

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-501599
(P2025-501599A)

(43)公表日 令和7年1月22日(2025.1.22)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
G 0 1 N 33/49 (2006.01)	G 0 1 N 33/49 K	2 G 0 4 5
G 0 6 T 7/00 (2017.01)	G 0 6 T 7/00 3 5 0 C	5 L 0 9 6
G 0 1 N 33/48 (2006.01)	G 0 6 T 7/00 6 3 0	
	G 0 1 N 33/48 M	

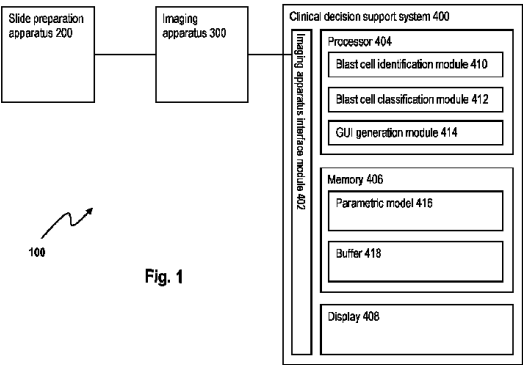
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全20頁)

(21)出願番号	特願2024-538153(P2024-538153)	(71)出願人	501205108
(86)(22)出願日	令和4年12月23日(2022.12.23)		エフ ホフマンーラ ロッシュ アクチェン ゲゼルシャフト
(85)翻訳文提出日	令和6年7月4日(2024.7.4)		スイス連邦、ツェーハーー 4 0 7 0 バ ーゼル、グレンツアッハーシュトラーセ 1 2 4
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/087779	(74)代理人	110001896
(87)国際公開番号	WO2023/118586		弁理士法人朝日奈特許事務所
(87)国際公開日	令和5年6月29日(2023.6.29)	(72)発明者	ブリュンゲル、ニルス
(31)優先権主張番号	21217712.5		スイス連邦、6 3 4 3 ロートクロイツ 、フォルレンシュトラーセ 2、ケア・ オブ ロッシュ ディアグノスティクス インターナツィオナル アクチェン ゲ ゼルシャフト
(32)優先日	令和3年12月24日(2021.12.24)	(72)発明者	コンウェイ、パトリック
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW), EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES, FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV 最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 芽球細胞分類

(57)【要約】

リンパ球系芽球細胞と骨髄芽球細胞とを識別するコンピュータ実装方法は、1つまたは複数の芽球細胞を含むデジタル画像を受けること（S 3 0）と、それぞれがそれぞれの芽球細胞を含むデジタル画像の1つまたは複数の部分にパラメトリックモデル分類器（4 1 2）を適用すること（S 3 4）であって、各芽球細胞がリンパ芽球細胞であるかまたは骨髄芽球細胞であるかを示す出力を生成する（S 3 8）ようにパラメトリックモデル（4 1 6）が構成される、適用することを含む。パラメトリックモデル（4 1 6）を訓練するコンピュータ実装方法、ならびに芽球細胞を分類するコンピュータ実装方法に依存する臨床判断支援システム（4 0 0）も提供される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リンパ芽球細胞と骨髄芽球細胞とを識別するコンピュータ実装方法であって、
1つまたは複数の芽球細胞を含むデジタル画像を受けることと、
前記デジタル画像に画像解析を適用することであって、前記画像解析のアルゴリズムが

、
前記デジタル画像において1つまたは複数の芽球細胞を検出し、

前記1つまたは複数の芽球細胞のそれぞれの周りに境界ボックスを生成し、

複数の画像ファイルを生成し、各画像ファイルが、前記1つまたは複数の芽球細胞のうちの1つの芽球細胞のデジタル画像を含み、各ファイル内の画像の境界がそれぞれの境界ボックスに対応する、

10

ように構成される、画像解析を適用することと、

生成された前記画像ファイルのそれぞれに深層ニューラルネットワーク分類器を適用することであって、各芽球細胞がリンパ芽球細胞であるかまたは骨髄芽球細胞であるかを示す出力を生成するように前記深層ニューラルネットワーク分類器が構成され、前記出力が範囲[0, 1]内の数値xを含み、

値xが1に等しい場合、芽球細胞が100%の信頼度でリンパ芽球細胞として同定され、値xが0に等しい場合、芽球細胞が100%の信頼度で骨髄芽球細胞として同定され、または

値xが1に等しい場合、芽球細胞が100%の信頼度で骨髄芽球細胞として同定され、値xが0に等しい場合、芽球細胞が100%の信頼度でリンパ芽球細胞として同定される

20

深層ニューラルネットワーク分類器を適用することと、

前記デジタル画像における芽球細胞のすべてに関してそれぞれの出力値xに基づいて患者レベルスコアを計算することであって、前記患者レベルスコアが、平均値、中央値、xの最大値、および／またはxの最小値を含む、患者レベルスコアを計算することと、を含むコンピュータ実装方法。

【請求項 2】

前記深層ニューラルネットワーク分類器は、Resnet34分類器、Resnet50分類器、またはResnet101分類器である、

30

請求項1に記載のコンピュータ実装方法。

【請求項 3】

前記デジタル画像は、ロマノフスキー染色された1つまたは複数の芽球細胞を含む明視野顕微鏡画像である、

請求項1または2に記載のコンピュータ実装方法。

【請求項 4】

パラメトリックモデル分類器の出力に基づいて、コンピューティングシステムの表示デバイスにギャラリーを表示させるように構成される命令を生成することをさらに含み、前記ギャラリーは、

最も高い信頼度でリンパ芽球細胞として同定された芽球細胞を示す第1の複数の画像と、

40

最も高い信頼度で骨髄芽球細胞として同定された芽球細胞を示す第2の複数の画像と、

を含む、請求項1から3のいずれか一項に記載のコンピュータ実装方法。

【請求項 5】

前記深層ニューラルネットワーク分類器は、

ラベル付けされた訓練データの複数の対を受信することであって、前記ラベル付けされた訓練データの各対が、

急性骨髄性白血病または急性リンパ性白血病のいずれかと診断された患者からの芽球細胞のデジタル画像を含む入力データと、

50

前記患者が急性骨髄性白血病を有するかまたは急性リンパ性白血病を有するかの表示を含む出力データであって、出力が範囲〔0, 1〕内の数値 x を含む出力データと、を含み、

値 x が 1 に等しい場合、芽球細胞が 100% の信頼度でリンパ芽球細胞として同定され、値 x が 0 に等しい場合、芽球細胞が 100% の信頼度で骨髄芽球細胞として同定され、または

値 x が 1 に等しい場合、芽球細胞が 100% の信頼度で骨髄芽球細胞として同定され、値 x が 0 に等しい場合、芽球細胞が 100% の信頼度でリンパ芽球細胞として同定される、

ラベル付けされた訓練データの複数の対を受信することと、

前記訓練データを使用して前記深層ニューラルネットワーク分類器を訓練することと、を含むコンピュータ実装方法を使用して生成される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のコンピュータ実装方法。

【請求項 6】

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のコンピュータ実装方法を実行することによって急性骨髄性白血病または急性リンパ性白血病の仮診断をもたらすように構成されるプロセッサを有するコンピューティングデバイスを備え、

前記プロセッサは、

前記深層ニューラルネットワーク分類器の出力に基づいて計算される患者レベルスコアに基づいて、その芽球細胞がデジタル画像に示されている患者が急性骨髄性白血病に罹患しているか、急性リンパ性白血病に罹患しているか、またはいずれの白血病にも罹患していないかを判断し、

前記判断の結果に基づいて、コンピューティングシステムの表示デバイスに前記判断の結果を表示させるように構成される命令を生成する、ようにさらに構成される、臨床判断支援システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、骨髄とリンパ芽球細胞を識別するコンピュータ実装方法、ならびに識別の出力に基づいて急性骨髄性白血病または急性リンパ性白血病を診断するための関連方法に関する。深層ニューラルネットワークを訓練するためのコンピュータ実装方法、ならびに臨床判断支援システムも提供される。

【背景技術】

【0002】

芽球細胞は、ヒトの血流中を循環しているのが見られる成熟血球の前駆体である。通常、芽球細胞は人の骨髄に限定される。しかしながら、患者が白血病に罹患している場合、異常な芽球細胞は、生存にとって重要な他の細胞の産生が防止される程度まで骨髄において制御不能に増殖する。さらに、制御不能な増殖はまた、異常な芽球細胞を人の血流に漏出させる。したがって、白血病は、患者の血流内のこれらの異常な芽球細胞の検出によって診断され得る。

【0003】

急性白血病は、それぞれがいくつかのサブタイプを有する急性骨髄性白血病（AML）および急性リンパ性白血病（ALL）を含む形態でそれ自体を呈する。どのタイプの白血病が存在するかを判断するために、異常な芽球細胞を骨髄芽球細胞またはリンパ芽球細胞のいずれかとして分類することが必要である。この時点まで、細胞は未熟であり、細胞系統識別を欠いているので、この分類は非常に困難であった。

【0004】

異常芽球細胞が骨髄芽球細胞であるかリンパ芽球細胞であるかを分類するための現在の方法は、いくつかの段階の識別クラスター（CD）マーカー評価に依存している。使用され得るワークフローの例は以下の通りである。最初のステップでは、定期的なスクリーニ

10

20

30

40

50

ングの一部として、または白血病の可能性のある症状の発現のために、全血球計算値（CBC）を得る。CBCの結果が異常な結果（すなわち、血液中の芽球細胞の異常な数）を示す場合、血液スメアを採取し、血液学者が調べてもよい。血液スメアの分析において、血液中に異常な芽球細胞が存在することが確認された場合、確認のために繰り返し試料を採取してもよい。その後、CDマーカー評価を含むさらなる分析を行ってもよい。CDマーカー評価を使用して、細胞系統（すなわち、芽球細胞が骨髄芽球細胞であるかリンパ芽球細胞であるか）を判断する。その判断が行われた後、特定の骨髄またはリンパ系細胞株のCDマーカーパネルが実施され得、最終的に診断に至る。これは、診断に到達するためにCDマーカー評価のいくつかの段階を必要とする長いプロセスであることが理解される。CDマーカー評価と組み合わせて、細胞遺伝学、蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH）またはポリメラーゼ連鎖反応（PCR）技術を用いた脳脊髄液（CSF）または骨髄試料の分析を含む他の技術を使用してもよい。これらのプロセスは、同様に時間がかかり、多くの場合、高価である。

10

【発明の概要】

【0005】

本発明は、骨髄芽球細胞とリンパ芽球細胞とを識別するためのコンピュータ実装方法を提供することによってこれに対処することを目的とする。

【0006】

高レベルでは、本発明は、リンパ芽球細胞と骨髄芽球細胞とを識別するためにパラメトリックモデルを使用するコンピュータ実装方法を提供する。あるいは、コンピュータ実装方法は、デジタル画像中の芽球細胞が骨髄系統に由来するかリンパ系統に由来するかを判断する方法である。

20

【0007】

より具体的には、本発明の第1の態様は、リンパ芽球細胞と骨髄芽球細胞とを識別するコンピュータ実装方法であって、1つまたは複数の芽球細胞を含むデジタル画像を受信することと、それぞれがそれぞれの芽球細胞を含むデジタル画像の1つまたは複数の部分にパラメトリックモデル分類器を適用することであって、パラメトリックモデル分類器が、各芽球細胞がリンパ芽球細胞であるかまたは骨髄芽球細胞であるかを示す出力を生成するように構成される、パラメトリックモデル分類器を適用することを含む、コンピュータ実装方法を提供する。

30

【0008】

本発明の第1の態様に係るコンピュータ実装方法によって要求されるように、初期段階で分類器を使用することによって、AMLまたはALLの確定診断に到達するためにCDマーカー分析の様々な段階（または他の長い技術）の必要性を低減または回避することが可能である。

【0009】

本発明の第1の態様の任意の特徴をここで説明する。文脈がそうでないことを示す場合、または特定の特徴が互換性を持たないか、または別の特徴と組み合わせることができないと明示的に述べられている場合を除き、これらの特徴のいずれかまたはすべてを互いに組み合わせてもよいことに留意すべきである。

40

【0010】

デジタル画像は、撮像装置から受信されてもよい。また、コンピュータ実装ステップに加えて、本発明の第1の態様に係る方法は、撮像装置を使用して1つまたは複数の芽球細胞のデジタル画像を捕捉することを含み得る。撮像装置は、カメラを備え得る。撮像装置は、顕微鏡をさらに備え得る。したがって、デジタル画像は、明視野顕微鏡画像などの顕微鏡画像であってもよい。しかしながら、代替的に、デジタル画像は、位相コントラスト撮像、微分干渉コントラスト顕微鏡、または暗視野顕微鏡に基づくことができる。

【0011】

1つまたは複数の芽球細胞のデジタル画像は、スライド上のサンプルのデジタル画像であり得る。

50

【0012】

コンピュータ実装ステップに加えて、本発明の第1の態様に係る方法は、1つまたは複数の芽球細胞を含むスライドを調製することをさらに含み得る。好ましくは、1滴の血液を空気の存在下または適度な空気流で乾燥させる方法、およびスライドに移された体積中の全ての細胞の単層を作製する技術を用いて、スライドが調製される。先と同様に好ましくは、スライドは、すべての単一細胞を計数し、タイプによって識別することができるように調製される。これを確保するために、適切な希釈剤、希釈係数、ガラススライドの親水性を改善することによって、および／または液滴を機械的に広げることによって液滴を比較的広い領域にわたって広げることが可能にする手段を選択しなければならない。パラメータおよび方法の適切な選択は、細胞の提示および保存が従来の血液「スメア」に見られるものを模倣するように急速に乾燥する非常に薄い液体層をもたらす。有利なスライドが調製され得る方法の詳細は、全体が参照により組み込まれる国際公開第2012/030313号で見出され得る。スライドの調製に関するさらなる開示は、そのそれぞれの全体が参照により組み込まれる、米国特許出願公開第2009/0269799号明細書、米国特許出願公開第2010/284602号明細書、米国特許出願公開第2011/014645号明細書および米国特許出願公開第2016/209320号明細書で見出され得る。

10

【0013】

上記の参考文献から分かるように、試料は染色されることが好ましい。したがって、デジタル画像は、スライド上の染色試料の画像であり得る。使用され得る染色は、以下、すなわち、Romanowsky染色、Giemsa染色、Jenner染色、Wright染色、Field染色、May-Grunwald染色、Leishman染色を含む。他の種類の汚れも使用され得ることが分かる。

20

【0014】

コンピュータ実装方法は、1つまたは複数の芽球細胞を含むデジタル画像を受信した後、デジタル画像内の1つまたは複数の芽球細胞を同定することをさらに含み得る。換言すれば、分類器を各芽球細胞に適用する前に、コンピュータ実装方法は、芽球細胞が画像内のどこにあるかを特定することをさらに含み得る。AMLまたはALLに罹患している患者であっても、血液中の芽球細胞の割合は、例えば赤血球と比較して依然として非常に低い。したがって、分類器が同定された芽球細胞のみに作用するようにするために、分類器を適用する前にデジタル画像内の芽球細胞を同定することが有益である。芽球細胞を同定することは、画像解析アルゴリズムをデジタル画像に適用することを含み得る。画像解析アルゴリズムは、好ましくは、デジタル画像中の1つまたは複数の芽球細胞の周囲の境界ボックスを同定するように構成される。具体的には、画像解析アルゴリズムは、好ましくは、デジタル画像内の1つまたは複数の芽球細胞のそれぞれの周りのそれぞれの境界ボックスを同定するように構成される。本明細書では、境界ボックスを同定することは、好ましくは単一の芽球細胞を含む領域、好ましくは正方形または長方形の領域を同定することを意味すると理解されるべきである。場合によっては、画像解析アルゴリズムは、複数の画像ファイルを生成するように構成されてもよく、各画像ファイルは、1つまたは複数の芽球細胞の芽球細胞のデジタル画像を含む。複数の画像ファイルの各画像ファイルにおける画像の境界は、前述した境界ボックスであってもよい。場合によっては、複数のファイルは、画像解析アルゴリズムがデジタル画像に適用された後に生成されてもよい。複数の画像ファイルが生成される場合、コンピュータにより実施される方法は、生成された画像ファイルのそれぞれにパラメトリックモデル分類器を適用することを含んでもよく、パラメトリックモデル分類器は、各画像中のそれぞれの芽球細胞がリンパ芽球細胞であるかまたは骨髄芽球細胞であるかを示すそれぞれの出力を生成するように構成される。したがって、コンピュータ実装方法の出力は、1つまたは複数の芽球細胞のそれぞれの芽球細胞がリンパ芽球細胞であるかまたは骨髄芽球細胞であるかをそれぞれが示す複数の出力を含み得る。

30

40

【0015】

50

ここで、パラメトリックモデル分類器の出力の形態をより詳細に検討する。デジタル画像中のそれぞれの芽球細胞ごとに、またはそれぞれの画像ファイルごとに、パラメトリックモデル分類器の出力は、芽球細胞がリンパ芽球細胞であるかまたは骨髄芽球細胞であることを示す数値 x を含み得る。場合によっては、出力（この場合も先と同様に、デジタル画像内のそれぞれの芽球細胞ごとに、またはそれぞれの画像ファイルごとに）は、第 1 の値および第 2 の値を含んでもよく、第 1 の値は、芽球細胞がリンパ芽球細胞である（または画像ファイルがリンパ芽球細胞の画像を含む）可能性を示し、第 2 の値は、芽球細胞が骨髄芽球細胞である（または画像ファイルが骨髄芽球細胞の画像を含む）可能性を示す。好ましくは、第 1 および第 2 の値は確率であり、好ましくはそれらの合計は 1 である。値が極端であるほど、結果の信頼度が高くなる。言い換えると、数値 x は $[0, 1]$ の範囲内であってもよく、値 x が 1 に等しい場合、芽球細胞は、100% の信頼度でリンパ芽球細胞として同定され得る、および値 x が 0 に等しい場合、芽球細胞は、100% の信頼度でリンパ芽球細胞以外の細胞のタイプとして同定され得る。あるいは、数値 x は $[0, 1]$ の範囲内であってもよく、値 x が 1 に等しい場合、芽球細胞は 100% の信頼度で骨髄芽球細胞として同定され得る、および値 x が 0 に等しい場合、芽球細胞は、骨髄芽球細胞以外の細胞のタイプとして 100% の信頼度で同定され得る。骨髄芽球細胞とリンパ芽球細胞とを識別することは困難であり得ることが知られており、したがって、場合によっては（芽球細胞自体の性質に起因するか、または、例えば、それがデジタル画像に示される角度に起因するかのいずれかである）、細胞を正確に分類することができないことが考えられる。したがって、場合によっては、数値が所定の範囲内にある場合、パラメトリック分類器の出力は、不確定または不確定であるように構成される。そのような結果は破棄されてもよい。所定の値は、0.1 と 0.9 との間、0.2 と 0.8 との間、0.3 と 0.7 との間、0.4 と 0.6 との間、または 0.45 と 0.55 との間であってもよい。

10

20

30

40

50

【0016】

各出力は、[第 1 の値、第 2 の値] の形式をとり得る。所定の閾値範囲が 0.4 から 0.6 である場合を考える。

— 結果が $[0.98, 0.02]$ である場合、対象の芽球細胞がリンパ芽球細胞であると 98% の確実性で結論付けることができる。

— 結果が $[0.43, 0.57]$ である場合、値が 0.4 から 0.6 の範囲内に入るので、結果は不確定であると考えられる。

— 結果が $[0.22, 0.78]$ である場合、対象の芽球細胞が骨髄芽球細胞であると 78% の確実性で結論付けることができる。

【0017】

これらの場合、芽球細胞は骨髄芽球細胞またはリンパ芽球細胞のいずれかであると想定される。

【0018】

これまでの出願を通して、「パラメトリックモデル分類器」を参照する。本出願の文脈では、パラメトリックモデルは、入力データ（すなわち、デジタル画像を表すデータ）から出力を生成するための関数のパラメトリック形式を仮定するものであり、関数は固定数のパラメータを含む。パラメトリック形式は、名前が示唆するように、複数のパラメータに依存し、例えば訓練プロセスの目的は、それらのパラメータを同定することである。対照的に、ノンパラメトリックモデルは境界がなく、その複雑さに制限はない。（ノンパラメトリック分類器と比較した）パラメトリックモデル分類器の利点としては、単純さ、速度、およびより少量のデータで信頼できる結果を生成できるという事実が挙げられる。パラメトリックモデル分類器は、好ましくは機械学習ベースの分類器である。好ましい事例では、分類器は、深層ニューラルネットワークなどの畳み込みニューラルネットワークに基づく。適切なニューラルネットワーク分類器の一例は、残差ニューラルネットワーク分類器¹²³（ここで、「ResNet」）である。ResNet は、大脳皮質の錐体細胞から知られている構築物に基づく人工ニューラルネットワークである。ResNet は、ニューラルネットワーク内の層をジャンプするためのスキップ接続またはショートカットの

原理に作用する。典型的な ResNet モデルは、非線形性を含む 2 層または 3 層スキップ、またはその間のバッチ正規化を用いて実装される。接続がスキップされ得る理由は 2 つあり、それは、勾配の消失の問題を回避するため、または劣化（精度飽和）の問題を緩和するためであり、より多くの層を適切に深いモデルに追加すると、より高い訓練誤差がもたらされる。訓練中、重みは、上流層をミュートし、以前にスキップされた層を増幅するように適合する。最も単純なケースでは、隣り合う層の接続の重みのみが適合され、上流層の明示的な重みはない。これは、単一の非線形層がステップオーバーされる場合、または中間層がすべて線形である場合に最もよく機能する。そうでない場合、スキップされた接続に関して明示的な重み行列が学習され得る。ResNet は、スキップすることにより、初期訓練段階でより少ない層を使用してネットワークを効果的に単純化し、それによって伝搬する層がより少ないため、勾配の消失の影響を低減することによって学習を高速化するので有利である。そして、ネットワークは、特徴空間を学習するにつれて、スキップされた層を徐々に復元する。訓練の終わりに向かって、すべての層が拡張されると、マニホールドの近くに留まり、したがってより速く学習する。適切な ResNet の例は、ResNet34、ResNet50、および ResNet100 を含み、数は、残差ニューラルネットワークに存在する層の数を表す。本発明の実装形態では、Inception⁴、VGG⁵、および EfficientNet⁶などの他のタイプの畳み込みニューラルネットワークも使用され得る。

10

【0019】

これに代えてまたは加えて、モデルは、Ils⁷に記載されているように、例えば、ディープ・アテンションMLを使用して、複数インスタンス学習を用いて作成され得る。

20

【0020】

画像ごとのラベルを使用してモデルを訓練することを含むニューラルネットワーク法ではなく、シャムモデルを使用することができる。シャムモデルは 2 つの画像を取得し、それらが同じクラスであるかどうかを判断しなければならない。完全なスライドまたは各細胞に個別に適用されるラベルを使用して、各対を、それが同じ細胞型（例えば、2 つのリンパ芽球細胞または 2 つの骨髄芽球細胞）からなる場合には真として、または画像が異なる型の細胞からのものである場合には偽として同定することができる。

【0021】

30

本発明の目的は、患者がAMLまたはALLのいずれか（またはどちらでもない）と診断され得る効率を改善することである。したがって、ここで、パラメトリックモデル分類器の出力がどのように使用されるかを考える。したがって、コンピュータ実装方法は、デジタル画像内のすべての芽球細胞のそれぞれの出力値 x に基づいて患者レベルスコアを計算することをさらに含み得る。このようにして、診断または臨床判断は、単一の芽球細胞ではなく、複数の芽球細胞に基づいて行われ得る。患者レベルスコアは、平均値、中央値、最大値、または最小値のうちの 1 つまたは複数を含み得る。具体的には、患者レベルスコアは、芽球細胞がリンパ芽球細胞である可能性および／または芽球細胞が骨髄芽球細胞である可能性を表す x 値のすべてに対して計算され得る。患者レベルスコアの数値が所定の範囲内にある場合、パラメトリック分類器の出力は、不確定または不確定であるように構成される。このような結果は破棄されてもよい。

40

【0022】

場合によっては、本発明の第 1 の態様のコンピュータ実装方法は、臨床医が適切な行動方針を選択することを可能にする判断支援システムの一部として使用されてもよい。そのような場合、臨床医は、パラメトリックモデル分類器によって生成された結果を検討することが望ましい場合がある。具体的には、コンピュータ実装は、パラメトリックモデル分類器の出力に基づいて、コンピューティングシステムの表示デバイスにギャラリーを表示させるように構成された命令を生成することであって、ギャラリーが、最も高い信頼度でリンパ芽球細胞として同定される芽球細胞を示す第 1 の複数の画像と、最も高い信頼度で骨髄芽球細胞として同定される芽球細胞を示す第 2 の複数の画像とを含む、命令を生成す

50

ることをさらに含み得る。この文脈において、「最も高い信頼度で」とは、特定のタイプの芽球細胞（すなわち、骨髓芽球細胞またはリンパ芽球細胞）である確率が最も高い芽球細胞を意味すると理解され得る。これにより、臨床医は、患者の予後を判断するために画像を検討し、適切な行動方針を判断することができる。場合によっては、第1の複数の画像は、第2の複数の画像と同じ数の画像を含む。この数は、1から100の間、より好ましくは5から50の間、より好ましくは10から25の間、最も好ましくは約20であり得る。

【0023】

本出願で先に論じたように、より確定的な診断に到達するために、CDマーカースクリーニングを実施することがしばしば必要である。様々なタイプのCDマーカースクリーニングが利用可能であり、それぞれが特定のバイオマーカーを標的とする。場合によっては、臨床医は、パラメトリックモデル分類器の出力に基づいて、スクリーニングに使用するCDマーカーを同定し得る。しかしながら、他の場合には、コンピュータ実装方法は、パラメトリックモデル分類器の出力に基づいて、複数の利用可能なCDマーカーから1つまたは複数のCDマーカーを選択することをさらに含み得る。このようにして、後続の試験に使用されるCDマーカーを、パラメトリックモデルの出力に基づいて自動的に同定することができる。

【0024】

パラメトリックモデルが正確な結果を提供するためには、既知のデータを使用して訓練することがしばしば必要である。したがって、本発明の第2の態様は、デジタル画像内でリンパ芽球細胞と骨髓芽球細胞とを識別するように構成されるパラメトリックモデル分類器を生成するコンピュータ実装方法を提供し、コンピュータ実装方法は、ラベル付けされた訓練データの複数の対を受信することであって、ラベル付けされた訓練データの各対が、急性骨髄性白血病または急性リンパ性白血病のいずれかと診断された患者からの芽球細胞のデジタル画像を含む入力データと、患者が急性骨髄性白血病を有するかまたは急性リンパ性白血病を有するかの表示を含む出力データとを含む、ラベル付けされた訓練データの複数の対を受信することと、訓練データを使用してパラメトリックモデル分類器を訓練することとを含む。本発明の第1の態様に関して前述した任意の特徴は、適合する場合、本発明の第2の態様にも等しく良好に適用される。誤解を避けるために、本発明の第2の態様では、パラメトリックモデル分類器は機械学習ベースの分類器であり得ることを強調する。好ましい事例では、分類器は、深層ニューラルネットワークなどの畳み込みニューラルネットワークに基づく。適切なニューラルネットワーク分類器の一例は、残差ニューラルネットワーク分類器（ここで、「ResNet」）である。適切なResNetの例は、ResNet34、ResNet50、およびResNet100を含み、数は、残差ニューラルネットワークに存在する層の数を表す。畳み込みニューラルネットワークは、Adamオプティマイザ⁸を使用して訓練され得る。畳み込みニューラルネットワークは、Smith⁹に記載されているように、学習レートスケジューリングのための1サイクルポリシーを使用して訓練され得る。畳み込みニューラルネットワークの訓練に使用され得るフレームワークは、fastai¹⁰であり、Paszkeら¹¹のライブラリを使用し得る。代わりに平坦な学習率およびコサインアニーリングに依存する異なる学習戦略も使用することもできる。畳み込みニューラルネットワークではなく、視覚変換器またはカプセルなどの実験モデルも使用することができる。

【0025】

患者が急性骨髄性白血病を有するかまたは急性リンパ性白血病を有するかの表示は、数値を含み得る。具体的には、患者が急性骨髄性白血病を有する場合、数値は1であってもよく、そうでない場合、0であってもよい。逆に、患者が急性リンパ性白血病を有する場合、数値は1であってもよく、そうでなければ0であってもよい。訓練プロセスに関するより詳細な情報は、本出願の後半の「実験結果」セクションに記載されている。

【0026】

本発明の第1の態様のコンピュータ実装方法では、パラメトリックモデル分類器は、本

10

20

30

40

50

発明の第２の態様のコンピュータ実装方法を使用して訓練され得る。

【００２７】

本発明の第３の態様は、急性骨髄性白血病または急性リンパ性白血病の仮診断をもたらすコンピュータ実装方法を提供し、コンピュータ実装方法は、本発明の第１の態様のコンピュータ実装方法を実行することと、パラメトリックモデル分類器の出力またはパラメトリックモデル分類器の出力に基づいて計算される患者レベルスコアに基づいて、デジタル画像にその芽球細胞が示されている患者が急性骨髄性白血病に罹患しているか、急性骨髄性白血病に罹患しているか、またはいずれにも罹患していないかを判断することを含む。前述のように、本発明の第１の態様または本発明の第２の態様に関して記載されたすべての任意の特徴は、本発明の第３の態様のコンピュータ実装発明に等しく良好に適用される。さらに、判断の結果に基づいて、本発明の第３の態様のコンピュータ実装方法は、コンピューティングシステムの表示デバイスに判断の結果を表示させるように構成された命令を生成することをさらに含み得る。

10

【００２８】

本発明の第１～第３の態様は、コンピュータ実装方法に関する。本発明の対応する第４から第６の態様は、プログラムがコンピュータまたは他のコンピューティングデバイスによって実行されるときに本発明の第１から第３の態様のそれぞれのコンピュータ実装方法をコンピュータに実行させるコンピュータプログラム製品を提供する。本発明の第７から第９の態様は、それぞれ、本発明の第４から第６の態様のコンピュータプログラム製品を格納したコンピュータ可読データキャリアを提供する。

20

【００２９】

上記で説明したように、本発明の目的は、急性骨髄性白血病および／または急性リンパ性白血病の診断において臨床医を支援する臨床判断支援システムを提供することである。したがって、本発明の第１０の態様は、プロセッサを有するコンピューティングデバイスを備える臨床判断支援システムを提供し、プロセッサは、本発明の第１から第３の態様のいずれか１つのコンピュータ実装方法を実行するように構成される。

【００３０】

本発明の特に好ましい第１１の態様は、リンパ芽球細胞と骨髄芽球細胞とを識別するコンピュータ実装方法を提供し、コンピュータ実装方法は、１つまたは複数の芽球細胞を含むデジタル画像を受信することと、デジタル画像に画像解析を適用することであって、画像解析のアルゴリズムが、デジタル画像において１つまたは複数の芽球細胞を検出し、１つまたは複数の芽球細胞のそれぞれの周りに境界ボックスを生成し、複数の画像ファイルを生成し、各画像ファイルが、１つまたは複数の芽球細胞のうちの１つの芽球細胞のデジタル画像を含み、各ファイル内の画像の境界がそれぞれの境界ボックスに対応する、ように構成される、画像解析を適用することと、生成された画像ファイルのそれぞれに深層ニューラルネットワーク分類器を適用することであって、各芽球細胞がリンパ芽球細胞であるかまたは骨髄芽球細胞であるかを示す出力を生成するように深層ニューラルネットワーク分類器が構成され、出力が範囲〔０，１〕内の数値 x を含み、値 x が１に等しい場合、芽球細胞が１００％の信頼度でリンパ芽球細胞として同定され、値 x が０に等しい場合、芽球細胞が１００％の信頼度で骨髄芽球細胞として同定され、または値 x が１に等しい場合、芽球細胞が１００％の信頼度で骨髄性芽球細胞として同定され、値 x が０に等しい場合、芽球細胞が１００％の信頼度でリンパ性芽球細胞として同定される、深層ニューラルネットワーク分類器を適用することと、デジタル画像内のすべての芽球細胞に関してそれぞれの出力値 x に基づいて患者レベルスコアを計算することであって、患者レベルスコアが、平均値、中央値、 x の最大値、および／または x の最小値を含む、患者レベルスコアを計算することを含む。本発明の第１～第１０の態様に関して前述した任意の特徴は、技術的に明らかに互換性がない場合、または文脈が明らかにそうでないことを示す場合を除いて、本発明の第１１の態様に等しく良好に適用される。

30

40

【００３１】

場合によっては、本発明の第１１の態様の深層ニューラルネットワーク分類器は、ラベ

50

ル付けされた訓練データの複数の対を受信することであって、ラベル付けされた訓練データの各対が、急性骨髄性白血病または急性リンパ性白血病のいずれかと診断された患者からの芽球細胞のデジタル画像を含む入力データと、患者が急性骨髄性白血病を有するかまたは急性リンパ性白血病を有するかの表示を含む出力データであって、出力が値0または1をとる際の数値xを含む出力データとを含み、値xが1に等しい場合、芽球細胞が100%の信頼度でリンパ芽球細胞として同定され、値xが0に等しい場合、芽球細胞が100%の信頼度で骨髄芽球細胞として同定され、または値xが0に等しい場合、芽球細胞が100%の信頼度でリンパ芽球細胞として同定され、値xが1に等しい場合、芽球細胞が100%の信頼度で骨髄芽球細胞として同定される、ラベル付けされた訓練データの複数の対を受信することと、訓練データを使用して前記深層ニューラルネットワーク分類器を訓練することを含むコンピュータ実装方法を使用して生成される。

10

【0032】

本発明の第12の態様は、本発明の第11の態様のコンピュータ実装方法を実行することによって急性骨髄性白血病または急性リンパ性白血病の仮診断をもたらすように構成されるプロセッサを有するコンピューティングデバイスを備える臨床判断支援システムを提供し、プロセッサは、深層ニューラルネットワーク分類器の出力に基づいて計算される患者レベルスコアに基づいて、その芽球細胞がデジタル画像に示されている患者が急性骨髄性白血病に罹患しているか、急性リンパ性白血病に罹患しているか、またはいずれの白血病にも罹患していないかを判断し、判断の結果に基づいて、コンピューティングシステムの表示に判断の結果を表示させるように構成される命令を生成するようにさらに構成される。

20

【図面の簡単な説明】

【0033】

ここで、本発明の実施形態を、添付の図面を参照して説明する。

【0034】

【図1】本発明のいくつかの態様に係るコンピュータ実装方法を実施するために使用され得るシステムを示す。

【図2A】図1に示される撮像装置によって得られ得る芽球細胞を含む生画像を示す。

【図2B】図1に示される撮像装置によって得られ得る芽球細胞を含む生画像を示す。

【図3】高レベルの芽球細胞の分類方法を示すフローチャートである。

30

【図4】芽球細胞分類の出力に基づいてディスプレイ上に生成され得る図の一例である。

【発明を実施するための形態】

【0035】

ここで、本発明の態様および実施形態を、添付の図を参照して説明する。さらなる態様および実施形態は、当業者には明らかであろう。本明細書で言及される全ての文書は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0036】

図1は、本発明の様々な態様に係るコンピュータ実装方法の実行または実行を可能にするための様々な構成要素を含むシステム100を示す。システム100は、スライド調製装置200と、撮像装置300と、臨床判断支援システム400とを含む。スライド調製装置200は、好ましくは、1つまたは複数の芽球細胞を含むスライドを調製するように構成される。本出願において先に論じられたように、スライド調製は、国際公開第2012/030313号パンフレット、米国特許出願公開第2009/0269799号明細書、米国特許出願公開第2010/284602号明細書、米国特許出願公開第2011/014645号明細書および米国特許出願公開第2016/209320号明細書に記載された方法を使用してもよく、これらのそれぞれの全体が参照により本明細書に組み込まれる。スライド調製は本出願の範囲外であり、これ以上詳細には論じない。スライドが調製されると、スライドは、例えば顕微鏡およびカメラ（図示せず）を含み得る撮像装置300を使用して撮像される。スライド調製装置200が上記の参考文献のようにスライドを調製する場合、単層が形成され、これにより、個々の細胞（赤血球、白血球、血小板

40

50

、および極めて重要な芽球細胞を含む)を可視化して計数することができる。そして、臨床判断支援システム400は、撮像装置300から芽球細胞を含む画像を受信する。受信され得る画像の種類が図2Aおよび図2Bに示される。次いで、臨床判断支援システム400を使用して、画像中の芽球細胞を同定および分類する。図1に示す臨床判断支援システムの例は、撮像装置インタフェースモジュール402と、プロセッサ404と、メモリ406と、ディスプレイ408とを含む。いくつかの代替構成では、ディスプレイ408は外部構成要素であってもよいことに留意すべきである。それらの場合、臨床判断支援装置400のプロセッサ404は、表示モジュールインタフェースモジュール(図示せず)をさらに含み得る。臨床判断支援システム400のプロセッサ404は、芽球細胞同定モジュール410、芽球細胞分類モジュール412、およびグラフィカルユーザインタフェース(GUI)生成モジュール414を含み得る。本明細書では、「モジュール」は、例えばソフトウェアモジュール(すなわち、コンピュータ可読コード)の形態で実装される物理モジュールまたは機能モジュールの形態であってもよい。メモリ406は、芽球細胞分類モジュール412によって芽球細胞を含む画像に適用され得るパラメトリックモデル416を含み得る。メモリは、バッファ418をさらに備え得る。

10

【0037】

ここで、芽球細胞を同定および分類し、様々な画像をディスプレイ408に表示させるための命令を生成するための臨床判断支援装置400の動作を説明する。図3は、コンピュータ実装方法の高レベルステップを示すフローチャートである。

20

【0038】

最初のステップS30において、芽球細胞を含む画像が、その撮像装置インタフェースモジュール402を介して臨床判断支援システム400において撮像装置300から受信される。次いで、ステップS32において、芽球細胞同定モジュール410によって画像内で芽球細胞が同定される。このプロセスの出力は、例えば、それぞれが画像からの単一の芽球細胞の画像を含むいくつかの画像ファイル(バッファ418に一時的に、またはより永続的にメモリ406に記憶され得る)であり得る。あるいは、複数の画像ファイルを生成するのではなく、芽球細胞同定モジュール410は、画像内の芽球細胞を同定し、それぞれが単一の芽球細胞を含む領域の境界を定義し得る。芽球細胞同定モジュール410の出力は、ピクセル配列のリストの形態であってもよく、各ピクセル配列は、単一の芽球細胞を含む画像の領域に対応する。このリストはまた、バッファ418に、またはより永続的にメモリ406に記憶されてもよい。ステップS34では、芽球細胞がリンパ芽球細胞であるか骨髄芽球細胞であるかを判断するために、芽球細胞分類モジュール412によって各画像ファイル(または芽球細胞を含む画像の領域)にパラメトリックモデル416が適用される。前述のように、芽球細胞分類モジュール412の出力は、各芽球細胞について、好ましくは0~1の数であり、この数は、問題の芽球細胞が骨髄芽球細胞またはリンパ芽球細胞のいずれかである確率または信頼度レベルを表す。あるいは、モデルは、2つの確率、すなわち、芽球細胞がリンパ芽球細胞であるという確率および芽球細胞が骨髄芽球細胞であるという確率を返し得る。これらの確率は1に加算されるべきである(または100%、または同等)。次いで、パラメトリックモデル416を使用して複数の確率が計算されると、芽球細胞分類モジュール412によって、様々な異なるステップが行われ得る。図3では、これらはフローチャートの異なる分岐として表されているが、これは、本発明の様々な態様によるコンピュータ実装方法が異なる分岐上のステップのうちの2つ以上を含むことができないことを意味すると理解されるべきではないことを強調しなければならない。ステップS36において、患者スコアが算出され、メモリ406に記憶される(例えば、バッファ418内)。本明細書において、患者レベルスコアは、(単一の)芽球細胞の画像のそれぞれについて計算された確率値を表す統計パラメータである。前述のように、患者レベルスコアは様々な形態をとり得る。ステップS38において、GUI生成モジュール414は、芽球細胞分類モジュール412の出力に基づいて命令を生成するように構成されてもよく、命令は、ディスプレイ408によって受信されると、ディスプレイに臨床判断支援システム400のユーザに結果を提示させる。例えば、ディスプ

30

40

50

レイ 408 は、図 4 に示すように、リンパ芽球細胞である可能性が最も高い 18 個の細胞と、骨髄芽球細胞である可能性が最も高い 20 個の細胞とを含むギャラリーを表示し得る。もちろん、ディスプレイは、このようなギャラリーの形態である必要はなく、これは単なる 1 つの選択肢である。場合によっては、患者レベルスコアおよび各芽球細胞の個々の確率も表示され得る。

【0039】

図示されていないいくつかの例では、本方法は、例えば患者レベルスコアに基づいて、後続のスクリーニングステップのための適切な CD マーカーを判断するステップをさらに含み得る。

【0040】

実験結果

本発明のコンピュータ実装方法を説明したので、本発明の有効性を実証するいくつかの実験データをここで提示する。2 つの実験を、本明細書では T o u l o u s e データセットおよび B o s t o n データセットと呼ばれる異なるデータセットに対して行った。

【0041】

以下から、本発明の様々な態様によるコンピュータ実装方法は、骨髄芽球細胞とリンパ芽球細胞との識別において非常に信頼度が高いことが理解され得る。

【0042】

A. トールースデータセット

この実験では、119 人の患者の血液塗抹標本からの画像を使用し、そのうち 52 人が急性骨髄性白血病を有し、67 人が急性リンパ性白血病（51 ALL-B、16 ALL-T）を有していた。血液スメアの画像を C e l l a V i s i o n 装置で高解像度で取得した。

【0043】

16 枚のスライドを検証セットとしてランダムにサンプリングし、残りを使用してニューラルネットワーク、この場合は R e s N e t 50 ネットワークを訓練した。

【0044】

検証セットでは、細胞あたり 83.91% の AUC（受信者操作プロットにおける曲線下面積）が達成された。結果を集約した後、すなわち患者レベルスコアを生成することによって、AUC は 95.31% に増加した。

【0045】

同じモデルを、より低い芽球数を有する AML / ALL 症例からの 125 枚のスライドを含む同じ病院からの追加のデータセットで試験した。このデータセットで、同じモデルは 0.89963 の AUC を達成した。

【0046】

B. ボストンデータセット

この実験では、39 枚のスライドを AML または ALL 患者から得た。スライドを、本出願において先に説明した方法を使用して印刷し、画像化した。画像は、高解像度カメラを使用して 20 倍の倍率で得た。39 枚のスライドのうち、21 枚は AML 患者由来であり、18 枚は ALL 患者由来であった。ニューラルネットワーク（R e s N e t 50 ネットワーク）を 29 枚のスライドで訓練し、10 枚のスライド（5 枚の AML および 5 枚の ALL）を検証セットとして保持した。どのスライドを検証セットに選択したかに応じて、AUC は 79.51% ~ 91.55% であった。

【0047】

C. 代替訓練・評価手順

データセットは、完全なデータセットから細胞をランダムに選択するのではなく、完全なスライドを除外することによって訓練および検証セットに分割される。

【0048】

全データセットについてスライドごとの性能を完全に試験するために、1 つのスライドを除外し、他のすべてについてモデルを訓練したスライドごとの交差検証を行った。除外

10

20

30

40

50

したスライドについて性能を評価した。これを全てのスライドについて繰り返した。

【0049】

5つのモデルのアンサンブル（これもResNet34を使用）を使用した。アンサンブルは、個々のモデルからのランダムな誤りが訂正されるので、より良い性能をもたらす。全データセットについて、86.09%の総AUCが達成された。

【0050】

出願に関する一般的な記述

以上の説明、または以下の特許請求の範囲、あるいは添付の図面に開示され、具体的な形態で表現されるか、または開示された機能を実行するための手段または開示された結果を得るための方法もしくはプロセスに関して表現された特徴は、必要に応じて、個別に、またはこのような特徴の任意の組合せにおいて、本発明を多様な形態で実現するために利用され得る。

10

【0051】

本発明は前述した例示的な実施形態と併せて説明されてきたが、本開示が与えられると、多くの同等の修正および変形は当業者にとって明らかであろう。したがって、前述した本発明の例示的な実施形態は、例示的なものであり、限定的ではないとみなされる。本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、記載された実施形態に対する様々な変更が行われてもよい。

【0052】

誤解を避けるために、本明細書に提供されるあらゆる理論的説明は、読者の理解を向上させる目的で提供されている。本発明者らは、これらの理論的説明のいずれによっても拘束されることを望まない。

20

【0053】

本明細書で使用されるいかなる項目の見出しも、構成上の目的のみのためであり、記載される主題を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0054】

以下の特許請求の範囲を含む本明細書全体を通して、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、「備える (comprise)」および「含む (include)」という語、ならびに「備える (comprises)」、「含む (comprising)」、および「含んでいる (including)」などの変形形態は、記載された整数もしくはステップまたは整数もしくはステップ群を包含するが、任意の他の整数もしくはステップまたは整数もしくはステップ群を排除することを意味しない理解される。

30

【0055】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「1つの (a)」、「1つの (an)」および「その (the)」は、文脈が明らかにそうでないことを示さない限り、複数の指示対象を含むことに留意しなければならない。範囲は、本明細書では、「約」1つの特定の値から、および／または「約」別の特定の値までとして表現されることがある。このような範囲が表現される場合、別の実施形態は、1つの特定の値から、および／または他の特定の値までを含む。同様に、先行詞「約」の使用によって、値が近似値として表される場合、特定の値が別の実施形態を形成することが理解されるであろう。数値に関する「約」という用語は任意であり、例えば+/-10%を意味する。

40

【0056】

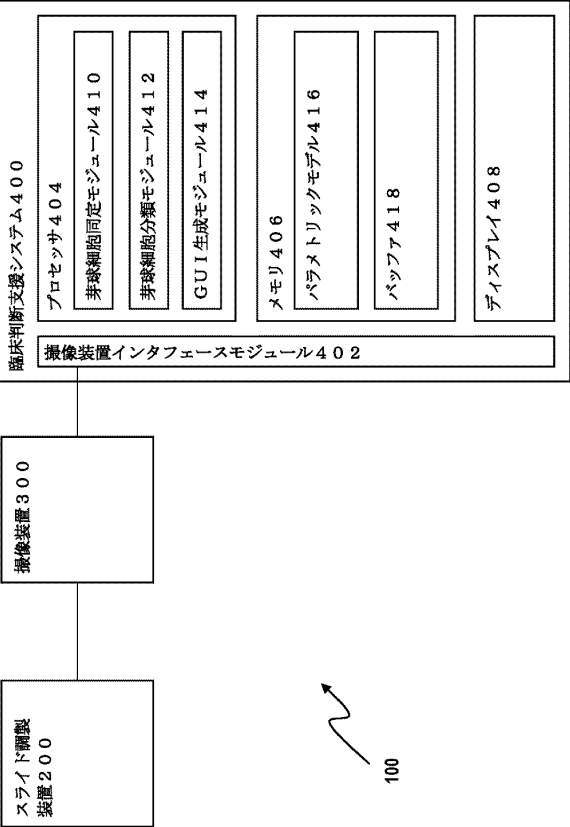
¹He, Kaiming; Zhang, Xiangyu; Ren, Shaoqing; Sun, Jian (2015-12-10). 'Deep Residual Learning for Image Recognition'. arXiv:1512.03385

²He, Kaiming; Zhang, Xiangyu; Ren, Shaoqing; Sun, Jian (2016). 'Deep Residual Learning for Image Recognition'. Proc. Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), IEEE.

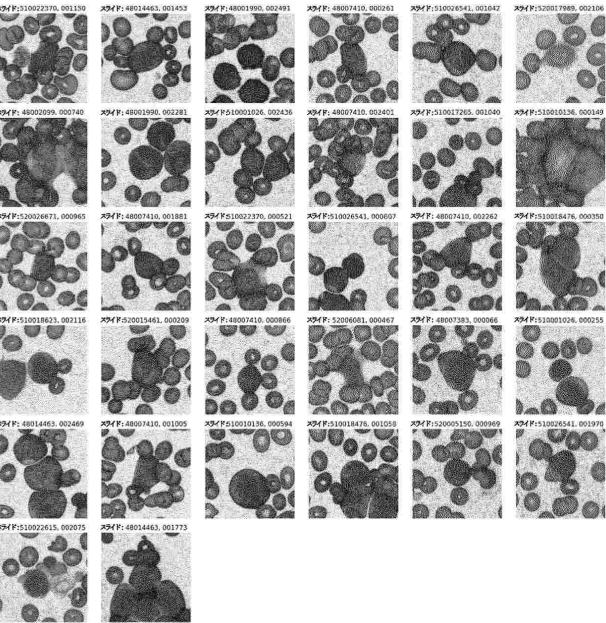
50

- ³Krizhevsky, Alex, Ilya Sutskever, and Geoffrey E. Hinton. ' 'Imagenet classification with deep convolutional neural networks. ' ' Advances in neural information processing systems 25 (2012) : 1097–1105.
- ⁴Szegedy et al. (2014) ' 'Going Deeper with Convolutions' ' arXiv:1409.4842
- ⁵Simonyan&Zisserman (2015) ' 'Very Deep Convolutoinal Networks for Large-Scale Image Recognition' ' arXiv:1409.1556 10
- ⁶Tan&Le (2019) ' 'EfficientNet:Rethinking Model Scaling for Convolutional Neural Networks' ' arXiv:1905.11946
- ⁷Maximilian Ilse, Jakub M. Tomczak, Max Welling (2018) ' 'Attention-based Deep Multiple Instance Learning' '. arXiv:1802.04712
- ⁸' 'Adam:A Method for Stochastic Optimization' ' by Kingma et al <https://arxiv.org/abs/1412.6980>
- ⁹' 'A disciplined approach to neural network 20
k hyper-parameters:Part1--learning rate, batch size, momentum, and weight decay' ' by Smith
<https://arxiv.org/abs/1803.09820>
- ¹⁰' 'fastai:A Layered API for Deep Learning' ' by Jeremy Howard, Sylvain Gugger <https://arxiv.org/abs/2002.04688>
- ¹¹' 'PyTorch:An Imperative Style, High-Perfo
rmance Deep Learning Library' ' by Paszke et al, <https://arxiv.org/abs/1912.01703> 30

【図面】
【図 1】



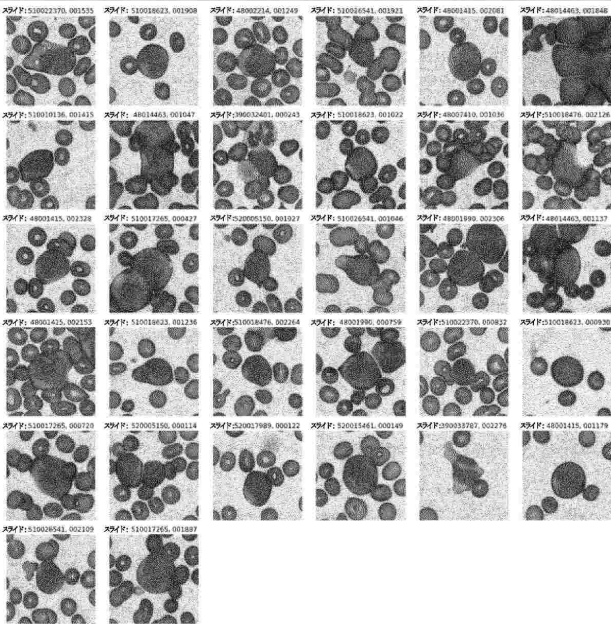
【図 2 A】



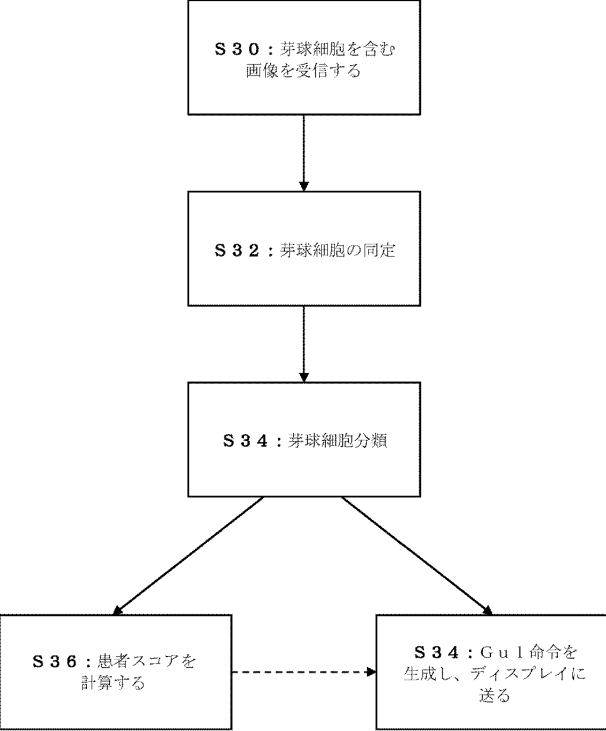
10

20

【図 2 B】



【図 3】



30

40

50

【 図 4 】

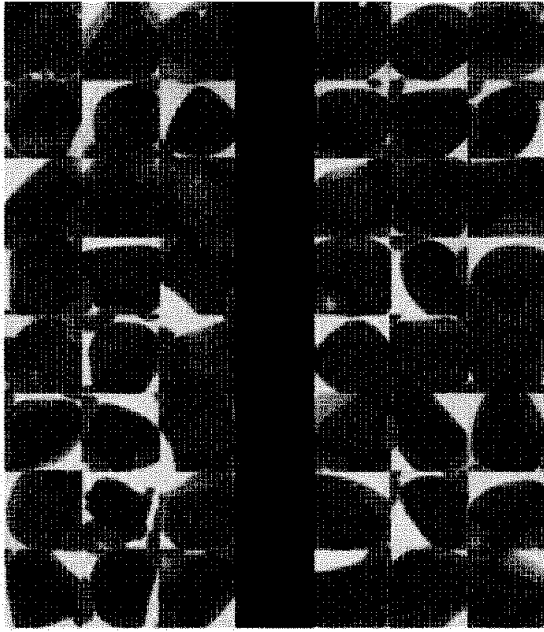


Fig. 4

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G06V10/25 G06V10/20 G06V10/82 G16H50/20 G16H30/40 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G06V G06T G16H		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BOLDÚ LAURA ET AL: "A deep learning model (ALNet) for the diagnosis of acute leukaemia lineage using peripheral blood cell images", COMPUTER METHODS AND PROGRAMS IN BIOMEDICINE., vol. 202, 12 February 2021 (2021-02-12), page 105999, XP055925563, NL ISSN: 0169-2607, DOI: 10.1016/j.cmpb.2021.105999	1, 3-6
A	the whole document ----- -/--	2
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 6 March 2023		Date of mailing of the international search report 16/03/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hermes, Lothar

1

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/087779

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ZHOU MIN ET AL: "Development and Evaluation of a Leukemia Diagnosis System Using Deep Learning in Real Clinical Scenarios", FRONTIERS IN PEDIATRICS, vol. 9, 24 June 2021 (2021-06-24), page 693676.1, XP055925524, CH ISSN: 2296-2360, DOI: 10.3389/fped.2021.693676	1, 3-6
A	abstract figures 1,3 page 6	2
Y	CHEN DECHANG ET AL: "An asymptotic analysis of some expert fusion methods", PATTERN RECOGNITION LETTERS., vol. 22, no. 8, June 2001 (2001-06), pages 901-904, XP093028977, NL ISSN: 0167-8655, DOI: 10.1016/S0167-8655(01)00031-9 page 1	1, 3-6
A	ROLLINS-RAVAL MARIAN A. ET AL: "Experience with CellaVision DM96 for peripheral blood differentials in a large multi-center academic hospital system", JOURNAL OF PATHOLOGY INFORMATICS, vol. 3, no. 1, 25 August 2012 (2012-08-25), page 29, XP093028936, IN ISSN: 2153-3539, DOI: 10.4103/2153-3539.100154 page 2	1-6
A	Karen Simonyan ET AL: "Very Deep Convolutional Networks for Large-Scale Image Recognition", , 4 September 2014 (2014-09-04), XP055270857, Retrieved from the Internet: URL:http://arxiv.org/pdf/1409.1556v6.pdf [retrieved on 2016-05-06] table 1	1-6
	----- -/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 3

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/087779

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NIKITAEV V G ET AL: "The blood smear image processing for the acute leukemia diagnostics", INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGY AND BIOMEDICAL ENGINEERING, vol. 10, 2016, pages 109-114, XP055925451, ISSN: 1998-4510 figures 1,2,4B,6 section III.A -----	1-6
A	KAIMING HE ET AL: "Deep Residual Learning for Image Recognition", 2016 IEEE CONFERENCE ON COMPUTER VISION AND PATTERN RECOGNITION (CVPR), June 2016 (2016-06), pages 770-778, XP055536240, DOI: 10.1109/CVPR.2016.90 ISBN: 978-1-4673-8851-1 cited in the application table 1 -----	1-6

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

スイス連邦、6 3 4 3 ロートクロイツ、フォルレンシュトラッセ 2、ケア・オブ ロッシュ デ
ィアグノスティクス インターナツィオナル アクチェン ゲゼルシャフト

(72)発明者 ダビッドソン、シモン ジョン

スイス連邦、6 3 4 3 ロートクロイツ、フォルレンシュトラッセ 2、ケア・オブ ロッシュ デ
ィアグノスティクス インターナツィオナル アクチェン ゲゼルシャフト

(72)発明者 デジアン、エミリー

スイス連邦、6 3 4 3 ロートクロイツ、フォルレンシュトラッセ 2、ケア・オブ ロッシュ デ
ィアグノスティクス インターナツィオナル アクチェン ゲゼルシャフト

(72)発明者 ギルデンプラット、ヤコブ

イスラエル国、ラーナナ、インダストリアル エリア、ハティダール ストリート 16、ケア・オ
ブ サギブテック リミテッド

(72)発明者 サギーブ、ヘン

イスラエル国、ラーナナ、インダストリアル エリア、ハティダール ストリート 16、ケア・オ
ブ サギブテック リミテッド

(72)発明者 ヴァロットン、パスカル

スイス連邦、6 3 4 3 ロートクロイツ、フォルレンシュトラッセ 2、ケア・オブ ロッシュ デ
ィアグノスティクス インターナツィオナル アクチェン ゲゼルシャフト

F ターム (参考) 2G045 AA03 AA26 CA23 FA16 GC10 GC12 JA03

5L096 AA02 AA06 BA06 BA13 DA02 FA32 GA30 HA11 KA04 KA15