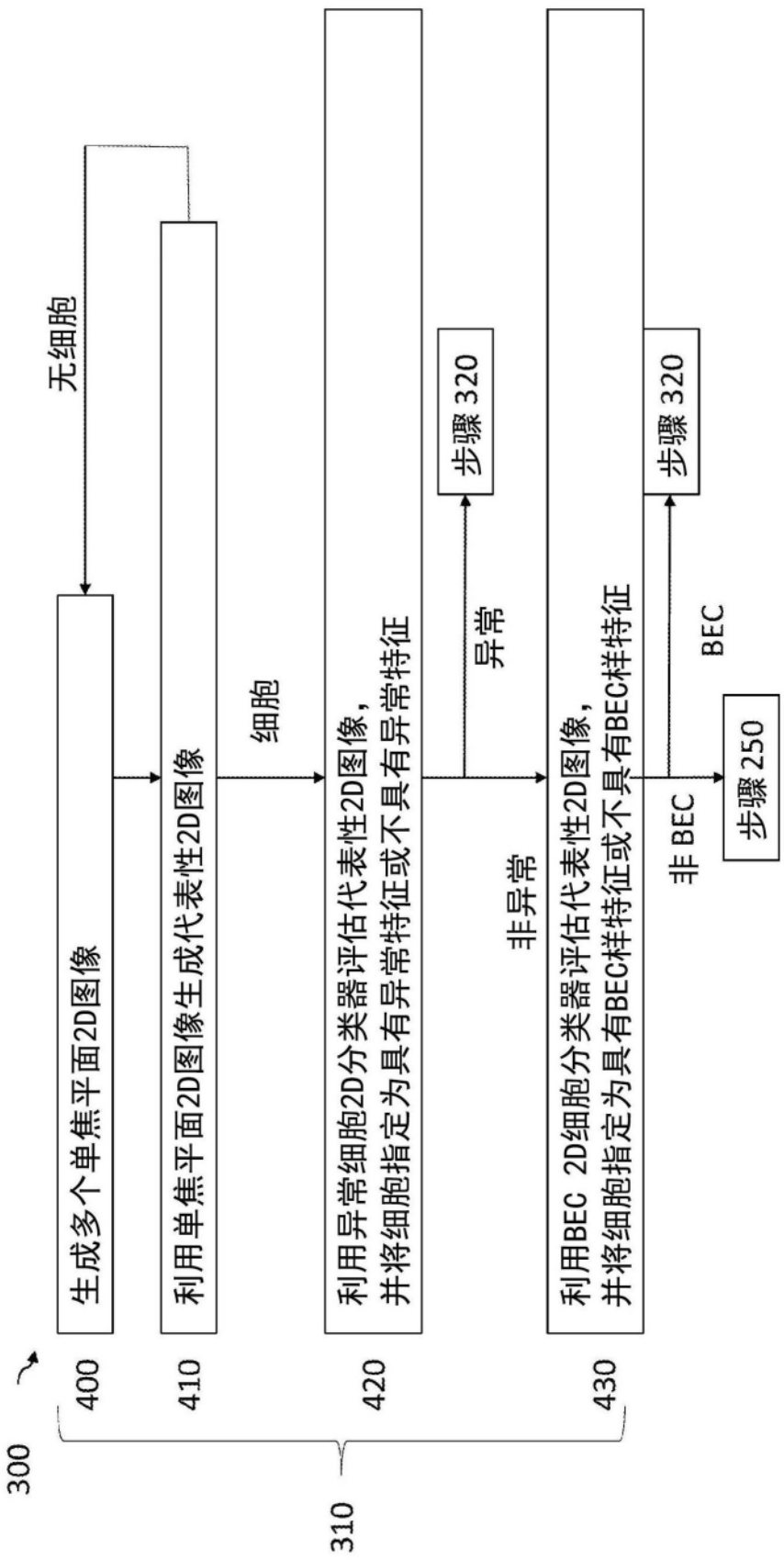

300
310
400
生成多个单焦平面2D图像
无细胞
410
利用单焦平面2D图像生成代表性2D图像
细胞
420
利用异常细胞2D分类器评估代表性2D图像，
并将细胞指定为具有异常特征或不具有异常特征
异常
步骤 320
非异常
430
利用BEC 2D细胞分类器评估代表性2D图像，
并将细胞指定为具有BEC样特征或不具有BEC样特征
BEC
步骤 320
非 BEC
步骤 250

图4

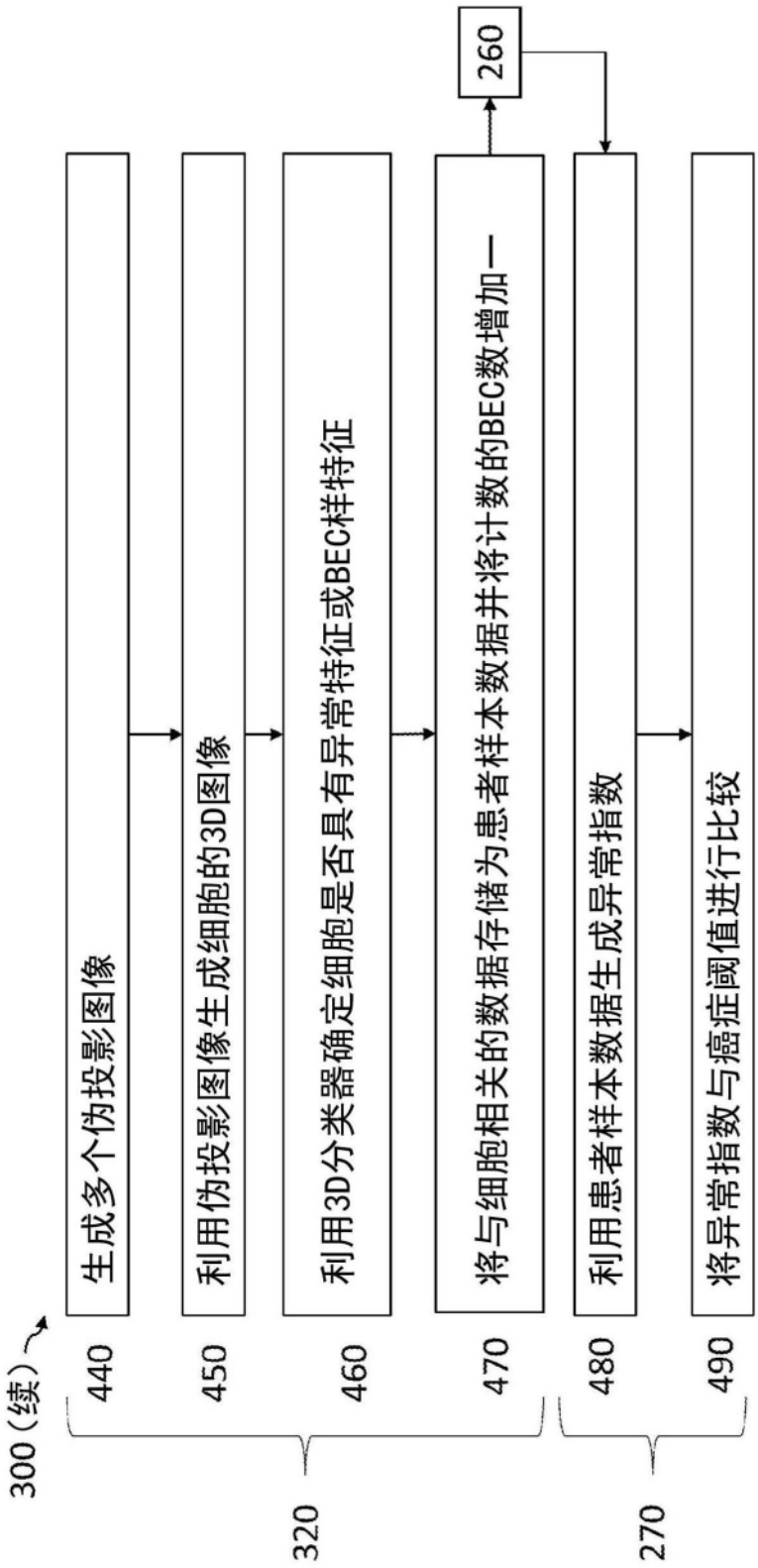

300（续）
生成多个伪投影图像
440
利用伪投影图像生成细胞的3D图像
450
利用3D分类器确定细胞是否具有异常特征或BEC样特征
460
将与细胞相关的数据存储为患者样本数据并将计数数的BEC数增加一
470
260
320
利用患者样本数据生成异常指数
480
将异常指数与癌症阈值进行比较
490
270

图4(续)

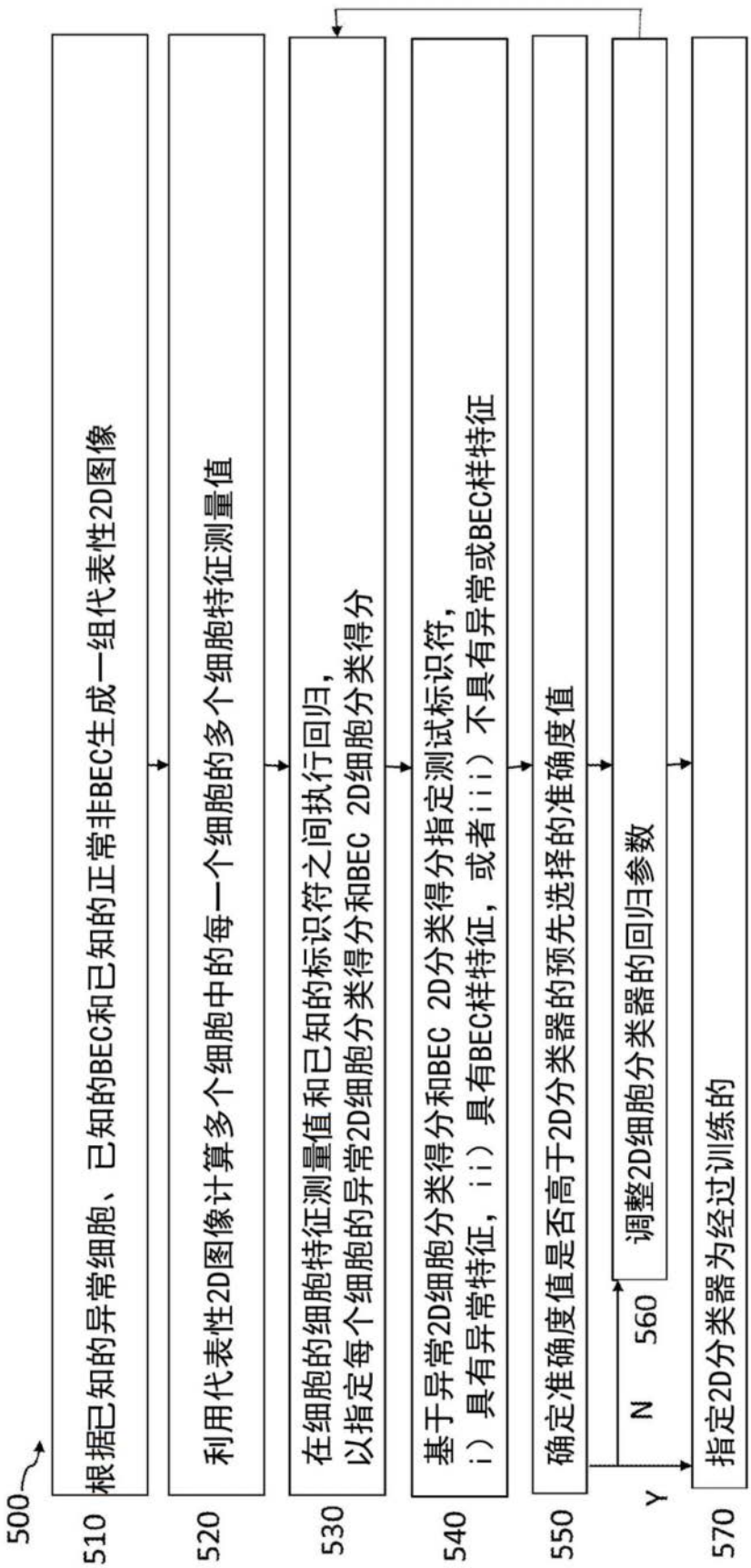

500
510 根据已知的异常细胞、已知的BEC和已知的正常非BEC生成一组代表性2D图像
520 利用代表性2D图像计算多个细胞中的每一个细胞的多个细胞特征测量值
530 在细胞的细胞特征测量值和已知的标识符之间执行回归，以指定每个细胞的异常2D细胞分类得分和BEC 2D细胞分类得分
540 基于异常2D细胞分类得分和BEC 2D分类得分指定测试标识符，i）具有异常特征，ii）具有BEC样特征，或者iii）不具有异常或BEC样特征
550 确定准确度值是否高于2D分类器的预先选择的准确度值
N
560 调整2D细胞分类器的回归参数
Y
570 指定2D分类器为经过训练的

图5

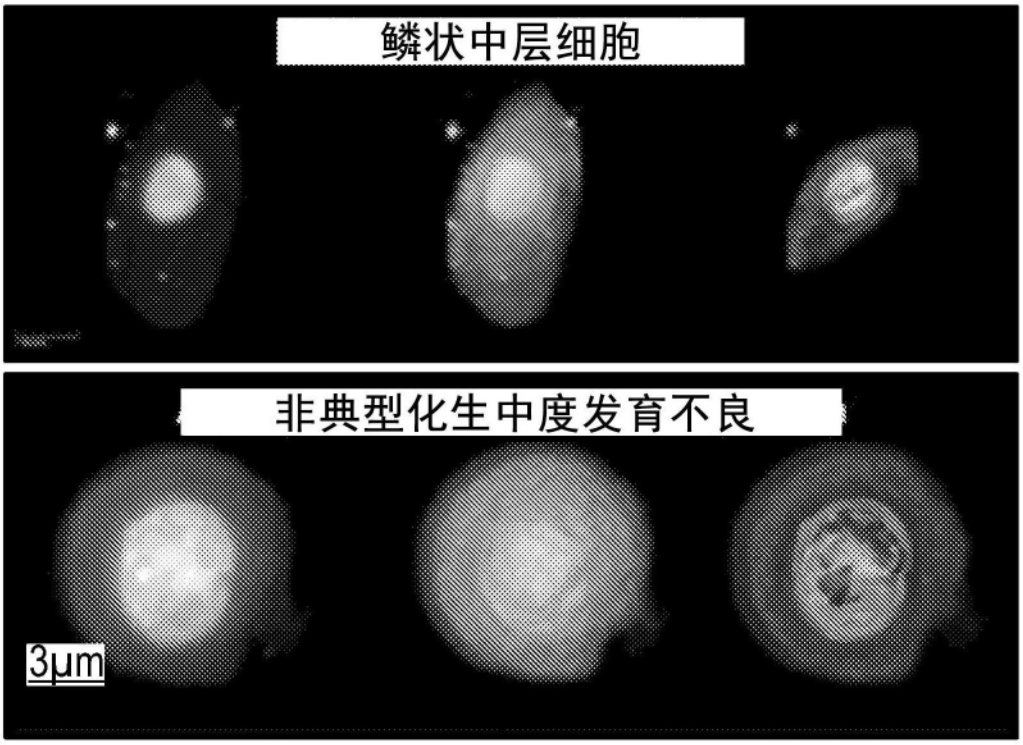

鳞状中层细胞
非典型化生中度发育不良
3μm

图6

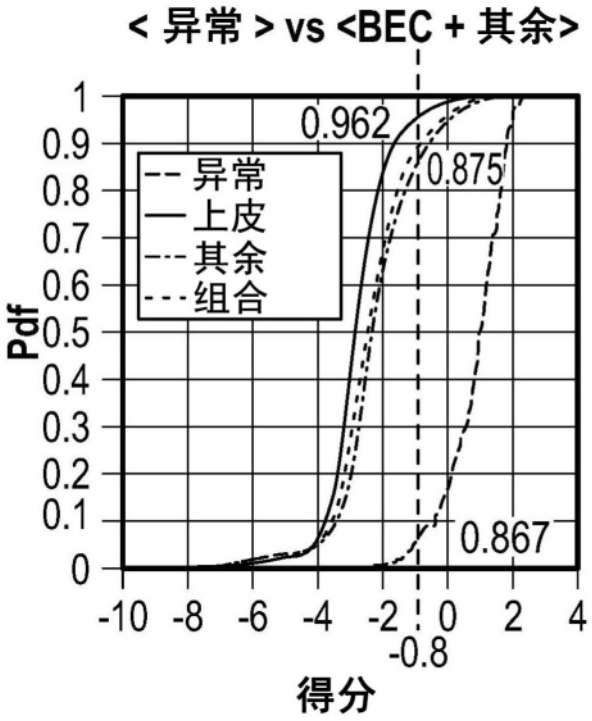

< 异常 > vs <BEC + 其余>
0.962
0.875
0.867
异常
上皮
其余
组合
Pdf
得分
-0.8

图7

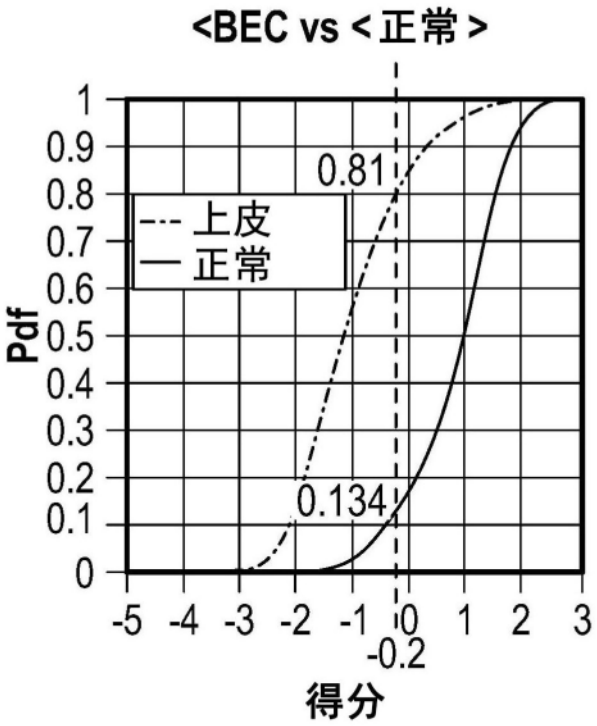

<BEC vs <正常>
Pdf
得分
上皮
正常
0.81
0.134
-0.2
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
-5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3

图8