



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 497**

51 Int. Cl.:
G06T 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06758869 .9**

96 Fecha de presentación : **28.04.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1875436**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2008**

54 Título: **Evaluación de características de la imagen de una estructura anatómica en imágenes de tomografía de coherencia óptica.**

30 Prioridad: **28.04.2005 US 676362 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2010

73 Titular/es:
THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION
55 Fruit Street
Boston, Massachusetts 02114, US

72 Inventor/es: **Tearney, Guillermo, J.;**
Bouma, Brett, Eugene y
Evans, John, A.

74 Agente: **Roeb Díaz-Álvarez, María**

ES 2 337 497 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

Evaluación de características de la imagen de una estructura anatómica en imágenes de tomografía de coherencia óptica.

La presente invención se refiere a sistemas, procedimientos y disposiciones de software para evaluar información asociada con una estructura anatómica evaluando información de variación de coherencia óptica mediante una técnica de variación de coherencia óptica y, por ejemplo, para interpretar imágenes microscópicas obtenidas de sujetos vivos.

Antecedentes

Se han descrito y desarrollado diversas técnicas de biopsia óptica diferentes para un diagnóstico no invasivo de enfermedades en pacientes humanos vivos. Aunque estos dispositivos convencionales pueden proporcionar información que está relacionada con la enfermedad, hay diferencias entre los procedimientos de la técnica y los estándares médicos de tratamiento para el diagnóstico.

Los patólogos generalmente hacen un diagnóstico de tejidos en base a la visualización microscópica de muestras con tinción de hematoxilina-eosina (H&E) y una interpretación morfológica de las mismas. Los patólogos pueden usar sistemas o técnicas de puntuación, en las que se observan y forman diversas características para presentar un diagnóstico. Estos sistemas o técnicas de puntuación se pueden estandarizar y proporcionar una base cuantitativa o semi-cuantitativa para un diagnóstico. Ejemplos de tales sistemas y técnicas de puntuación incluyen la clasificación de Gleason para el adenocarcinoma de próstata, los criterios de Haggitt para displasia en caso de esófago de Barrett, el sistema de puntuación para aloinjertos renales de Banif y el sistema de puntuación de Nash para enfermedades del hígado graso de origen no alcohólico. Existen otros sistemas y técnicas de puntuación para tales diagnósticos.

Preferiblemente, se puede establecer una relación única entre la información de biopsia óptica y las técnicas y sistemas de puntuación para la base del estándar de tratamiento. A su vez, se pueden usar los mismos criterios usados generalmente para presentar el diagnóstico para el estándar de tratamiento, de forma modificada, en la información de diagnóstico de biopsia óptica. A su vez, se puede implementar un sistema o técnica de puntuación modificados en base a las características identificadas en las imágenes de biopsia óptica para realizar un diagnóstico del tejido de forma consecuente con el estándar histopatológico de tratamiento.

A continuación se proporcionan ejemplos de situaciones del tubo digestivo alto que pueden guardar relación con el esófago de Barrett, en las que las imágenes de biopsia óptica se pueden usar para presentar un diagnóstico.

Diagnóstico de metaplasia especializada en la unión gastroesofágica

La incidencia del reflujo gastroesofágico (GERD) está aumentando y es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de metaplasia intestinal esofágica especializada (SIM), comúnmente conocida como esófago de Barrett (BE), como se describe en R.J. Loffeld y col. "Rising incidence of reflux oesophagitis in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy" *Digestión*, 2003, pág. 141-4. Se ha estimado que la prevalencia de la SIM es tan elevada como del 10-15% en pacientes con GERD crónico, como se analiza en C. Winters, Jr. y col., "Barrett's esophagus. A prevalent occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*", 1987, Vol. 92(1), pág. 118-24. Para un paciente con síntomas graves y recurrentes de GERD, el cociente de posibilidades ajustado para el desarrollo de un adenocarcinoma durante un periodo de 20 años es del 7,7 y el 43,5, respectivamente, como se describe en J. Lagergren y col., "Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma, *N Engl J Med*, 1999, Vol. 340(11), pág. 825-31. Además, la incidencia de adenocarcinoma esofágico y cáncer del estómago proximal (cardias gástrico) ha aumentado rápidamente en los últimos 30 años, como se analiza en W.J. Blot y col., "Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia", *Jama*, 1991, Vol. 265(10), pág. 1287-9; P. Bytzer y col., "Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus; a population-based study", *Am J Gastroenterol*, 1999, Vol. 94(1), pág. 86-91; y S.S. Devesa y col., "Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States", *Cáncer*, 1998, Vol. 83(10), pág. 2049-53.

Debido al reconocimiento del GERD como posiblemente un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer esofágico, se puede recomendar un reconocimiento sistemático mediante endoscopia superior, por ejemplo, a pacientes varones blancos mayores de 50 años que hayan presentado síntomas crónicos de GERD durante más de 5 años, como se analiza en S.J. Spechler, "Screening and surveillance for complications related to gastroesophageal reflux disease", *Am J Med*, 2001, Vol. 111 Suppl 8A, pág. 1308-1368. Como resultado de la creciente prevalencia del GERD y el reconocimiento por parte del colectivo médico de la SIM como un factor de riesgo para el cáncer esofágico, es probable que el uso de la endoscopia como estrategia de reconocimiento sistemático para la SIM aumente en un futuro cercano. Tal aumento puede suponer costes significativos para el sistema sanitario y para el paciente individual. Otros procedimientos de reconocimiento sistemático que podrían abarcar más áreas que la biopsia convencional pueden reducir el riesgo y los inconvenientes de múltiples procedimientos endoscópicos. Además, determinados procedimientos que no usan endoscopia se pueden realizar potencialmente con menores costes, aliviano parcialmente la carga económica de una detección sistemática completa para el sistema sanitario.

Identificación de displasia en pacientes con esófago de Barrett

Cuando se diagnostica el BE, es recomendable un examen endoscópico periódico para detectar una HGD. Estas recomendaciones pueden proceder de observaciones que apuntan la alta incidencia (el 25% en 46 meses) de adenocarcinoma en pacientes con HGD, como se describe en P. Sharma y col., "A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop", *Gastroenterology* 2004, Vol. 127(1), pág. 310-30. Las directrices actuales para la vigilancia de la HGD incluyen biopsias de cuatro cuadrantes cada dos centímetros a lo largo de la longitud axial del segmento de Barrett, como se analiza en D.S. Levine y col., "An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus", *Gastroenterology*, 1993, Vol. 105(1), pág. 40-50. La precisión de la endoscopia de vigilancia, sin embargo, puede estar limitada por un error de muestreo, como se analiza en G.S. Dulai, "Surveying the case for surveillance", *Gastroenterology*, 2002, Vol. 122(3), pág. 820-823; G.W. Falk y col., "Surveillance of patients with Barrett's esophagus for dysplasia and cáncer with balloon cytology", *Gastroenterology*, 1997, Vol. 112(6), pág. 1787-1797; y J.M. Streitz y col., "Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. Does it help?" *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1993, Vol. 105, pág. 383-388. Se analizan estrategias óptimas para el BE, pero muchos análisis rentables se centran en la frecuencia y los costes de la endoscopia como factores determinantes clave, como se describe en J.W. van Sandick y col., "Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma", *Gut*, 1998, Vol. 43(2), pág. 216-22; J.M. Inadomi y col., "Screening and surveillance for-Barrett esophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis", *Ann Intern Med*, 2003, Vol. 138(3), pág. 176-86; D. Provenzale y col., "Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cáncer risk", *Am J Gastroenterol*, 1999, Vol. 94(8), pág. 2043-53; y A. Sonnenberg y col., "Medical decision analysis of endoscopic surveillance of Barrett's oesophagus to prevent oesophageal adenocarcinoma", *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, Vol. 16(1), pág. 41-50.

Debido a la creciente prevalencia del GERD y el reconocimiento por parte del colectivo médico del BE como un factor de riesgo para el cáncer esofágico, el uso de la endoscopia como estrategia de reconocimiento sistemático y vigilancia para el BE aumentará en un futuro cercano. Tal aumento puede suponer costes significativos para el sistema sanitario y para el paciente individual. Estrategias de vigilancia de potencial bajo coste pueden incluir tecnologías endoscópicas tales como formación de imágenes de banda estrecha, cromoendoscopia o endoscopia de fluorescencia. Las modalidades de formación de imágenes no endoscópicas también pueden tener un papel en el control del BE. Procedimientos para dirigir las biopsias a regiones del esófago que contienen tejido displásico podrían mejorar la eficacia y eficiencia de la vigilancia en pacientes con BE, aumentando los intervalos de vigilancia, permitiendo el uso de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas en las etapas iniciales de progresión de la enfermedad o evitando procedimientos de intervenciones innecesarios.

A continuación se proporciona un ejemplo de una de tales técnicas de biopsia que se pueden utilizar para obtener información de pacientes humanos vivos.

Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una modalidad óptica de formación de imágenes que puede usar, por ejemplo, luz del infrarrojo cercano para producir imágenes transversales de la mucosa gastrointestinal. Las imágenes se pueden construir en base a la reflectividad de la luz en relación con las propiedades del sustrato que se está visualizando. Las técnicas de OCT se pueden usar para identificar estructuras a escala microscópica, incluyendo capas mucosas, la morfología de "fosita y glándula" y la estructura glandular, como se describe en S. Brand y col., "Optical coherence tomography in the gastrointestinal tract", *Endoscopy*, 2000, Vol. 32(10), pág. 796-803. Por ejemplo, las técnicas de OCT pueden distinguir una SIM de una mucosa de fondo escamosa sinusal, pero pueden identificar falsamente el cardias gástrico como una SIM, como se analiza en J.M. Poneros y col., "Diagnosis of specialized intestinal metaplasia by optical coherence tomography", *Gastroenterology*, 2001, Vol. 120(1), pág. 7-12.

Para que las técnicas de OCT sean, por ejemplo, un instrumento rentable y de sensibilidad fiable, la caracterización de la arquitectura epitelial de la zona de unión escamoso-columnar (SCJ) debe ser suficientemente fiable como para distinguir tejido precanceroso (SIM) de tejido benigno y para identificar una SIM en la SCJ. Son necesarios algoritmos y procedimientos para lograr distinguir una SIM del cardias en la SCJ y tejido displásico del no metaplásico en la zona de unión gastroesofágica.

A continuación se describe un ejemplo de los criterios y técnicas de Haggitt para diagnosticar y clasificar la displasia en SIM a partir de muestras con tinción de hematoxilina-eosina de biopsias esofágicas. Los criterios de Haggitt se pueden usar para ayudar a presentar un diagnóstico cualitativo o formular como un sistema de puntuación para un diagnóstico semicuantitativo o cuantitativo.

La displasia está caracterizada histológicamente por, por ejemplo, diversos grados y combinaciones de alteraciones citológicas y desorganización de la arquitectura (como se describe en R.C. Haggitt, "Barrett's esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma", *Human Pathology*, 1994, Vol. 25, pp. 982-93, y E. Montgomery y col., "Reproducibility of the diagnosis of dysplasia of Barrett esophagus: a reaffirmation", *Human Pathology*, 2001, Vol. 32, pág. 368-378) para un diagnóstico histológico de la displasia en la SIM esofágica. Un conjunto ejemplar de criterios que los patólogos pueden observar y usar para presentar un diagnóstico del grado de displasia es conocido como criterios de Haggitt. Estos criterios se pueden usar como parte de un sistema de puntuación o se pueden usar en un algoritmo cualitativo para un

diagnóstico más coherente del grado de displasia. A continuación se enumeran cada una de las cuatro características de Haggitt, como se describe en Montgomery y col., "Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation", Human Pathology. 2001, Vol. 32, pág. 368-378.

5 A) *Arquitectura glandular*

Las glándulas de la SIM displásica pueden haber proliferado, estar distorsionadas y tener un contorno irregular con pliegues de gemación, ramificados o lumbales. Hay más probabilidad de identificar glándulas cribiformes, dilatación quística y residuos necróticos en displasias graves.

10

B) *Maduración superficial en comparación con las glándulas subyacentes*

La SIM no displásica puede tener el mayor grado de maduración superficial, mientras que la HGD puede tener la mínima maduración superficial. Un alto grado de maduración superficial implica una proporción núcleo-citoplasma baja en la superficie, mientras que una un bajo grado de maduración superficial indica una proporción superficial núcleo-citoplasma alta.

15

3) *Alteración nuclear*

Las células de los epitelios displásicos generalmente tienen núcleos agrandados hiper cromáticos con membranas nucleares irregulares, cromatina (heterogénea) vesicular y una pérdida de la polaridad nuclear.

20

4) *Inflamación*

La inflamación es un factor de confusión en el diagnóstico de la displasia, puesto que puede dar lugar independientemente a una arquitectura glandular distorsionada y a alteraciones nucleares. Los casos en que las alteraciones nuclear y de la arquitectura pueden ser el resultado de una inflamación se denominan displasia indefinida (IND). El acuerdo entre observadores para este diagnóstico mediante histología es bajo ($k = 0,14$) (como se describe en Montgomery y col., "Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation", Human Pathology, 2001, Vol. 32, pág. 368-378) puesto que a menudo se reserva para los casos en los que los artefactos ocultan las características necesarias para presentar un diagnóstico definitivo o cuando hay presentes simultáneamente criterios múltiples de diferentes extremos del espectro de la enfermedad.

25

30

El documento PONEROS JOHN M: "Diagnosis of Barrett's esophagus using optical coherence tomography". GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY CLINICS OF NORTH AMERICA. JUL 2004, vol. 14, n° 3, Julio 2004 (2004-07), pág. 573-588, XP009071946 ISSN: 1052-5157, enseña el establecimiento de una primera puntuación de diagnóstico a partir de características de las imágenes que se encuentran en imágenes de tomografía OCT y una segunda puntuación de diagnóstico correspondiente a una muestra histopatológica. Las dos puntuaciones están relacionadas entre si para llegar a una decisión final sobre la fiabilidad de diagnóstico de la puntuación usada para evaluar las imágenes de OCT.

35

40

El documento ESCOBAR PF Y COL: "Diagnostic efficacy of optical coherence tomography in the management of preinvasive and invasive cáncer of uterine cervix and vulva", INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER: OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL GYNECOLOGICAL CANCER SOCIETY, 2004 MAY-JUN, vol. 14, n° 3, Mayo 2004 (2004-05), pages 470-474, XP002397750 ISSN: 1048-891X enseña la correlación entre micro-estructuras de imágenes de OCT e histopatología.

45

Objetos y Resumen de la invención

El objeto de la presente invención es superar las deficiencias e inconvenientes de los sistemas de la técnica anterior anteriormente descritos y proporcionar un sistema ejemplar y una disposición de software para interpretar las imágenes ópticas de biopsias para proporcionar diagnósticos comparables con los estándares de histopatología de tratamiento. La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

50

Está concebida para determinar una relación entre las características de las imágenes de las imágenes de biopsias óptica y las imágenes/datos utilizados en la práctica de la medicina y patología para proporcionar un diagnóstico. Por ejemplo, la resolución de las imágenes de OCT puede ser similar a la resolución obtenida por una vista microscópica a bajos aumentos. Por tanto, las características ejemplares de la arquitectura visualizadas mediante los sistemas y procedimientos de OCT se pueden comparar con las características observadas mediante la histopatología convencional. El contraste de las imágenes de OCT puede ser análogo o similar al de las tinciones histopatológicas de H&E porque la elevada dispersión, que se puede producir en regiones de alto contenido nuclear, puede ser similar o análoga a la tinción basófila de la hematoxilina. Además, el colágeno puede producir una elevada dispersión cuando se observa mediante sistemas y procedimientos de OCT, lo que se puede relacionar con la tinción eosinófila lineal de la lamina propia y la submucosa observada en histopatología. Estas características ejemplares de las técnicas, sistemas y procedimientos de OCT ayudan a la determinación de una analogía entre las estructuras arquitecturales observadas mediante esta técnica óptica de biopsia y mediante una vista a bajos aumentos típicamente observadas mediante los patólogos.

55

60

65

Según una realización ejemplar de la presente invención, cuando se establece una relación entre las imágenes de biopsia óptica y las imágenes de histopatología, se pueden modificar los procedimientos y criterios usados por los patólogos para interpretar muestras con tinción de H&E en base a la comparación entre los rasgos distintivos y características de las imágenes. Los sistemas y técnicas de puntuación basados en estos criterios y procedimientos se pueden modificar entonces y aplicar a las propias imágenes biopsia óptica. De este modo, se puede obtener un diagnóstico a partir de las imágenes de biopsia óptica que están relacionadas con los diagnósticos histopatológicos. Ventajas de estar realización ejemplar del sistema, procedimiento, disposición de software y técnica pueden incluir la capacidad de usar información anterior obtenida a partir de correlaciones histopatológicas entre morfología y resultado. Además, puesto que las correlaciones histopatológicas se han formado durante décadas, los criterios de biopsia óptica pueden ser igualmente fiables para predecir el resultado del paciente. Esto puede dar lugar un diagnóstico del tejido a partir de estos procedimientos no invasivos o mínimamente invasivos.

En una realización ejemplar de la presente invención, se proporcionan sistemas, disposiciones y procedimientos de software para evaluar una imagen, asociada con al menos una porción de una estructura anatómica. Por ejemplo, se puede recibir una primera información asociada con la al menos una porción de la segunda información de la estructura anatómica asociada con la al menos una porción de la estructura anatómica. Se puede generar una tercera información determinando una relación entre la primera información y la segunda información. Además, la imagen se puede evaluar usando criterios de puntuación patológicos predeterminados y la tercera información.

Según otra realización ejemplar de la presente invención, la primera información y/o la segunda información se pueden asociar con una luz enviada desde la porción de la estructura anatómica. La luz se puede reflejar de dicha porción y la luz puede ser fluorescente. Esta porción se puede proporcionar a un sujeto vivo y/o se puede situar en una muestra de microscopio. La muestra se puede teñir con al menos una de entre las tinciones de hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, de Papanicolaou, de Diff-Quik o del ácido periódico de Shiff.

En otra realización ejemplar más de la presente invención, la primera información y la segunda información se pueden proporcionar para aproximadamente la misma ubicación de tal porción de la estructura anatómica. La tercera información se puede obtener en base a las estructuras físicas y químicas asociadas con la primera información y la segunda información. Por ejemplo, los criterios de puntuación patológicos predeterminados pueden ser los criterios de Haggitt. La imagen se puede asociar con una luz enviada desde dicha porción de la estructura anatómica. La luz se puede reflejar de dicha porción y la luz puede ser fluorescente.

Según una realización ejemplar adicional de la presente invención, la primera información y/o la segunda información se pueden obtener mediante un sistema de tomografía de coherencia óptica, un sistema de microscopía confocal espectralmente codificado, un sistema de microscopía confocal de reflectancia y/o un sistema de formación de imágenes de dominio de frecuencias. Por ejemplo, la estructura anatómica puede estar bajo la piel. Además, la muestra se puede teñir con un anticuerpo.

Estos y otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes tras la lectura de la siguiente descripción de realizaciones de la invención, cuando se considera en conjunción con las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

Objetos, características y ventajas adicionales de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada considerada en conjunción con las figuras adjuntas que muestran realizaciones ilustrativas de la invención, en las que:

la fig. 1 es un diagrama de flujo de una realización ejemplar de un procedimiento para generar un sistema de puntuación para imágenes de biopsia óptica mediante la determinación de relaciones entre los datos de biopsia óptica y la histopatología según la presente invención;

la fig. 2 es un diagrama de flujo de otra realización ejemplar del procedimiento para generar el sistema de puntuación para las imágenes de biopsia óptica en base a relaciones predeterminadas entre la histopatología y los datos de biopsia óptica según la presente invención;

la fig. 3 es un diagrama de flujo de un ejemplo que no forma parte de la invención;

la fig. 4 es un diagrama de flujo de una realización ejemplar de un procedimiento para generar un diagnóstico de tejidos en base a las puntuaciones de criterios individuales, generar una combinación lineal de dichas puntuaciones individuales y aplicar un umbral según la presente invención;

la fig. 5A es una imagen de OCT de un epitelio escamoso no metaplásico que muestra una arquitectura horizontalmente estratificada de un epitelio no metaplásico;

la fig. 5B es una imagen de OCT del cardias gástrico que muestra una arquitectura de “fosita y glándula” vertical y regular, una superficie epitelial con una gran dispersión y una penetración de imagen relativamente pobre. Barra de escala, 500 μm ;

ES 2 337 497 T3

la fig. 6A es una imagen de OCT de una metaplasia intestinal especializada (SIM) con una arquitectura estratificada horizontal A. En esta imagen de OCT se puede visualizar una arquitectura estratificada horizontal de la SIM;

5 la fig. 6B es una imagen de OCT de una metaplasia intestinal especializada (SIM) con una arquitectura estratificada y que proporciona la correspondiente histología;

10 la fig. 7A es una imagen de OCT de una SIM sin una arquitectura de “fosita y glándula” estratificada o regular, una baja reflectividad epitelial superficial y con una gran dispersión y una penetración de imagen relativamente buena, que son características de una SIM en una zona de unión escamoso-columnar (SCJ);

10 la fig. 7B es una imagen de una SIM sin la arquitectura estratificada y que proporciona una histología correspondiente;

15 la fig. 8 es un diagrama de flujo de una realización ejemplar del procedimiento para diferenciar una SIM en la SCJ según la presente invención;

la fig. 9A es una imagen de OCT de una SIM sin displasia que muestra una arquitectura glandular con una reflectividad relativamente baja;

20 la fig. 9B es una imagen de OCT de una SIM sin displasia que muestra una arquitectura de glandular con una reflectividad relativamente baja y que proporciona una histología correspondiente respecto a la imagen de la figura 9A con una inserción que muestra una proporción núcleo-citoplasma baja en el epitelio superficial;

25 la fig. 9C es una imagen de OCT de IMC/HGD que permite una visualización de glándulas dilatadas grandes e irregulares;

la fig. 9D es una imagen de OCT de glándulas dilatadas irregulares que también se muestran en la correspondiente histología de la figura 9C;

30 la fig. 9E es una imagen de OCT de IMC/HGD que muestra una arquitectura desorganizada y una mayor reflectividad superficial; y

35 la fig. 9F es una imagen de OCT de una SIM y que proporciona una histología correspondiente para la imagen de la figura 9E que muestra una arquitectura anormal y una mayor relación núcleo-citoplasma.

A lo largo de las figuras, se usan los mismos números y caracteres de referencia, a menos que se indique lo contrario para denotar características, elementos, componentes o porciones similares de las realizaciones ilustradas. Además, aunque la presente invención se describirá ahora con detalle haciendo referencia a las figuras y ello se hace en relación con las realizaciones ilustrativas.

40 Descripción detallada de las realizaciones ejemplares

La figura 1 muestra una realización ejemplar de un procedimiento para generar un sistema/procedimiento de puntuación de biopsia óptica para presentar un diagnóstico a partir de las imágenes de biopsia óptica según la presente invención. Este procedimiento ejemplar mostrado en la figura 1 incluye tomar un conjunto de imágenes de biopsia óptica en la etapa 100 y obtener muestras de histopatología con tinción para biopsia excisional o imágenes de las mismas en la etapa 110 y determinar características comunes a ambas (etapa 120). Las características pueden ser características morfológicas determinadas correlacionando los dos conjuntos de imágenes. Las características pueden comprender estructuras, patrones, intensidades individuales que se pueden identificar tanto en las imágenes de biopsia óptica como en la histopatología o, alternativamente, una interpretación de la estructura de las imágenes de biopsia óptica en base a las estructuras histopatológicas correspondientes. Ejemplos de características pueden incluir la arquitectura epitelial, capas epiteliales, glándulas, forma de las glándulas, características irregulares de las glándulas, maduración epitelial, densidad de los núcleos o similares.

55 Las relaciones entre las características de la biopsia óptica y las características de la histopatología se determinan y/o identifican entonces en la etapa 130. Una vez que las relaciones se han determinado/identificado, entonces (en la etapa 135) se puede obtener al menos uno de los criterios histopatológicos, algoritmos, procedimientos o sistemas de puntuación y, en la etapa 140, se puede aplicar a las nuevas imágenes de biopsia obtenidas en base a las relaciones obtenidas en la etapa 130. De este modo, los sistemas de puntuación histopatológicos se pueden usar para presentar un diagnóstico de tejido en la etapa 150 en base a las nuevas imágenes de biopsia óptica.

65 La figura 2 representa un procedimiento de flujo para determinar las relaciones entre imágenes de biopsia óptica y los diagnósticos médicos/de patólogos convencionales para obtener un sistema de puntuación de biopsia óptica según la presente invención. En esta realización, las relaciones entre la histopatología y las imágenes de biopsia óptica se pueden determinar en base a una comprensión física predeterminada de los procedimientos de contraste, resoluciones y/o características que generan las imágenes (etapa 200). Este conocimiento puede estar basado en principios físicos conocidos en la técnica o determinados mediante modelado y/o experimentación. Por ejemplo, se sabe que los núcleos tienen una gran señal tanto en las imágenes de OCT como en las de microscopía confocal. Por tanto, se puede

establecer una relación predeterminada entre señales intensas de OCT y confocales y la densidad nuclear. Las imágenes histopatológicas que muestran una elevada proporción núcleo-citoplasma, indicativa de displasia, por ejemplo, deberían por tanto tener una elevada intensidad de señal tanto de OCT como confocal. Otras relaciones conocidas en la técnica incluyen una señal de dispersión elevada de a) colágeno, macrófagos tisulares, b) melanina, c) zonas de mayor densidad celular y una baja señal de dispersión de 1) la matriz extracelular, d) el citoplasma, e) el interior de las glándulas y similares.

Con la determinación de estas relaciones predeterminadas entre la histopatología y el contenido de la señal de biopsia óptica en la etapa 200, se pueden determinar relaciones entre las características de la biopsia óptica y las características de la histopatología en la etapa 210. Una vez que las relaciones se han determinado, entonces se pueden proporcionar criterios histopatológicos, algoritmos y/o sistemas de puntuación en la etapa 220 y aplicar a las nuevas imágenes de biopsia óptica en base a las relaciones predeterminadas en la etapa 230 usando las relaciones obtenidas en la etapa 220. De este modo, los sistemas de puntuación histopatológicos se pueden usar para presentar un diagnóstico de tejido en base a las nuevas imágenes de biopsia óptica en la etapa 240.

La figura 3 muestra un ejemplo que no forma parte de la invención. En este ejemplo, se puede obtener un conjunto de imágenes de biopsia óptica junto con las correspondientes imágenes histopatológicas de muestras que se pueden obtener, por ejemplo, en la misma ubicación (etapa 300). En la etapa 310, se pueden identificar las relaciones entre las imágenes de biopsia óptica y las imágenes de la histopatología. Se pueden comparar los conjuntos de datos de imágenes y se pueden desarrollar los criterios en la etapa 320 en base a las relaciones, incluyendo las estructurales, de patrones, intensidad, entre los dos conjuntos de datos. En la etapa 330, los sistemas de puntuación histopatológicos se pueden usar entonces, junto con estos criterios, para desarrollar un sistema de puntuación de biopsia óptica. Alternativamente, se pueden generar nuevos parámetros del sistema de puntuación de biopsia óptica que sean independientes del sistema de puntuación histopatológico. El sistema de puntuación de biopsia óptica se puede aplicar entonces a las nuevas imágenes de biopsia óptica para presentar un diagnóstico de tejido en la etapa 350.

La figura 4 muestra un diagrama de flujo de una realización ejemplar de un procedimiento para generar un diagnóstico de tejido en base a las puntuaciones según la presente invención. Para los sistemas de puntuación, se puede generar una puntuación total o final en la etapa 420 sumando las puntuaciones individuales de la etapa 400 para las características y/o criterios individuales. Las puntuaciones se pueden sumar linealmente y/o pueden ser una combinación lineal de las puntuaciones ponderadas obtenidas en la etapa 410. Se puede colocar o aplicar un umbral en la puntuación en la etapa 430 para definir un determinado diagnóstico de tejido en la etapa 440.

Alternativamente, además de las puntuaciones numéricas, estos procedimientos ejemplares se pueden usar también para generar un diagrama de flujo para un diagnóstico cualitativo o para ayudar al especialista en imágenes de biopsia óptica a presentar un diagnóstico cualitativo.

Ejemplos

Ejemplo 1

Determinación de SIM en una SCJ a partir de imágenes de OCT

i. Diseño ejemplar

Un estudio ejemplar para las realizaciones ejemplares de la presente invención fue un ensayo prospectivo ciego. Su objetivo principal fue identificar las características de imágenes de OCT para diferenciar una metaplasia intestinal en la SCJ. Se pidió a los pacientes que se sometieron a una endoscopia superior rutinaria como pacientes externos que participaran en el estudio. Las imágenes de OCT de la SCJ se obtuvieron durante el procedimiento endoscópico. Dos patólogos examinaron cada muestra de biopsia y observaron la presencia de los siguientes tipos de tejido: cardias gástrico u oxíntico, mucosa escamosa, metaplasia pancreática. La existencia de metaplasia intestinal se observó por la presencia de células caliciformes. Las características de la metaplasia intestinal se determinaron creando y examinado un “conjunto de formación” de un atlas de OCT, que contenía imágenes de biopsia correlacionadas de tipos de tejido conocidos. Estas características se aplicaron entonces de forma eventual a un “conjunto de validación” de tipos de tejido conocidos.

Se determinó la sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de los criterios de las imágenes para el diagnóstico de la metaplasia.

ii. Sistema de OCT ejemplar

El dispositivo de OCT ejemplar que se puede utilizar para la realización ejemplar de la presente invención y usado en el estudio se describe en J.M. Poneros y col., “Diagnosis of specialized intestinal metaplasia by optical coherence tomography”, *Gastroenterology*, 2001, Vol. 120(1), pág. 7-12, y en J.M. Poneros y col., “Optical coherence tomography of the biliary tree during ERCP”, *Gastrointest Endosc*, 2002, Vol 55(1), pág. 84-8. Por ejemplo, la longitud de onda central de la fuente de luz se proporcionó a 1300 nm y la potencia óptica que incide sobre el tejido fue de 5,0 mW. La anchura de banda espectral de la fuente fue de 70 nm, proporcionando una resolución axial de 10 μm .

ES 2 337 497 T3

El diámetro del catéter fue de 2,5 mm. Las imágenes se adquirieron en un plano lineal longitudinalmente con unas dimensiones de 5,5 mm (1000 píxeles) de longitud y 2,5 mm (500 píxeles) de profundidad. Durante la adquisición de imágenes los fotogramas se grabaron a una velocidad de 2 por segundo y se numeraron secuencialmente para tener una referencia. Un láser visible dirigido, coincidente con el haz de formación de imágenes, permitió al endoscopista localizar el lugar de la mucosa sobre el que se realiza la adquisición de la imagen, facilitando la correlación de la biopsia del lugar del que se toma la imagen.

Endoscopia y reclutamiento de sujetos

Los sujetos reclutados incluían pacientes que se sometieron a una endoscopia superior rutinaria y pacientes con una metaplasia intestinal de un segmento corto (< 1 cm) conocida en la zona de unión gastroesofágica. Se utilizó un gastroscopio estándar (Pentax, modelo EG 3470K, Tokio, Japón) con un canal del instrumento de 3,8 mm.

Formación de imágenes de OCT ejemplares

Antes del procedimiento se obtuvo consentimiento informado por escrito. Después de lograr una sedación y una anestesia orofaríngea adecuadas, se realizó la endoscopia superior. El endoscopista identificó la SCJ en la zona de unión gastroesofágica o segmento de Barrett. Una sonda de catéter para OCT se introdujo a través del canal del instrumento del endoscopio y se hizo avanzar hacia la SCJ. Se adquirieron y grabaron imágenes de OCT inmediatamente distales a la SCJ en el lugar de la mucosa marcado por el haz visible dirigido, en el que se obtuvo una biopsia con pinza jumbo. Los fotogramas de OCT correspondientes al lugar del que se tomó la imagen se documentaron. Se obtuvieron dos imágenes correlacionadas de biopsia por paciente.

Histopatología

Las muestras de biopsia se colocaron en formalina al 10% embebida en parafina, se procesaron de forma rutinaria y se tiñeron con hematoxilina y eosina.

Descripción del examen patológico

Dos patólogos examinaron cada muestra de biopsia y determinaron la presencia de los siguientes tipos de epitelio: cardias gástrico u oxíntico, mucosa escamosa, metaplasia pancreática serosa y metaplasia intestinal especializada. Para los fines de este estudio ejemplar la mucosa del cardias y la mucosa del cardias oxíntico se agruparon junto con el cardias gástrico.

Análisis de formación de imágenes de OCT ejemplar

Se creó un “conjunto de formación” de un atlas de imágenes constituido por veinte imágenes de SIM correlacionadas de biopsia seleccionadas aleatoriamente y veinte imágenes de otros tipos de tejido correlacionadas de biopsia seleccionadas aleatoriamente. Se examinó el atlas de imágenes del conjunto de formación y se determinaron los criterios para la SIM. Estos criterios aplicaron entonces de forma eventual a un “conjunto de validación” que comprendía el resto del conjunto de datos. Se extrajo la información identificativa de todas las imágenes del conjunto de validación y se mezclaron entre sí aleatoriamente.

Resultados

i. Conjunto de formación

El epitelio escamoso se distinguía por un epitelio estratificado sin glándulas. La figura 5A muestra una imagen de OCT ejemplar de un epitelio escamoso que muestra una arquitectura horizontalmente estratificada. La figura 5B es una imagen de OCT ejemplar del cardias gástrico que muestra una arquitectura de “cripta y glándula” vertical y regular, una superficie epitelial con una gran dispersión y una penetración de imagen relativamente pobre. Barra de escala, 500 μm . El cardias gástrico (mostrado en la figura 5B) estaba caracterizado por la presencia de una morfología de “fosita y glándula”, una arquitectura superficial regular la presencia de una superficie epitelial con una gran dispersión o una penetración de imagen pobre.

Las figuras 6A y 6B muestran una imagen ejemplar adicional generada por el sistema y procedimiento de OCT ejemplar según la presente invención. Por ejemplo, la figura 6A muestra la OCT con una arquitectura estratificada horizontal. Las glándulas están presentes en la capa superficial (mostrada mediante flechas 600) que diferencian este tejido del epitelio escamoso. La figura 6B muestra dicha imagen de OCT ejemplar con una arquitectura estratificada y que proporciona una histología correspondiente (H&E, 100x). Barra de escala, 500 μm .

En concreto, la SIM se distinguía por la presencia de glándulas epiteliales en la arquitectura estratificada. En casos sin arquitectura estratificada o morfología de “fosita y glándula”, arquitectura superficial irregular, falta de una superficie o buena penetración de la luz diferenciaron adicionalmente la SIM del epitelio columnar del cardias gástrico y páncreas ectópico. La figura 7A representa una imagen de OCT de una SIM sin una arquitectura de “fosita y glándula” estratificada o regular, una baja reflectividad epitelial superficial y con una penetración de imagen relativamente buena, que son características de una SIM en una zona de unión escamoso-columnar (SCJ). La figura 7B muestra una imagen

ES 2 337 497 T3

de OTC de una SIM sin la arquitectura estratificada y que proporciona una histología correspondiente (H&E, 40x). Barra de escala, 500 μ m.

Una realización ejemplar de un procedimiento de diagnóstico para la identificación de SIM en la SCJ que se puede proporcionar usando los criterios de imágenes anteriormente descritos es un diagrama de flujo mostrado en la figura 8. Por ejemplo, en la etapa 810 se determina si hay arquitectura estratificada. Si ese es el caso, a continuación se determina (en la etapa 820) si las glándulas son epitelio. Si es así, a continuación la determinación es que es SIM (etapa 840); si no, la determinación es escamosa (etapa 830). Si en la etapa 810 se ha determinado que no hay estructura estratificada, entonces se establece si hay criptas y glándulas en la superficie (etapa 850). Si es así, la determinación es que es SIM (etapa 840). Si en la etapa 850 se ha determinado que no hay criptas y glándulas en la superficie, entonces se establece si hay arquitectura regular amplia y línea nítida oscura en el epitelio (etapa 860). Si es así, la determinación es que es SIM (etapa 840); si no, la determinación es escamosa (etapa 830). Si, en la etapa 850, se determina que es posible que haya fositas y criptas en la superficie, entonces la determinación es que es SIM (etapa 840); si no, la determinación es escamosa (etapa 830).

Cuando la realización ejemplar descrita anteriormente con referencia a la figura 8 se aplicó de forma eventual al conjunto de formación, fue un 85% de sensible (95% IC, 75%-95%) y un 95% específica (95% IC, 88%-100%) para diferencia SIM de tejido no metaplásico en la SCJ.

20 *Conjunto de validación*

De las 156 imágenes correlacionadas de biopsias que comprendía el conjunto de validación, 36 se retiraron debido a la pobre calidad de la imagen, dejando un total de 120 lugares para un análisis prospectivo. La tabla 1 detalla el conjunto de validación.

TABLA 1

Histopatología del conjunto de validación

Tipo de histología	Nº del conjunto de validación analizado
Metaplasia intestinal	23
Cardias	10
Cardias oxíntico	9
Carditis	17
Mucosa escamosa	6
Escamoso-columnar	19
Columnar*	17
Cuerpo gástrico	13
Gastritis	5
Tejido pancreático	1
Total	120

Cuando dos especialistas en OCT ciegos aplicaron el diagrama de flujo (Fig. 8) al conjunto de valoración, se halló que el algoritmo fue el 81% (95% IC, 58%-95%) y el 86% (95% IC, 65%-97%) sensible y el 60% (95% IC, 49%-71%) y 58% (95% IC, 48%-68%) específico para un diagnóstico de SIM en la SCJ. La concordancia entre los dos especialistas fue buena ($\kappa = 0,63$). La tabla 2 muestra la variabilidad y resultados de los diagnósticos de los especialistas tras la aplicación del algoritmo de diagnóstico del conjunto de validación.

ES 2 337 497 T3

TABLA 2

Resultados según especialista

5	b Tabla de verdad para el especialista 1			
	b	c	<u>Diagnóstico</u>	c
10			<u>patológico</u>	
		no	metaplasia	total
		metaplásico	intestinal	
15	Diagnóstico a partir de imagen de OCT	no metaplásico	4	64
20		60		
		38	18	56
25		metaplasia intestinal		
	total	98	22	120
30	c Tabla de verdad para el especialista 2			
	d	e	f	g
			<u>Diagnóstico</u>	
35			<u>patológico</u>	
		no	metaplasia	total
		metaplásico	intestinal	
40	Diagnóstico a partir de imagen de OCT	no metaplásico	3	60
45		57		
		41	19	60
50		metaplasia intestinal		
	total	98	22	120

55 Ejemplo 2

Identificación de carcinoma intramucoso en imágenes de OCT de SIM

i. Diseño ejemplar del estudio

60 El estudio ejemplar realizado fue un ensayo prospectivo ciego. Los sujetos reclutados eran pacientes con BE que se sometían a vigilancia endoscópica rutinaria o biopsias de confirmación para IMC o HGD. Las imágenes del epitelio de Barrett se obtuvieron durante la endoscopia. Las imágenes de OCT correlacionadas de biopsias del esófago fueron observadas y puntuadas por un especialista ciego respecto al diagnóstico de tejido. Para cada imagen, la puntuación para la maduración de la superficie y la arquitectura de las glándulas se sumaron para establecer un "Índice de displasia".
 65 Cada muestra de biopsia se examinó independientemente y se presentó un diagnóstico consensuado.

ii. *Sistema de OCT ejemplar*

El dispositivo de OCT ejemplar que se puede utilizar para la realización ejemplar de la presente invención y usado en el estudio se describe en J.M. Poneros y col., “Diagnosis of specialized intestinal metaplasia by optical coherence tomography”, *Gastroenterology*, 2001, Vol. 120(1), pág. 7-12, y en J.M. Poneros y col., “Optical coherence tomography of the biliary tree during ERCP”, *Gastrointest Endosc*, 2002, Vol 55(1), pág. 84-8. Por ejemplo, la longitud de onda central de la fuente de luz fue de 1300 nm y la potencia óptica que incide sobre el tejido fue de 5,0 mW. La anchura de banda espectral de la fuente fue de 70 nm, proporcionando una resolución axial de 10 μ m. El diámetro del catéter fue de 2,5 mm. Las imágenes se adquirieron en un plano lineal longitudinalmente con unas dimensiones de 5,5 mm (1000 píxeles) de longitud y 2,5 mm (500 píxeles) de profundidad. Durante la adquisición de imágenes los fotogramas se grabaron a una velocidad de 4 por segundo y se numeraron secuencialmente para tener una referencia. Un láser visible dirigido, coincidente con el haz de formación de imágenes, permitió al endoscopista localizar el lugar de la mucosa sobre el que se realiza la adquisición de la imagen, facilitando la correlación de la biopsia del lugar del que se toma la imagen.

iii. *Endoscopia y reclutamiento de sujetos*

Antes del procedimiento del sujeto se obtuvo su consentimiento informado. Se reclutaron pacientes con BE que se sometían a vigilancia endoscópica y sujetos con diagnósticos de HGD o IMG evaluados para terapia fotodinámica. Los sujetos recibieron sedación consciente y anestesia orofaríngea rutinarias. Se utilizó un endoscopio estándar (Pentax, modelo EG 3470K, Tokio, Japón) con un canal del instrumento de 3,8 mm.

iv. *Formación de imágenes de OCT ejemplares*

Después de lograr una sedación y una anestesia orofaríngea adecuadas, se realizó la endoscopia superior. Cuando el endoscopista identificó la zona de unión gastroesofágica y el segmento de Barrett se introdujo una sonda de catéter para OCT a través del canal del instrumento del endoscopio y se hizo avanzar hacia la mucosa de Barrett. Se adquirieron y grabaron imágenes de OCT en el lugar de la mucosa marcado por el haz enfocado. Los fotogramas de OCT correspondientes al lugar del que se tomó la imagen se documentaron. Se realizó una biopsia con pinzas jumbo en cada lugar del que se tomaba una imagen.

v. *Histopatología*

Las muestras de biopsia se colocaron en formalina al 10% embebida en parafina, se procesaron de forma rutinaria y se tiñeron con hematoxilina y eosina.

Descripción del sistema de puntuación de las imágenes

vi. *Definición de maduración de la superficie*

La OCT mide la intensidad de la luz devuelta de una muestra. Las muestras que tenían una mayor heterogeneidad del índice óptico de refracción exhiben una dispersión óptica más intensa y, por tanto, una señal de OCT más intensa. La investigación anterior realizada para medir las propiedades ópticas del tejido humano ha mostrado que el Índice de refracción de la cromatina es significativamente diferente que el del citoplasma [23]. Estos datos indican que la señal de OCT aumentará con el aumento del tamaño y densidad nucleares. Histológicamente, la maduración de la superficie está caracterizada en parte por una disminución en la proporción núcleo-citoplasma del epitelio en la superficie. Una maduración de la superficie incompleta, indicativa de displasia, puede, por tanto, observarse como una señal de OCT intensa de la superficie en comparación con la señal sub-superficial como se muestra en las figuras 9 A-F.

Por ejemplo, la figura 9A muestra una imagen de OCT de una SIM sin displasia que muestra una arquitectura glandular con una reflectividad relativamente baja. La figura 9B muestra una imagen de OCT de una SIM sin displasia que muestra una arquitectura glandular con una reflectividad relativamente baja y que proporciona una histología correspondiente respecto a la imagen de la figura 9A con una inserción que muestra una proporción núcleo-citoplasma baja en el epitelio superficial. La figura 9C muestra una imagen de OCT de IMC/HGD que permite una visualización de glándulas 910 dilatadas grandes e irregulares. La figura 9D muestra una imagen de OCT de glándulas 920 dilatadas irregulares que también se muestran en la correspondiente histología de la figura 9C. La figura 9E muestra una imagen de OCT de IMC/HGD que muestra una arquitectura desorganizada y una mayor reflectividad 930 de la superficie. La figura 9F representa una imagen de OCT de una SIM y que proporciona una histología correspondiente para la imagen de la figura 9E que muestra una arquitectura glandular anormal y una mayor relación núcleo-citoplasma.

vii. *Definición de arquitectura glandular*

Las glándulas de las imágenes de OCT se identifican como estructuras lineales con señales de OCT alternas bajas (citoplasma) y señales altas (núcleos y lamina propia), como se muestra en las figuras 9A-9F. Las glándulas dilatadas se observan como huecos de mala dispersión dentro de mucosa en estas figuras. La irregularidad de las glándulas mediante OCT puede estar caracterizada por un tamaño, forma y distribución irregulares de estas estructuras arquitecturales, como se muestra en el presente documento.

viii. Sistema de puntuación

Por ejemplo, se extrajo la información identificativa de las imágenes de OCT y se mezclaron entre sí aleatoriamente para crear una base de datos de imágenes. Con este fin, las imágenes de biopsias coherentes con IMC se incluyeron como casos de HGD. Sin el examen de los diagnósticos histopatológicos, cada imagen de OCT se examinó y puntuó en las siguientes categorías:

A) Maduración de la superficie: 0 = señal de OCT de la superficie más débil que la señal de OCT sub-superficial 1 = señal de OCT de la superficie equivalente a la señal de OCT sub-superficial, 2 = señal de OCT de la superficie más intensa que la señal de OCT sub-superficial.

B) Arquitectura glandular (0 = no hay irregularidades, arquitectura glandular de apariencia normal; número mínimo de glándulas lisas dilatadas; 1 = irregularidades leves, glándulas más pequeñas y más densamente empaquetadas o con forma grande e irregular; glándulas dilatadas más frecuentes y menos distanciadas; 2 = irregularidades moderadas/graves, glándulas ramificadas y en gemación; glándulas muy asimétricas o con residuos dentro del lumen de la glándula.

Para cada imagen, las puntuaciones para la maduración de la superficie y la arquitectura de las glándulas se sumaron para establecer un Índice de displasia.

ix. Análisis estadísticos ejemplares

Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman (r) para comparar las puntuaciones de cada característica histopatológica determinada por OCT (maduración superficial, arquitectura de las glándulas e índice de displasia) con los diagnósticos de IMC/HGD y con la displasia (IMC/HGD, LGD, IGD). Se calculó la sensibilidad y especificidad del índice de displasia para el diagnóstico de IMC/HGD y displasia (IMC/HGD, LGD, IGD). Los estadísticos usaron un software SAS (Sistema de Análisis Estadístico, SAS Institute Inc.) versión 8.0. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$.

30 Resultados

El conjunto de datos estaba formado por 242 imágenes correlacionadas de biopsias de 58 pacientes. Antes del análisis estadístico, se retiraron 65 imágenes debido a una calidad de imagen inadecuada. De las 177 imágenes restantes, 49 correspondían a un diagnóstico de IMC/HGD, 15 a LGD, 8 a IGD, 100 a SIM y 5 a mucosa gástrica. De las 65 imágenes descartadas, 20 correspondían a un diagnóstico de IMC/HGD, 13 a LGD, 2 a IGD, 29 a SIM y 1 a mucosa gástrica. La tabla 3 resume la distribución de los diagnósticos histológicos que comprenden el conjunto de datos y muestra las puntuaciones de OCT medias de maduración superficial, arquitectura de las glándulas e Índice de displasia.

40 i. Distinción de IMC/HGD de las otras (LGD, IGD y SIM)

La tabla 4 muestra los coeficientes de correlación de Spearman entre cada característica de las imágenes de OCT y un diagnóstico de IMC/HGD. Hubo una correlación positiva entre cada característica y un diagnóstico de IMC/HGD: [maduración superficial ($r = 0,41$, $p < 0,0001$), arquitectura de las glándulas ($r = 0,49$, $p < 0,0001$) e Índice de displasia ($r = 0,50$, $p < 0,0001$)]. De las tres características, el Índice de displasia se correlacionó más con IMC/HGD.

La tabla 5 muestra que una puntuación del índice de displasia > 2 es el 83,3% (95% IC, 70%-93%) sensible y el 75,0% (95% IC, 68%-84%) específica para un diagnóstico de IMC/HGD. La figura 1 (última página) muestra ejemplos de IMC/HGD.

50 ii. Distinción de displasia ((IMC/HGD, IGD, LGD) de SIM)

La tabla 4 muestra los coeficientes de correlación de Spearman entre cada característica de las imágenes de OCT determinada y un diagnóstico de displasia. Hubo una correlación positiva entre cada característica y un diagnóstico de displasia [maduración superficial ($r = 0,47$, $p < 0,0001$), arquitectura de las glándulas ($r = 0,44$, $p < 0,0001$) e índice de displasia ($r = 0,50$, $p < 0,0001$)]. La característica de las imágenes con la mayor correlación con displasia fue el índice de displasia. La tabla 6 muestra que una puntuación del Índice de displasia ≥ 2 es el 72,0% (95% IC, 58%-80%) sensible y el 81,0% (95% IC, 72%-88%) específica para un diagnóstico de displasia.

60

65

ES 2 337 497 T3

TABLA 3

Puntuaciones de OCT medias por histopatología

	Puntuaciones medias de característica de imagen determinada por OCT			
Diagnóstico de histopatología	nº del conjunto de datos	Maduración de superficie	Arquitectura glandular	Índice de displasia
HGD	49	1,31	1,14	2,45
LGD	15	0,73	0,87	1,60
IGD	8	0,63	0,75	1,38
SIM	100	0,34	0,43	0,77
Gástrico	5	0,00	0,20	0,20
Total	177			

De los 49 diagnósticos de "HGD", 17 eran realmente IMC de interpretaciones consensuadas.

[maduración superficial ($r = 14$, $p < 0,0001$), arquitectura de las glándulas ($r = 2$, $p < 0,53$) e índice de displasia ($r = 0,50$, $p < 0,0001$)].

26/32 de los casos de HGD verdadera tuvieron puntuaciones ≥ 2 y una puntuación del índice de displasia media de 2,40

TABLA 4

Correlación entre puntuaciones de OCT e histología
(Coeficiente de correlación de Spearman, r)

Diagnóstico	valor	Maduración Superficial	Arquitectura glandular	Índice de displasia
HGD frente al resto	de 0,48	de $<0,0001$	0,41	0,50
	p	$<0,0001$	$<0,0001$	$<0,0001$
Displasia frente al resto	de 0,47	de $<0,0001$	0,44	0,50
	p	$<0,0001$	$<0,0001$	$<0,0001$

ES 2 337 497 T3

TABLA 5

Tabla de verdad para un diagnóstico de HGD usando un índice de displasia

<u>Índice de displasia</u>	<u>Sensibilidad</u> %	<u>Especificidad</u> d %
>0	100	0
≥1	88	49
≥2	83	75
≥3	63	87
= 4	13	97

TABLA 6

Tabla de verdad para un diagnóstico de displasia usando el Índice de displasia

<u>Índice de displasia</u>	<u>Sensibilidad</u> %	<u>Especificidad</u> %
≥0	100	0
≥1	82	54
≥2	72	81
≥3	49	88
= 4	13	99

Lo anterior únicamente ilustra los principios de la invención. Serán evidentes diversas modificaciones y alteraciones de las realizaciones descritas para los expertos en la materia en vista de las enseñanzas del presente documento. De hecho, las disposiciones, sistemas y procedimientos según las realizaciones ejemplares de la presente invención se pueden usar con cualquier sistema de OCT, sistema OFDI, sistema SD-OCT u otro sistema de formación de imágenes y, por ejemplo, con los descritos en la solicitud internacional de patente PCT/US2004/029148, depositada el 8 de Septiembre de 2004, la solicitud de patente estadounidense N° 13/266.779, depositada el 2 de Noviembre de 2005, y la solicitud de patente estadounidense n° 10/501.276, depositada el 9 de Julio de 2004. El alcance de la invención está limitado solo por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una disposición de procesado para procesar al menos una nueva imagen de biopsia asociada con al menos una porción de una estructura anatómica, estando la disposición de procesado adaptada para realizar las etapas de:
- recibir primera información asociada con la al menos una porción de la estructura anatómica, en la que la primera información se obtiene mediante un sistema de tomografía de coherencia óptica y corresponde a las características de la imagen;
- 10 recibir segunda información asociada con la al menos una porción de la estructura anatómica, en la que la segunda información se obtiene mediante un sistema de microscopía y corresponde a las características de la imagen de una imagen histopatológica;
- 15 generar tercera información correspondiente a una relación identificada entre la primera información y la segunda información; y
- aplicar la tercera información con criterios de puntuación histopatológicos predeterminados a al menos una nueva imagen de biopsia óptica.
- 20 2. La disposición de procesado según la reivindicación 1, en la que al menos una de la primera información o de la segunda información está asociada con una luz enviada desde la al menos una porción.
3. La disposición de procesado según la reivindicación 2, en la que la luz se refleja desde la al menos una porción.
- 25 4. La disposición de procesado según la reivindicación 2, en la que la luz es fluorescencia.
5. La disposición de procesado según la reivindicación 1, en la que al menos una porción se proporciona en un sujeto vivo.
- 30 6. La disposición de procesado según la reivindicación 1, en la que al menos una porción de la estructura anatómica está situada en una muestra para microscopio.
7. La disposición de procesado según la reivindicación 6, en la que la muestra está teñida con al menos una de tinción de hematoxilina-eosina, tricómico de Masson, de Papanicolaou, de Diff-Quik o del ácido periódico de Shiff.
- 35 8. La disposición de procesado según la reivindicación 1, en la que la primera información y la segunda información se proporcionan para aproximadamente la misma ubicación de la al menos una porción de la estructura anatómica.
- 40 9. La disposición de procesado según la reivindicación 1, en la que la tercera información se obtiene en base a las estructuras físicas y químicas asociadas con la primera información y la segunda información.
10. La disposición de procesado según la reivindicación 9, en la que los criterios de puntuación patológicos predeterminados son los criterios de Haggitt.
- 45 11. La disposición de procesado según la reivindicación I, en la que la imagen está asociada con una luz enviada desde la al menos una porción.
12. La disposición de procesado según la reivindicación II, en la que la luz se refleja desde la al menos una porción.
- 50 13. La disposición de procesado según la reivindicación 11, en la que la luz es fluorescencia.
14. La disposición de procesado según la reivindicación 11, en la que al menos una porción se proporciona en un sujeto vivo.
- 55 15. La disposición de procesado según la reivindicación 1, en la que la segunda información se obtiene mediante un sistema de microscopía confocal espectralmente codificado.
16. La disposición de procesado según la reivindicación 1, en la que la estructura anatómica está bajo la piel.
- 60 17. La disposición de procesado según la reivindicación 16, en la que la segunda información se obtiene mediante un sistema de microscopía confocal.
18. La disposición de procesado según la reivindicación 16, en la que la segunda información se obtiene mediante un sistema de microscopía confocal de reflectancia.
- 65 19. La disposición de procesado según la reivindicación 1, en la que al menos una de la primera información o la segunda información se obtiene mediante un sistema de formación de imágenes del dominio de frecuencia óptica.

ES 2 337 497 T3

20. La disposición de procesado según la reivindicación 6, en la que la muestra está teñida con un anticuerpo.

21. Un sistema de software para procesar al menos una nueva imagen de biopsia asociada con al menos una porción de una estructura anatómica, incluyendo el sistema de software un código que produce que una disposición de procesado realice las etapas siguientes:

5 recibir una primera información asociada con la al menos una porción de la estructura anatómica, en la que la primera información se obtiene mediante un sistema de tomografía de coherencia óptica y corresponde a las características de la imagen;

10 recibir una segunda información asociada con la al menos una porción de la estructura anatómica, en la que la segunda información se obtiene mediante un sistema de microscopía y corresponde a las características de la imagen de una imagen histopatológica;

15 generar una tercera información correspondiente a una relación identificada entre la primera información y la segunda información; y

20 aplicar la tercera información con criterios de puntuación histopatológicos predeterminados a al menos una nueva imagen de biopsia óptica.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

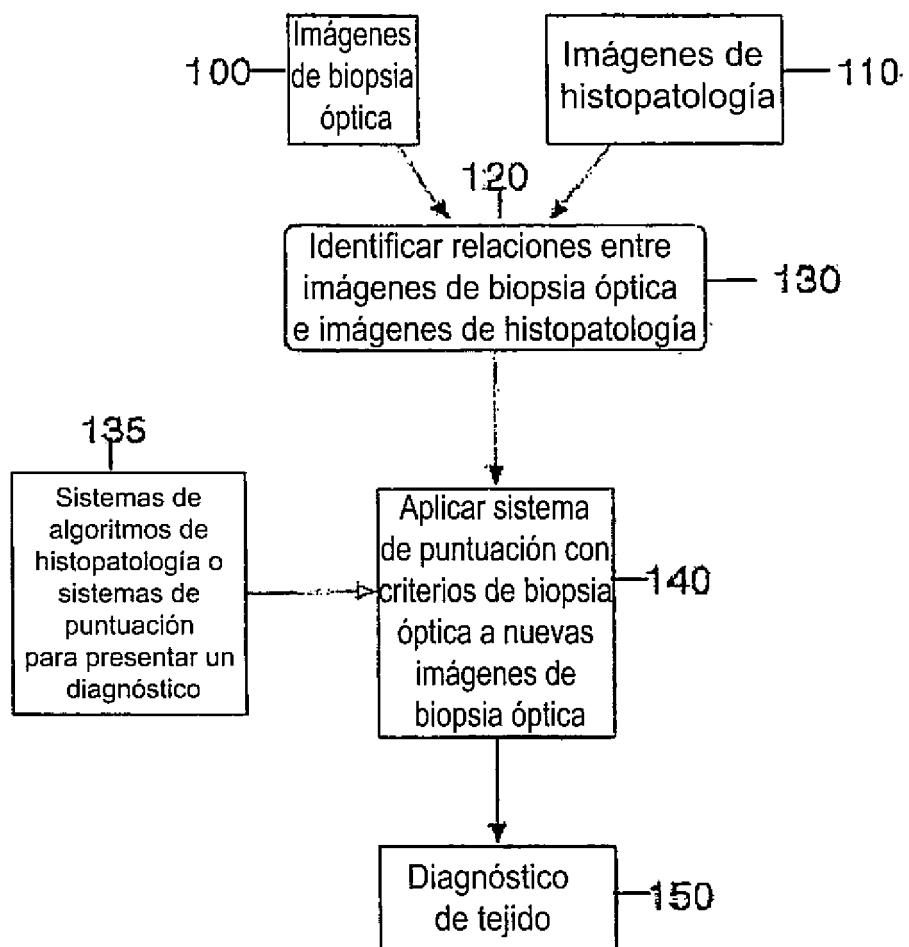


Figura 2

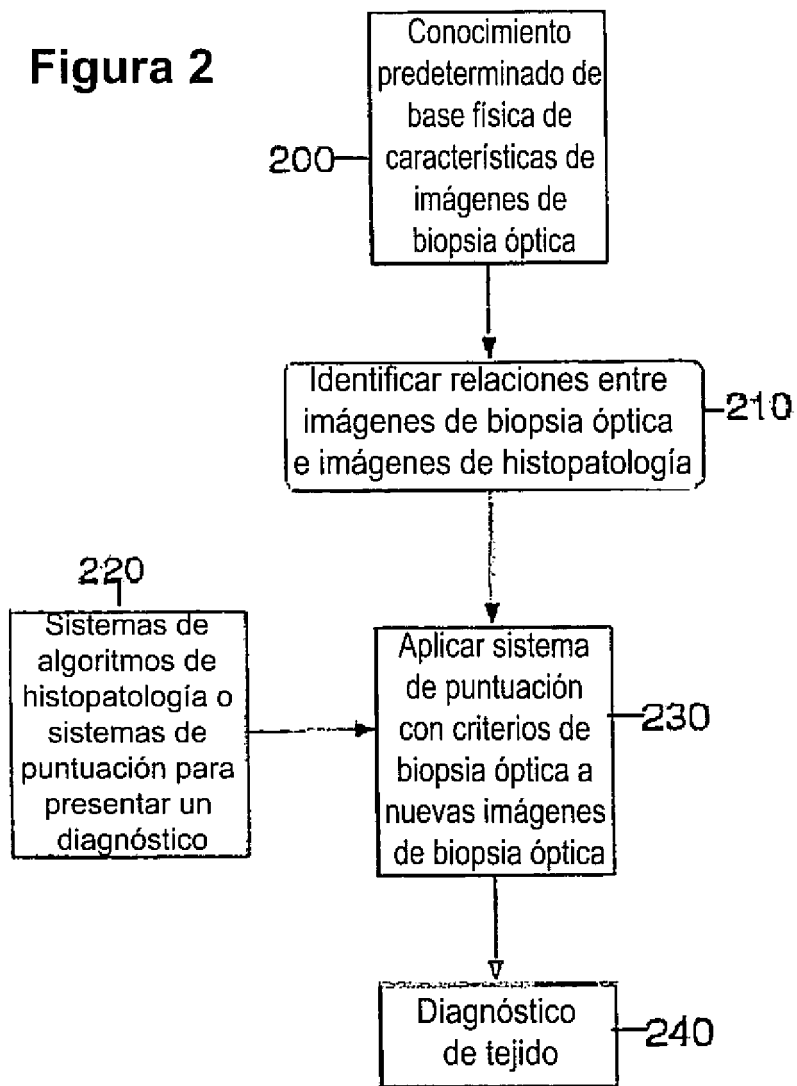


Figura 3

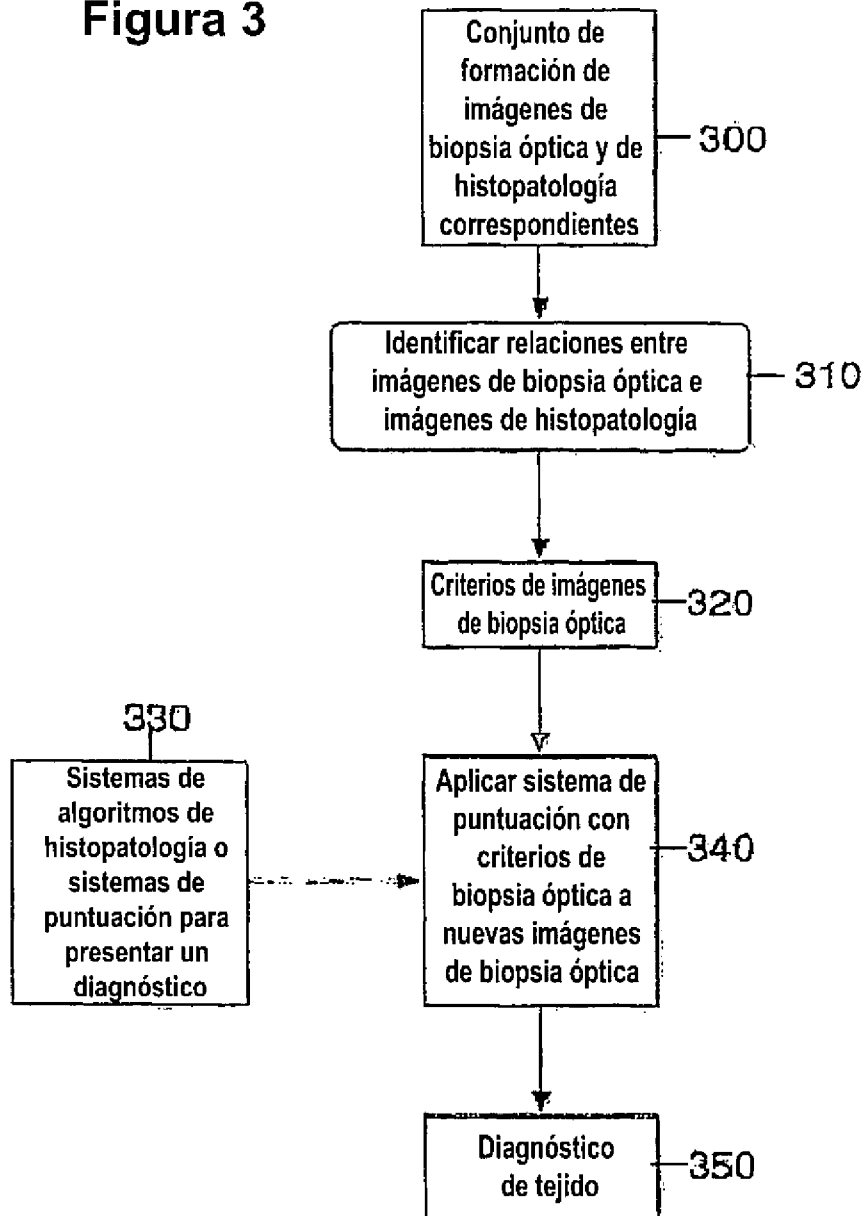


Figura 4

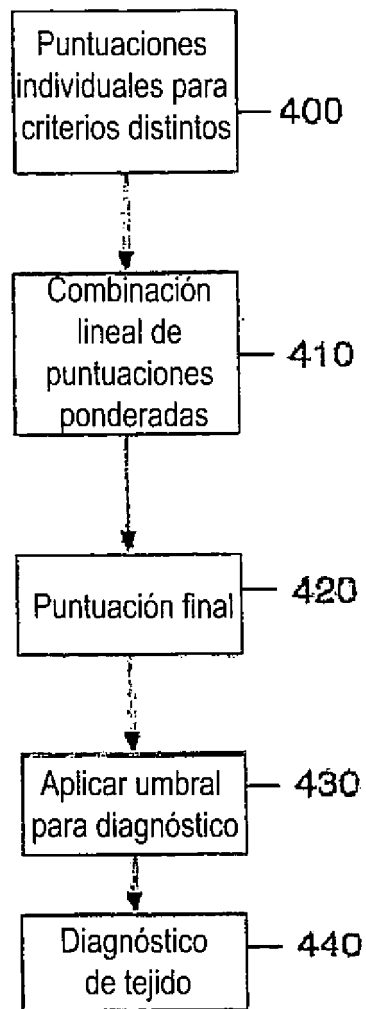


Figura 5

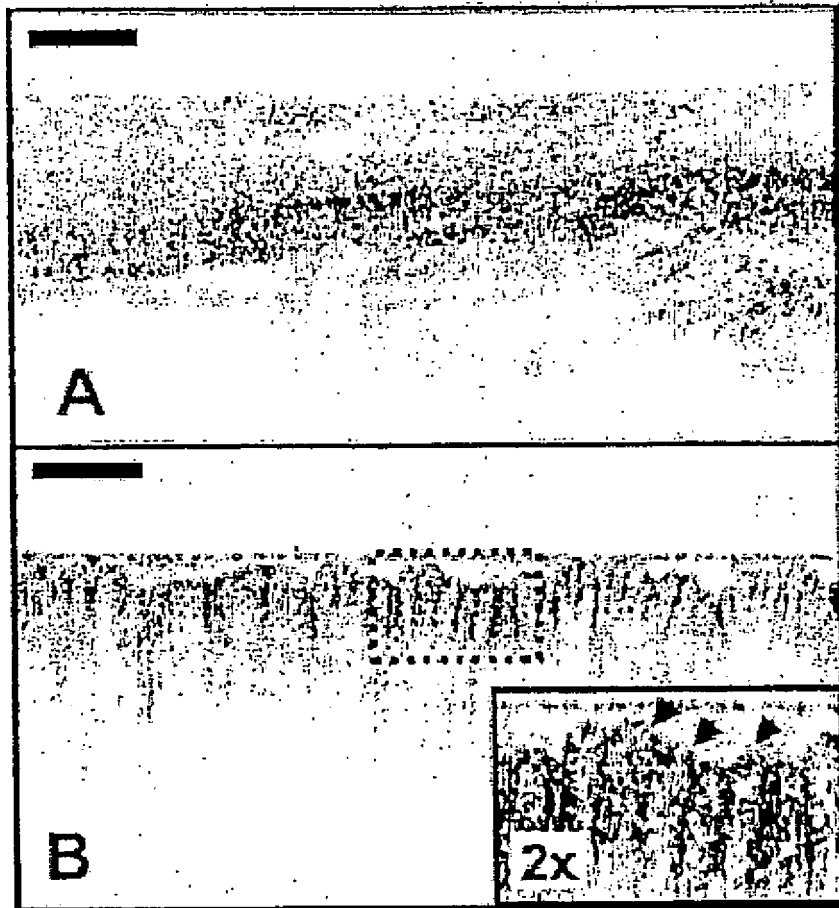


Figura 6

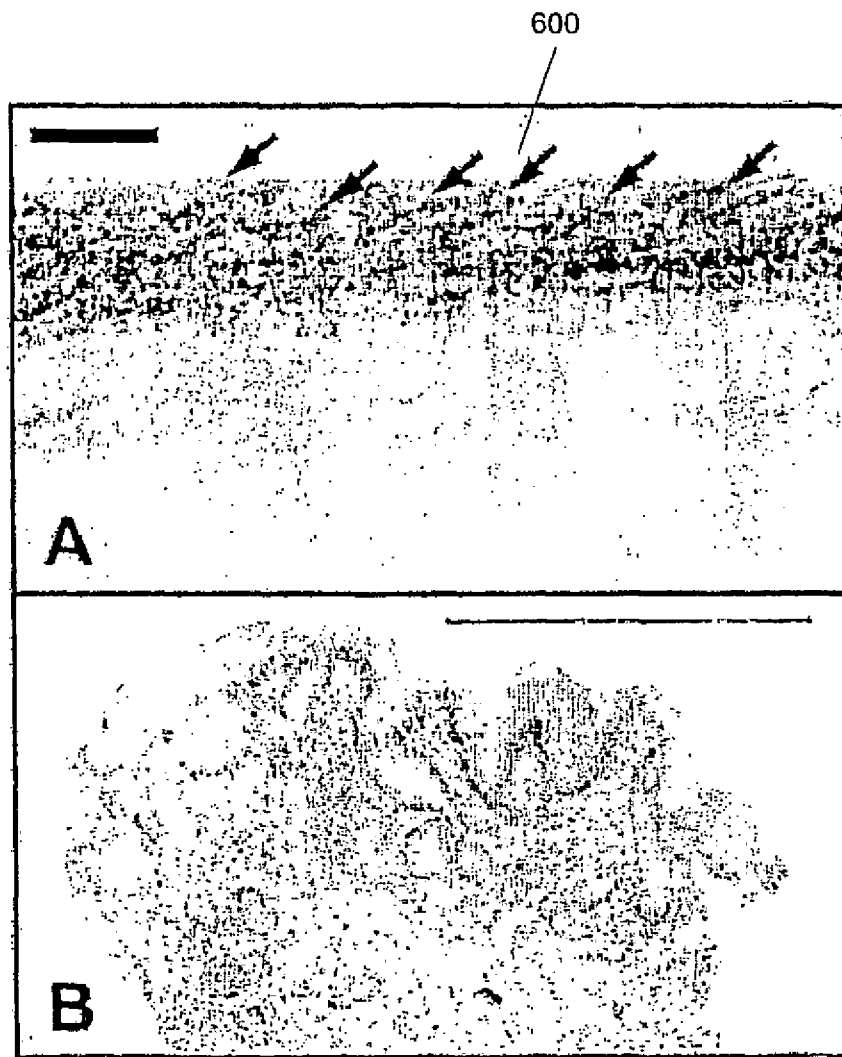
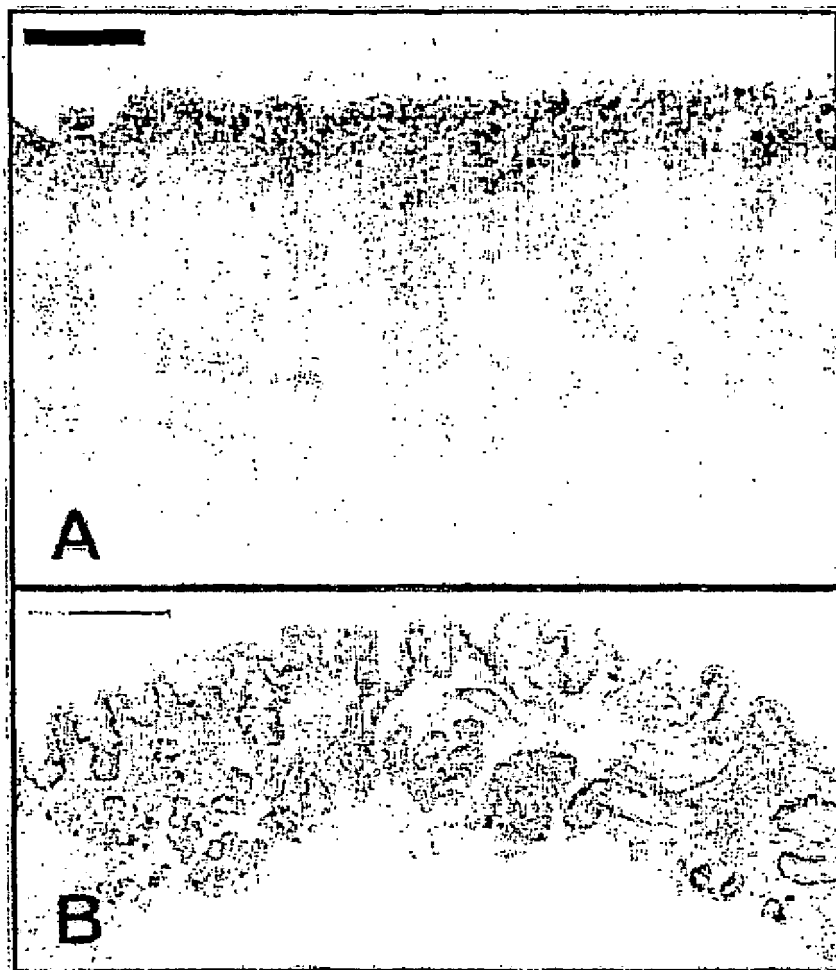


Figura 7



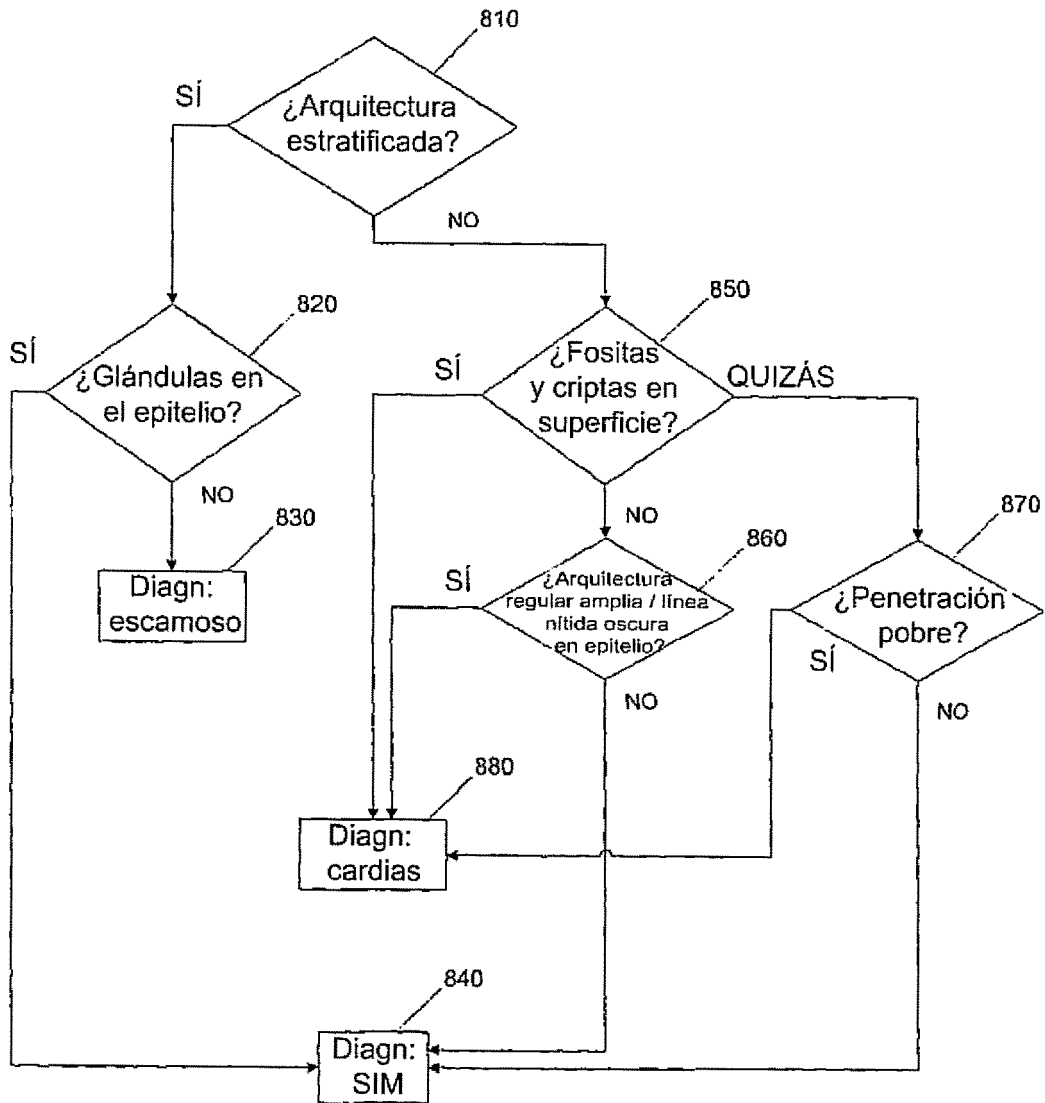


Figura 8

Figura 9

