

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
G06K 9/00 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2018110327, 10.08.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
10.08.2016Дата регистрации:  
26.11.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
25.08.2015 EP 15182257.4

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2019 Бюл. № 27

(45) Опубликовано: 26.11.2019 Бюл. № 33

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 26.03.2018(86) Заявка РСТ:  
EP 2016/068995 (10.08.2016)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2017/032595 (02.03.2017)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ВИМБЕРГЕР-ФРИДЛЬ Райнхольд (NL),  
ПИРИК Анке (NL)

(73) Патентообладатель(и):

КОНИНКЛЕЙКЕ ФИЛИПС Н.В. (NL)

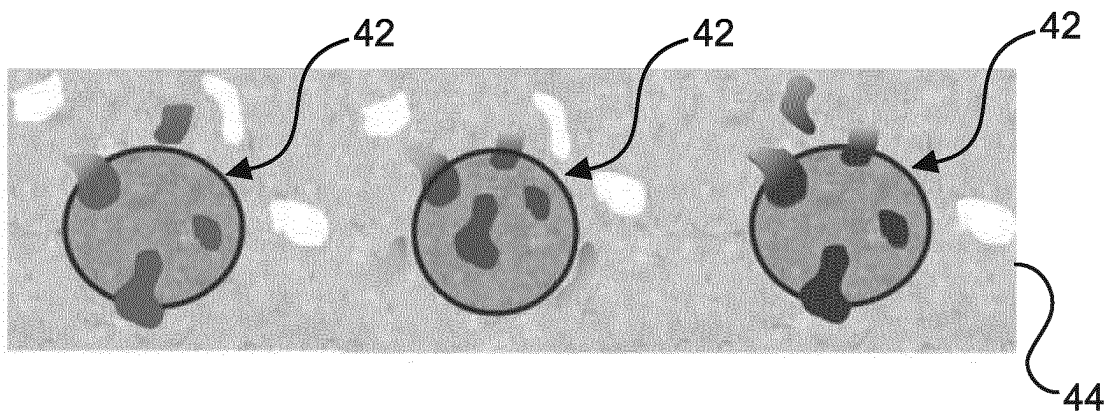
(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: WO 2015063192 A1, 07.05.2015. US  
2013084012 A1, 04.04.2013. US 2003048931 A1,  
13.03.2003. RU 2409817 C2, 20.01.2011.

## (54) АНАЛИЗ ТКАНЕВОЙ МИКРОМАТРИЦЫ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к цифровым клиническим лабораторным исследованиям. Чтобы облегчить анализ тканевой микроматрицы, обеспечено устройство для исследования ткани. Устройство содержит ввод (102) данных, модуль (104) анализа тканевой микроматрицы и вывод (106). Ввод данных выполнен с возможностью приема эталонного изображения эталонного среза, полученного из блока образца ткани, и приема изображения микроматрицы среза микроматрицы, содержащего по меньшей мере один микрообразец ткани, полученный по

меньшей мере из блока образца ткани. Модуль анализа тканевой микроматрицы выполнен с возможностью совмещения изображения микрообразца ткани по меньшей мере одного микрообразца ткани с эталонным изображением на основе пространственного размещения соответствующего микрообразца ткани в блоке образца ткани. Вывод выполнен с возможностью обеспечения совмещенного результата, полученного от модуля анализа тканевой микроматрицы, в целях дополнительного анализа. 5 н. и 10 з.п. ф-лы, 16 ил.



ФИГ. 14



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC  
*G06K 9/00* (2019.08)

(21)(22) Application: **2018110327, 10.08.2016**

(24) Effective date for property rights:  
**10.08.2016**

Registration date:  
**26.11.2019**

Priority:

(30) Convention priority:  
**25.08.2015 EP 15182257.4**

(43) Application published: **27.09.2019 Bull. № 27**

(45) Date of publication: **26.11.2019 Bull. № 33**

(85) Commencement of national phase: **26.03.2018**

(86) PCT application:  
**EP 2016/068995 (10.08.2016)**

(87) PCT publication:  
**WO 2017/032595 (02.03.2017)**

Mail address:  
**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO  
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**WIMBERGER-FRIEDL Reinhold (NL),  
PIERIK Anke (NL)**

(73) Proprietor(s):

**Koninklijke Philips N.V. (NL)**

(54) **TISSUE MICROARRAY ANALYSIS**

(57) Abstract:

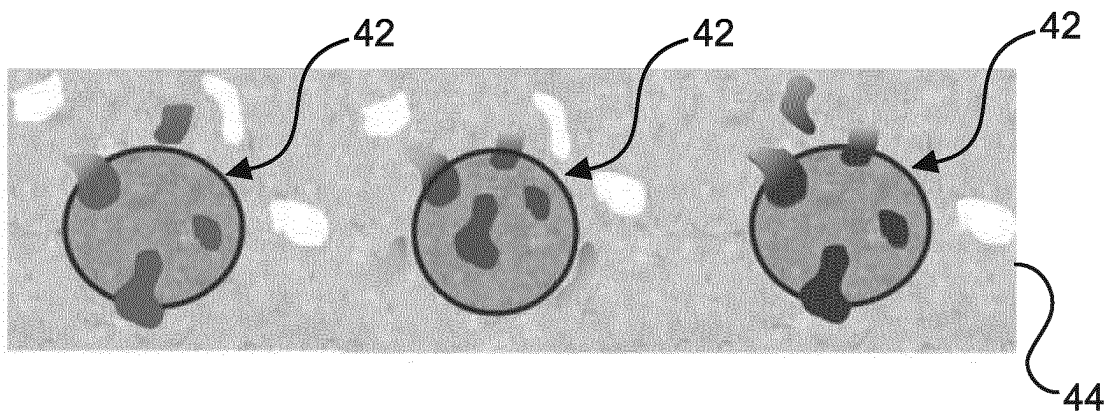
FIELD: medicine.

SUBSTANCE: present invention relates to digital clinical laboratory studies. To facilitate the tissue microarray analysis, a tissue testing device is provided. Device comprises data input (102), module (104) for analysis of tissue microarray and output (106). Data input is configured to receive a reference image obtained from a tissue sample unit, and receiving an image of a microarray of a microarray cut edge, comprising at least one tissue microbe obtained from

at least a tissue sample unit. Tissue microarray analysis module is configured to align the microfilm image of at least one microfabricated sample with the reference image based on spatial arrangement of the corresponding microfabricated tissue in the tissue sample unit.

EFFECT: output is configured to provide a combined result obtained from the tissue microarray analysis module for the purpose of further analysis.

15 cl, 16 dwg



ФИГ. 14

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области цифровых клинических лабораторных исследований и, в частности, к устройству, системе, и способу для исследования тканей. Кроме того, изобретение относится к элементу компьютерной программы, а также к компьютерно-читаемому носителю.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Лабораторное диагностическое исследование материала пациента (например, ткани и клеток) является основой принятия многих решений относительно терапии, например, в онкологии. В стандартной патологической анатомии диагноз ставится на основе морфологии клетки и характеристик окрашивания. Исследование патогенеза и развития болезней, таких как рак, могут потребовать использования нескольких биомаркеров для окрашивания. Подтверждение надежности этих биомаркеров с использованием стандартных гистопатологических методик может быть трудоемким и отнимать много времени.

В последние годы для преодоления этих проблем была предложена тканевая микроматрица. Тканевые микроматрицы представляют собой парафиновые блоки, изготовленные посредством извлечения микрообразцов ткани из разных парафиновых донорских блоков и повторного встраивания их в один реципиентный блок (или микроматрицу) в виде матрицы. Таким образом, тканевая микроматрица может позволить высокоскоростной анализ нескольких препаратов образцов одновременно. Например, документ US 2009/0247416 A1 описывает способ анализа тканевых микроматриц. Однако анализ изображений тканевых микроматриц может быть трудным, например, с несколькими микрообразцами ткани и/или несколькими красителями. Документ WO2015063192 относится к способу совмещения двух изображений срезов ткани в целом. Определяется ненадежная область в первом изображении, и выполняется совмещение на основе области в первом изображении вне ненадежной области.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Может иметься потребность облегчить анализ тканевой микроматрицы.

Задача настоящего изобретения решена посредством предмета независимых пунктов формулы изобретения, причем дополнительные варианты осуществления включены в зависимые пункты. Следует отметить, что следующие описанные аспекты изобретения применяются также к устройству, системе и способу для исследования ткани, а также к элементу компьютерной программы и компьютерно-читаемому носителю.

В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения обеспечено устройство для исследования ткани. Устройство содержит ввод данных, модуль анализа тканевой микроматрицы и вывод. Ввод данных выполнен с возможностью приема эталонного изображения эталонного среза, полученного из блока образца ткани; приема изображения микроматрицы среза микроматрицы, содержащего по меньшей мере один микрообразец ткани, полученный по меньшей мере из блока образца ткани; и обеспечения эталонного изображения и изображения микроматрицы модулю анализа тканевой микроматрицы. Модуль анализа тканевой микроматрицы выполнен с возможностью совмещения изображения микрообразца ткани по меньшей мере одного микрообразца ткани с эталонным изображением на основе пространственного размещения соответствующего микрообразца ткани в блоке образца ткани. Вывод выполнен с возможностью обеспечения совмещенного результата, полученного от модуля анализа тканевой микроматрицы, с целью дополнительного анализа.

В результате изображения микрообразца ткани размещаются в соответствующих позициях в эталонном изображении (например, в изображении препарата в целом)

ткани. Это позволяет оператору, например, специалисту по клиническим лабораторным исследованиям, интерпретировать результаты окрашивания на микрообразцах ткани в контексте изображения препарата в целом ткани из источника.

В соответствии с примером настоящего изобретения модуль анализа тканевой микроматрицы дополнительно выполнен с возможностью идентификации интересующего признака в совмещенных изображениях микрообразца ткани на основе морфологической информации совмещенного изображения микрообразца ткани. Кроме того, модуль анализа тканевой микроматрицы выполнен с возможностью распознавания совпадающего признака в периферийной области на эталонном изображении на основе морфологической информации, причем периферийная область окружает соответствующее совмещенное изображение микрообразца ткани. Кроме того, модуль анализа тканевой микроматрицы выполнен с возможностью распространения шаблона окрашивания интересующего признака в совмещенных изображениях микрообразца ткани на совпадающий признак в периферийной области, в результате чего шаблон окрашивания выходит за периметр соответствующего совмещенного изображения микрообразца ткани.

В результате распространение или экстраполяция результатов окрашивания на области вне микрообразца ткани или микрообразцов ткани создает цифровое окрашивание вокруг микрообразцов ткани, и это может облегчить ручную обработку и интерпретацию.

В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения обеспечена система для исследования ткани. Система содержит устройство обеспечения изображения и устройство для исследования ткани в соответствии с одним из примеров, описанных выше и далее. Устройство обеспечения изображения выполнено с возможностью обеспечения эталонного изображения эталонного среза, полученного из блока образца ткани. Устройство обеспечения изображения дополнительно выполнено с возможностью обеспечения изображения микроматрицы среза микроматрицы, содержащего по меньшей мере один микрообразец ткани, полученный по меньшей мере из блока образца ткани. Кроме того, устройство обеспечения изображения выполнено с возможностью обеспечения эталонного изображения и изображения микроматрицы устройству для исследования ткани.

В результате система дает возможность комбинации морфологической информации в изображениях микрообразца ткани и в эталонном изображении, например, изображении препарата в целом ткани из источника, тем самым облегчая понимание контекста изображения микрообразца ткани в образце в целом, например, во всей опухоли.

В соответствии с примером настоящего изобретения система дополнительно содержит дисплей. Дисплей выполнен с возможностью отображения совмещенных изображений микрообразца ткани в сочетании с эталонным изображением с целью анализа.

В итоге результаты совмещения визуально представляются оператору, например, специалисту по клиническим лабораторным исследованиям для лучшей интерпретации результатов окрашивания.

В соответствии с третьим аспектом настоящего изобретения обеспечен способ для исследования ткани. Способ содержит следующие этапы:

а) обеспечение эталонного изображения эталонного среза, полученного из блока образца ткани;

б) обеспечение изображения микроматрицы среза микроматрицы, содержащего по меньшей мере один микрообразец ткани, полученный по меньшей мере из блока образца

ткани;

с) совмещение изображений микрообразца ткани по меньшей мере одного микрообразца ткани с эталонным изображением на основе пространственного размещения соответствующего микрообразца ткани в блоке образца ткани; и

5 d) обеспечение совмещенных изображений микрообразца ткани в сочетании с эталонным изображением с целью анализа.

В результате это может облегчить понимание контекста микрообразцов ткани в ткани целиком.

10 Комбинация может быть реализована в нескольких способах. Например, совмещенные изображения микрообразца ткани объединяются с эталонным изображением методом наложения. В дополнительном примере совмещенные изображения микрообразца ткани вставляются в эталонное изображение.

В соответствии с примером настоящего изобретения для этапа а) обеспечено:

a1) формирование эталонного среза из блока образца ткани; и

15 a2) формирование изображения из эталонного среза в качестве эталонного изображения.

На этапе a1) эталонный срез может быть окрашен, например, с помощью красителей гематоксилина и эозина (H&E) перед формированием изображения, чтобы увеличить контрастность и сделать некоторые морфологические признаки видимыми. Например, 20 эталонное изображение представляет собой изображение препарата ткани в целом, которая должна быть исследована.

В соответствии с примером настоящего изобретения для этапа b) это обеспечено:

b1) создание блока микроматрицы, содержащего по меньшей мере один микрообразец ткани, размещенный в структуре блока;

25 b2) формирование по меньшей мере одного среза микроматрицы блока микроматрицы; и

b3) формирование изображения среза микроматрицы в качестве изображения тканевой микроматрицы.

30 В соответствии с примером настоящего изобретения на этапе b2) по меньшей мере один срез микроматрицы является окрашенным. Факультативно, по меньшей мере один срез микроматрицы окрашен иначе, чем эталонный срез.

Другими словами, по меньшей мере один срез микроматрицы может быть окрашен с помощью по меньшей мере одного протокола окрашивания для визуализации морфологической информации некоторых интересующих признаков. Также биомаркеры, 35 такие как белки или нуклеиновые кислоты, могут являться целями окрашивания.

В соответствии с примером настоящего изобретения способ дополнительно содержит:

f) идентификацию интересующего признака в совмещенных изображениях микрообразца ткани на основе морфологической информации совмещенного изображения микрообразца ткани;

40 g) распознавание совпадающего признака в периферийной области на эталонном изображении на основе морфологической информации, причем периферийная область окружает соответствующее совмещенное изображение микрообразца ткани; и

h) распространение шаблона окрашивания интересующего признака в совмещенных изображениях микрообразца ткани на совпадающий признак в периферийной области, 45 в результате чего шаблон окрашивания выходит за периметр соответствующего совмещенного изображения микрообразца ткани.

Посредством распространения шаблона окрашивания на периферийную область вокруг изображений микрообразца ткани совпадающие признаки вне микрообразцов

ткани также окрашиваются или помечаются. Это может позволить пользователю, например, специалисту по клиническим лабораторным исследованиям, идентифицировать интересующие признаки не только внутри, но также и вне изображений микрообразца ткани. Другими словами, расширение шаблона окрашивания может увеличить результаты окрашивания, тем самым облегчая, например, ручную обработку и интерпретацию некоторых признаков.

В соответствии с примером настоящего изобретения этап g) дополнительно содержит:

g1) присвоение индекса качества к совпадающему признаку в периферийной области;

и

g2) определение диапазона периферийной области на основе назначенного индекса качества.

Другими словами, диапазон расширения (или экстраполяция) определяется посредством индекса качества, который может относиться к надежности совпадения признака. Это позволяет пользователю управлять распространением процесса установления совпадения признака вне изображений микрообразца ткани.

В соответствии с примером настоящего изобретения шаблон окрашивания, который распространяется на совпадающий признак, имеет прозрачность и/или интенсивность в зависимости от:

- присвоенного индекса качества; и/или

- расстояния от совмещенного изображения микрообразца ткани.

В примере интенсивность может постепенно изменяться с увеличением расстояния от микрообразцов ткани. Сокращение интенсивности также может зависеть от индекса качества, относящегося к надежности расширения признака. В результате пользователь (например, специалист по клиническим лабораторным исследованиям) может идентифицировать надежность расширения признака (или установления совпадения признака) согласно соответствующей интенсивности и/или прозрачности совпадающих признаков.

В соответствии с примером настоящего изобретения по меньшей мере два микрообразца ткани окрашены с помощью разных протоколов окрашивания. На этапе с) изображения микрообразца ткани по меньшей мере двух микрообразцов ткани совмещаются с эталонным изображением.

В результате несколько красителей могут быть визуализированы и проанализированы на одном и том же эталонном изображении (например, на изображении препарата в целом) одновременно в разных позициях. Это может облегчить, например, определение подтипа опухоли для онкологической диагностики. Взятие нескольких микрообразцов в разных позициях также может быть полезным, например, для понимания неоднородного аспекта опухолей.

В соответствии с примером настоящего изобретения способ дополнительно содержит:

b4) обеспечение дополнительного изображения микроматрицы дополнительного среза микроматрицы, полученного из блока микроматрицы, причем дополнительный срез микроматрицы окрашен иначе, чем срез микроматрицы; и

c1) совмещение дополнительных изображений микрообразца ткани по меньшей мере одного из микрообразцов ткани дополнительного изображения микроматрицы с эталонным изображением.

Срез микроматрицы также упоминается как первый срез микроматрицы, в то время как дополнительный срез микроматрицы также упоминается как второй срез микроматрицы.

Другими словами, последовательные препараты могут принимать разное



окрашивание и/или окрашивание для разных биомаркеров. В результате возможно окрасить один и тот же микрообразец ткани с помощью разных протоколов окрашивания для лучшего понимания информации лабораторного исследования.

В соответствии с примером настоящего изобретения на этапе с1) дополнительные изображения микрообразца ткани совмещаются на основе по меньшей мере одного из ранее совмещенных изображений микрообразца ткани.

Поскольку некоторая информация, такая как ориентация индивидуального микрообразца ткани относительно направления тканевой микроматрицы, остается неизменной (или почти неизменной) для всех срезов из одного и того же блока микроматрицы, такая информация может использоваться для улучшения процесса установления совпадения.

В соответствии с четвертым аспектом изобретения обеспечен элемент компьютерной программы для управления устройством в соответствии с одним из описанных выше и далее вариантов осуществления, который при его исполнении процессором, выполнен с возможностью выполнения способа изобретения.

В соответствии с пятым аспектом изобретения обеспечен компьютерно-читаемый носитель, хранящий элемент программы.

Термин "эталонное изображение" также может упоминаться как "изображение препарата в целом", цифровое изображение или цифровой препарат. Эталонное изображение относится к данным изображения, созданным из препаратов (например, на стекле) с использованием сканирующего устройства. Эталонные изображения (изображения препарата в целом, цифровые изображения или цифровые препараты) могут быть непосредственно обеспечены сканирующим устройством, таким как настольный сканер препаратов. В качестве альтернативы эталонные изображения могут быть обеспечены системой управления изображениями, которая предоставляет возможность архивирования и интеллектуального извлечения либо локально, либо дистанционно через Интернет.

Термин "блок образца ткани", также называемый донорским блоком, относится к ткани, полученной из области тела человека или не человека. Блок образца ткани может быть получен из живого организма или также из неживого (мертвого) организма, и может быть залит в парафин для более позднего использования. Например, в зависимости от подозреваемого типа рака блок образца ткани может быть получен по-разному, например, посредством прицельной биопсии, трепанобиопсии, эксцизионной/инцизионной биопсии, резекции и т.д.

Термин "срез образца" или "срез" относится к тонкому слою лабораторного блока образца, который получен рассечением залитого в парафин лабораторного блока образца (например, после процедур химической фиксации, обработки и заливки) на тонкие слои (толщина может составлять порядка нескольких микрометров).

Термин "препарат образца" относится к носителю, обеспеченному для поддержки (и тем самым переноса) срезов образцов в целях обработки изображений, а также в архивных целях для хранения срезов образцов. В примере препарат образца содержит стеклянную подложку, на которую помещен срез образца. Покрытие, например, тонкий слой или пластина из стекла или полимера может быть обеспечен для защиты и удержания среза образца.

Термин "блок микроматрицы", также называемый реципиентным блоком, относится к матрицам микрообразцов ткани, которые могут принадлежать разным позициям и происходить из разных позиций в одном и том же блоке образца ткани и/или из разных блоков образца ткани.

Термин "микрообразец ткани" относится к секциям образца в блоке микроматрицы. Микрообразцы ткани могут быть извлечены посредством пункции из блока образца ткани (или донорского блока) в разных позициях и размещаются в блоке микроматрицы (или реципиентном блоке) по регулярному шаблону. Микрообразцы ткани могут иметь диаметр от 0,6 до 2 мм или любое другое подходящее значение. Следовательно, блок микроматрицы может содержать сотни микрообразцов ткани в форме пятен на одном препарате. Например, микрообразец ткани также упоминается как микрообразец ткани в случае, если секции образца представляют собой секции ткани.

Термин "срез микроматрицы" относится к тонкому слою блока микроматрицы, который получен рассечением блока микроматрицы на тонкие слои.

Термин "изображение микроматрицы" относится к данным изображения, созданным из среза микроматрицы с использованием цифрового устройства захвата или сканирования изображения. Изображение микроматрицы может содержать и/или являться ссылкой на отдельный файл, содержащий аннотации для отслеживания различных изображений из источника в каждом изображении.

В соответствии с аспектом настоящего изобретения изображения микрообразцов ткани тканевых микроматриц совмещаются с первоначальным изображением препарата ткани в целом в соответствующих позициях. Совмещение изображений микрообразцов ткани с первоначальным изображением препарата в целом может облегчить понимание контекста микрообразцов ткани во всей ткани, например, во всей опухоли. Совмещение может включать в себя смещение в плоскости, поворот и растяжение изображений, чтобы получить минимальное количество совпадающих признаков между изображением и эталонным изображением. Количество совпадающих признаков может составлять от 50 до 500 или другое желаемое значение.

Отображение совмещенных изображений позволяет пользователю переключаться между видом эталонного изображения и видом соответствующего микрообразца ткани, который обеспечивает результат другой процедуры окрашивания. Несколько окрашенных изображений могут быть доступными из одного и того же микрообразца, все совмещенные друг с другом так, чтобы пользователь мог переключаться между разными изображениями. В качестве альтернативы полупрозрачное изображение может быть наложено на эталонное изображение, чтобы помочь интерпретации наблюдений. Факультативно цифровое окрашивание может быть выполнено в областях вне изображений микрообразцов ткани, в результате чего шаблон окрашивания микрообразцов ткани распространяется в периферийную область совмещенного эталонного изображения. Интенсивность цифрового окрашивания может угасать (т.е. увеличиваться прозрачность) с увеличением неопределенности и/или расстояния от микрообразца ткани, к которому оно относится. Расширение шаблона окрашивания может облегчить ручную обработку и интерпретацию. В качестве дополнительной факультативной возможности несколько микрообразцов в разных позициях и/или несколько красителей могут быть совмещены вместе с первоначальным изображением препарата в целом, например, для понимания неоднородного аспекта опухолей, для определения подтипов опухолей для онкологической диагностики, или в любых других целях анализа.

Эталонное изображение может представлять собой предпочтительно окрашенную с помощью гематоксилина и эозина (H&E) секцию ткани образца от пациента. Эта секция предпочтительно получена перед изготовлением микроматрицы. Позиции микрообразцов, которые должны быть извлечены из донорского блока ткани, могут быть определены на эталонном изображении. Координаты позиций микрообразцов

могут храниться в файле и использоваться в качестве начальной позиции для совмещения изображений из соответствующих микрообразцов с эталонным изображением. Секции, содержащие массив микрообразцов, подвергаются разным испытаниям с окрашиванием, предпочтительно направленным на биомаркеры, например, для определения подтипа

- 5 опухоли и получения информации, которая поддерживает диагностику пациента.
- Изображения микрообразцов, соответствующие одному и тому же блоку ткани из источника, могут быть объединены в единственном изображении и совмещены с эталонным изображением. Это могут быть изображения из разных окрашиваний. Виртуальное окрашивание вне области микрообразца может представлять собой
- 10 комбинированное окрашивание из разных изображений для представления комбинации информации. В качестве примера можно комбинировать окрашивание клеточной мембраны, например, для рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2) с ядерным окрашиванием, например, для рецепторов эстрогена (ER), и факультативно объединить его с окрашиванием флуоресцентной гибридизации *in situ*
- 15 (FISH) для усиления гена *Her2-neu* в образце опухоли молочной железы. Таким образом, вся информация может быть отображена на единственном виде с возможностью выделить или затемнить каждую из окрасок индивидуально. Посредством наложения и распространения окрашивания вне области микрообразца специалист по клиническим лабораторным исследованиям получает лучшее впечатление от свойств опухоли.
- 20 Посредством выделения или затемнения окрашивание изображений в наложении виртуальное окрашивание представлено также в области микрообразца в дополнение к области, окружающей микрообразец. Виртуальное окрашивание может использовать другие цвета в отличие от первоначальных красителей, чтобы обеспечить возможность рассматривать накладывающиеся области.
- 25 Эти и другие аспекты настоящего изобретения станут очевидны и будут объяснены со ссылкой на варианты осуществления, описанные далее.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ**

Далее будут описаны иллюстративные варианты осуществления изобретения со ссылкой на следующие чертежи.

- 30 Фиг. 1 показывает пример способа для исследования ткани.
- Фиг. 2 показывает дополнительный пример способа для исследования ткани.
- Фиг. 3А-3В показывают схематическую иллюстрацию для фиг. 2.
- Фиг. 4 показывает пример для совмещения изображения микрообразца ткани с эталонным изображением.
- 35 Фиг. 5 показывает другой пример способа для исследования ткани.
- Фиг. 6 показывает пример расширения шаблона окрашивания, показанного на фиг. 4.
- Фиг. 7 показывает дополнительный пример способа для исследования ткани.
- Фиг. 8 показывает еще один дополнительный пример способа для исследования
- 40 ткани.
- Фиг. 9 показывает другой пример способа для исследования ткани.
- Фиг. 10 показывает схематическую компоновку примера устройства для исследования ткани.
- Фиг. 11 показывает схематическую компоновку примера системы для исследования
- 45 ткани.
- Фиг. 12, фиг. 13 и фиг. 14 показывают фотографические изображения вариантов осуществления, показанных на фиг. 4, фиг. 6 и фиг. 8, соответственно.
- Фигуры проиллюстрированы лишь схематично, а не с соблюдением масштаба.

Одинаковые ссылочные позиции относятся к одинаковым или подобным признакам на всех фигурах.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Фиг. 1 показывает основные этапы способа 10 для исследования ткани. Способ

содержит следующие этапы:

- На первом этапе 12, также называемом этапом а), обеспечивается эталонное изображение эталонного среза, полученного из блока образца ткани.

- На втором этапе 14, также называемом этапом b), обеспечивается изображение микроматрицы среза микроматрицы, содержащей по меньшей мере один микрообразец ткани, полученный по меньшей мере из блока образца ткани.

- На третьем этапе 16, также называемом этапом с), изображения микрообразца ткани по меньшей мере одного микрообразца ткани совмещаются с эталонным изображением на основе пространственного размещения соответствующего микрообразца ткани в блоке образца ткани.

- На четвертом этапе 18, также называемом этапом d), совмещенные изображения микрообразца ткани обеспечиваются в сочетании с эталонным изображением с целью анализа.

На этапе а) эталонное изображение может быть ранее сохранено в системе управления изображениями, которая предоставляет возможность извлечения либо локально, либо дистанционно. Эталонное изображение также может быть непосредственно обеспечено устройством захвата изображений, таким как настольный сканер препаратов.

Фиг. 2 показывает факультативную возможность, в соответствии с которой для этапа а) обеспечено: а1) формирование 20 среза эталонного изображения из блока образца ткани; и а2) формирование 22 изображения из эталонного среза в качестве эталонного изображения. Факультативные этапы а1) и а2) обозначены на фиг. 2 пунктирной линией.

На этапе а1) эталонный срез может быть окрашен, например, с помощью красителя Н&Е перед формированием изображения, чтобы увеличить контрастность и сделать морфологические признаки видимыми.

На этапе b) изображение микроматрицы также может быть ранее сохранено в системе управления изображениями. В качестве альтернативы изображение микроматрицы может быть обеспечено устройством захвата изображений.

Следует отметить, что символы алфавита (буквы), используемые для этапов способа, использованы для различения этапов способа, и эти символы, однако, не предназначены для ограничения порядка этапов способа алфавитной последовательностью. Например, эталонное изображение также может быть извлечено после удаления микрообразцов ткани. Другими словами, исследование ткани также может быть выполнено на основе следующих последовательных этапов: b)-a)-c)-d).

Также на фиг. 2 проиллюстрирована дополнительная факультативная возможность, в соответствии с которой для этапа b) обеспечено: b1) создание 24 блока микроматрицы, содержащей по меньшей мере один микрообразец ткани, размещенный в структуре блока; b2) формирование 26 по меньшей мере одного среза микроматрицы блока микроматрицы; и b3) формирование 28 изображения среза микроматрицы в качестве изображения тканевой микроматрицы. Факультативные этапы b1)-b3) также обозначены в фиг. 2 пунктирной линией.

На этапе b2) по меньшей мере один срез микроматрицы может быть окрашен. Факультативно по меньшей мере один срез микроматрицы окрашен иначе, чем эталонный срез.

Другими словами, срез микроматрицы может факультативно рассматриваться с помощью протокола окрашивания, например, для оценки сигнальных белков или молекулярных биомаркеров рака.

Фиг. 3А-3D показывают факультативные этапы b1)-b3).

5 На фиг. 3А используется донорская пункционная игла 30, чтобы извлечь по меньшей мере один микрообразец 32 ткани из блока 34 образца ткани (или донорского блока).

Факультативно цифровые изображения препарата в целом, окрашенные с помощью Н&Е, полученные из блока 34 образца ткани, т.е. донорского блока со встроенным в парафин образцом ткани, могут быть получены перед процессом пункции. Позиции  
10 микрообразцов ткани, которые будут удалены, могут быть выбраны и обозначены на соответствующем цифровом изображении препарата в целом. Таким образом, доступны координаты разных микрообразцов ткани. Таким образом, тканевая микроматрица 36 может быть создана автоматически.

На фиг. 3В извлеченные микрообразцы ткани 32 размещаются или повторно  
15 собираются в блоке 36 микроматрицы (или в реципиентном блоке).

Производство микрообразцов 32 ткани и сборка в блоке 36 микроматрицы могут потребовать некоторой информации обратной связи от блока 34 образца ткани. Например, для контроля цифровые изображения препарата в целом могут быть извлечены из блока 34 образца ткани после удаления микрообразцов 32 ткани. Хотя  
20 не проиллюстрировано, в качестве факультативной возможности из эталонных образцов могут быть добавлены дополнительные микрообразцы ткани, чтобы служить в качестве калибровочного эталона для различных намеченных реакций окрашивания.

На фиг. 3С по меньшей мере один срез 38 тканевой микроматрицы создается посредством разрезания или рассечения блока 36 микроматрицы 36 на секции толщиной, например, 4-5 микрон. Срез тканевой микроматрицы 38 поддерживается прозрачным  
25 препаратным стеклом 40. Срез 38 микроматрицы может быть просканирован для получения изображения препарата в целом среза 38 микроматрицы или сохранен для более позднего использования.

Факультативно срез 38 микроматрицы может быть окрашен биомаркерами в соответствии с предстоящими исследованиями. Это может быть иммунологическое окрашивание или окрашивание с гибридизацией *in situ*, или любое другое специальное окрашивание, или их комбинация, в светлопольном режиме или с флюоресценцией. После процедур окрашивания срез 38 микроматрицы сканируется, чтобы получить  
30 изображение препарата в целом окрашенного среза 38 микроматрицы.

35 Фиг. 4 показывает пример этапа с) для совмещения изображения 42 микрообразца ткани с эталонным изображением 44.

Изображение 42 микрообразца ткани относится к области изображения, которая соответствует микрообразцу 32 ткани (см. фиг. 3С) в изображении препарата в целом среза 38 микроматрицы (см. фиг. 3С). Эталонное изображение 44 может быть получено  
40 до или после удаления микрообразцов ткани. В случае, если эталонное изображение 44 взято после удаления микрообразца, может быть необходим тщательный процесс извлечения и сборки, поскольку могут использоваться только координаты от микрообразцов ткани.

Также на фиг. 4 в качестве факультативной возможности проиллюстрировано, что  
45 микрообразец 32 ткани рассматривается с протоколом окрашивания для окрашивания или придания цвета интересующим признакам 46 внутри микрообразца 32 ткани. В этом примере интересующие признаки 46 относятся к цитоплазме опухолевых клеток.

Изображение 42 микрообразца ткани совмещается с эталонным изображением 46

на основе пространственного размещения соответствующего микрообразца ткани в блоке образца ткани. Пространственное размещение может быть определено на основе соответствия признаков, на основе координат или в комбинации.

Термин "совмещать" относится к размещению или изменению позиции изображения (изображений) микрообразца ткани на соответствующих позициях на эталонном изображении. Совмещение может быть основано на интенсивности или на признаках.

Способы на основе интенсивности сравнивают шаблоны интенсивности в изображениях через метрики корреляции.

Способы на основе признаков находят соответствие между признаками изображения, такими как точки, линии, контур или другие признаки, которые известны в анализе изображений, которые могут быть определены вариациями интенсивности. Следовательно, способы на основе интенсивности также можно рассматривать как способы на основе признаков. Совмещение может быть выполнено посредством обнаружения соответствия признаков между изображением (изображениями) микрообразца ткани и участком (участками) (или фрагментом) эталонного изображения. Изображение (изображения) микрообразца ткани может быть повернуто, сдвинуто или растянуто, чтобы оно соответствовало участку (участкам) эталонного изображения. Например, для совмещения изображения по меньшей мере некоторые признаки (например, А, В, С) в изображении (изображениях) микрообразца ткани проецируются на подобные признаки (например, А', В', С') в соответствующем участке (участках) эталонного изображения.

Термин "интересующий признак" относится к точкам, линиям и контурам, или другим признакам, которые известны при анализе изображения. Интересующие признаки могут иметь отношение, например, к подлежащим структурам некоторого биологического материала (например, к цитоплазме опухолевых клеток), к интересующей области (например, к области, содержащей ткань) или к области удаления (например, к области, в которой ткани соскоблены, например, в целях молекулярных диагностических исследований) и т.д.

Фиг. 5 показывает дополнительную факультативную возможность, в соответствии с которой способ 10 дополнительно содержит:

f) идентификацию 48 интересующего признака в совмещенных изображениях микрообразца ткани на основе морфологической информации совмещенного изображения микрообразца ткани;

g) распознавание 50 совпадающего признака в периферийной области на эталонном изображении на основе морфологической информации, причем периферийная область окружает соответствующее совмещенное изображение микрообразца ткани; и

h) распространение 52 шаблона окрашивания интересующего признака в совмещенных изображениях микрообразца ткани на совпадающий признак в периферийной области, в результате чего шаблон окрашивания выходит за периметр соответствующего совмещенного изображения микрообразца ткани.

В вариантах осуществления, относящихся к этой факультативной возможности, модуль тканевой микроматрицы идентифицирует, какой интересующий признак в изображении микрообразца может быть расширен в соответствии с этапом h), определяя, находится ли интересующий признак в контакте с границей изображения микрообразца. Если контакт существует, это может являться показателем того, что совпадающий признак может существовать в периферийной области на эталонном изображении. Тогда модуль тканевой микроматрицы анализирует эталонное изображение в периферийной области в позиции контакта или вокруг позиции контакта, чтобы определить, может ли совпадающий признак действительно быть найден в эталонном

изображении. Совпадающий признак также должен находиться в контакте с границей изображения микрообразца в той же самой позиции (позициях), как интересующий признак. Специалист в области техники поймет, что возможны некоторые альтернативы. Например, модуль тканевой микроматрицы может использовать эталонное изображение вместо изображения микрообразца, чтобы обнаружить наличие контакта между границей изображения микрообразца и потенциальным совпадающим признаком. Когда контакт обнаружен, это может являться показателем, что интересующий признак в изображении микрообразца может соответствовать потенциальному совпадающему признаку и, таким образом, являться объектом распространения шаблона окрашивания в соответствии с этапом h).

Распространение шаблона окрашивания интересующего признака в совмещенных изображениях микрообразца ткани на совпадающий признак в периферийной области, в результате которого шаблон окрашивания выходит за периметр соответствующего совмещенного изображения микрообразца ткани, может быть реализовано посредством анализа в изображении микрообразца интенсивности пикселей интересующего признака, которые находятся около упомянутой границы. Интенсивность этих пикселей может служить основой для определения интенсивности пикселей, составляющих расширение шаблона окрашивания. Специалист в области техники поймет, что существует много разных возможностей для такого определения, например, но без ограничения, вычисление средней интенсивности упомянутых пикселей. Термин "морфологическая информация" относится к появлению в изображении таких признаков, как форма, структура, цвет, шаблон и т.д. Некоторая морфологическая информация может быть получена после процесса окрашивания.

Термин "совпадающий признак" относится к точкам, линиям и контурам в периферийной области на эталонном изображении, которые имеют морфологическую информацию, сходную с интересующим признаком в изображении микрообразца ткани. Например, если интересующий признак относится к подлежащим структурам некоторого биологического материала, таким как цитоплазма опухолевых клеток, совпадающий признак также может относиться к соответствующим подлежащим структурам в периферийной области. В дополнительном примере, в случае, если интересующий признак относится к интересующей области, такой как область, содержащая ткань, совпадающий признак также может относиться к интересующей области.

Расширение, также называемое экстраполяцией шаблона окрашивания, относится к цифровой замене цвета совпадающего признака на цвета, подобные цветам окрашивания интересующего признака. При желании интенсивность/прозрачность может быть адаптирована, например, к расстоянию или подобию между совпадающим признаком и интересующим признаком. Распространение шаблона окрашивания на области вне области микрообразца ткани может облегчить ручную обработку и интерпретацию.

Фиг. 6 показывает пример расширения шаблона окрашивания, показанного на фиг. 4.

Идентифицируются совпадающие признаки 54, которые соответствуют интересующим признакам 46. В этом примере совпадающие признаки 54 также относятся к цитоплазме опухолевых клеток, но вне изображения 42 микрообразца ткани.

Таким образом, соответствующие интересующие признаки вне изображений микрообразца ткани, т.е. совпадающие признаки, могут быть окрашены или отмечены в цифровой форме. Это может оказать поддержку пользователю, например, специалисту по клиническим лабораторным исследованиям, при идентификации интересующих

признаков не только в изображениях микрообразца ткани, но также и во внешних областях, и, таким образом, это облегчает ручную обработку и интерпретацию.

Периферийная область может иметь диапазон. Другими словами, признаки за пределами диапазона далее не окрашиваются и в цифровой форме. Диапазон может составлять, например, порядка от 1/100 радиуса микрообразца до 2 радиусов или больше.

Кроме того, фиг. 6 иллюстрирует вариант осуществления изобретения, который еще не обсуждался, в котором модуль анализа тканевой микроматрицы имеет в окрашенный в цифровой форме интересующий признак 57 в эталонном изображении, которое не находится в контакте с границей изображения микрообразца, но все еще на предопределенном расстоянии от упомянутой границы. Действительно, модуль анализа тканевой микроматрицы определил, что этот признак 57 имеет строение, которое подобно интересующему признаку, присутствующему в изображении микрообразца (не показан на фиг. 6). Посредством не ограничивающего примера интересующий признак может представлять собой железу, имеющую строение с характеристикой, хорошо распознаваемой модулем анализа. В зависимости от типа интересующего признака один конкретный характерный параметр может использоваться модулем анализа, например, но без ограничения, плотность клетки, размер ядра, интенсивность окрашивания, соотношение цитоплазмы и ядра, форма клетки и т.д.

Фиг. 7 показывает дополнительную факультативную возможность, в соответствии с которой этап g) дополнительно содержит: g1) назначение 56 индекса качества совпадающему признаку в периферийной области; и g2) определение 58 диапазона периферийной области на основе назначенного индекса качества.

В примере индекс качества назначается на основе подобия морфологической информации между интересующим признаком и совпадающим признаком.

В дополнительном примере другие количественные показатели, такие как подобие ткани в целом, могут использоваться для определения индекса качества.

Теперь со ссылкой на фиг. 6 в качестве дополнительной факультативной возможности шаблон окрашивания, который распространяется на совпадающие признаки 54, имеет прозрачность и/или интенсивность в зависимости: от назначенного индекса качества и/или от расстояния от совмещенного изображения микрообразца ткани.

Например, как показано на фиг. 6, прозрачность и/или интенсивность совпадающих признаков 54 могут изменяться в соответствии с расстоянием до совмещенного изображения микрообразца ткани. Другими словами, совпадающие признаки 54 вблизи границы 60 изображения 42 микрообразца ткани могут принять такую же интенсивность окрашивания, как у интересующих признаков 46 внутри изображения 42 микрообразца ткани, тогда как совпадающие признаки 54 вдали от изображений микрообразца ткани могут постепенно уменьшаться.

В дополнительном примере (далее не показан) интенсивность спроецированного или расширенного окрашивания может быть уменьшена с помощью сокращенного назначенного индекса качества, назначенного совпадающему признаку. Например, ядру опухолевых клеток может быть назначен высокий индекс качества и тем самым высокая интенсивность, тогда как цитоплазме опухолевых клеток может быть назначен низкий индекс качества и тем самым низкая интенсивность. В дополнительном примере индекс качества относится к протоколу окрашивания, применяемому к препарату образца. Таким образом, индексы качества могут использоваться для оценки границы или диапазон для каждого биомаркера отдельно.

Таким образом, пользователь может идентифицировать надежность расширения



признака (или совпадения признака) согласно соответствующей интенсивности и/или прозрачности совпадающих признаков.

Фиг. 8 показывает дополнительный вариант, в соответствии с которым по меньшей мере два микрообразца 38 ткани (см. примеры на фиг. 3С) окрашиваются с помощью разных протоколов окрашивания (обозначены разными шаблонами), и на этапе с) изображения 42 микрообразца ткани по меньшей мере двух микрообразцов 38 ткани совмещаются с эталонным изображением 44.

Факультативно изображения 42 микрообразца ткани могут иметь разные степени расширения.

Термин "протокол окрашивания" относится к некоторой процедуре, применяемой к микрообразцам ткани. Термин "окрашивать" относится к окраске в ином случае прозрачных секций ткани, чтобы тем самым позволить высококвалифицированным специалистам по клиническим лабораторным исследованиям, например, рассматривать морфологию (структуру) ткани, или искать присутствие или преобладание конкретных клеточных типов, структур или даже микроорганизмов, таких как бактерии, белков и нуклеиновых кислот.

Принимаются во внимание различные протоколы окрашивания, в том числе, например, обычные красители, специальные красители и усовершенствованные красители.

Термин "обычный краситель" относится к красителю Н&Е, или красителю НЕ, который является одним из основных красителей в лабораторных исследованиях и используется "обычно" со всеми препаратами образцов ткани для выявления базовых структур и состояний ткани.

Термин "специальные красители" относится к большому количеству альтернативных методик окрашивания, которые используются, когда краситель Н&Е не предоставляет всю информацию, необходимую специалисту по клиническим лабораторным исследованиям или исследователю. Например, реактив Шиффа (PAS) часто используется для окрашивания биопсии почек, биопсии печени, при некоторых нарушениях отложения гликогена в поперечнополосатых мышцах и подозреваемых грибковых инфекциях.

Термин "усовершенствованные красители" относится к способам окрашивания, которые используют основанные на сродстве связывающие реактивы (иммуногистохимическое исследование) или гибридизацию *in situ* (ISH) для нацеливания на заданные белки или последовательности ДНК/РНК, соответственно. Например, в случае диагностики рака молочной железы различные ИНС-красители (например, на наличие протеинов ER, PR, Ki67 и HER2) могут использоваться для определения точного подтипа рака.

Таким образом, несколько красителей могут быть визуализированы на одном и том же эталонном изображении одновременно в одинаковых и/или разных позициях.

Отображение нескольких микрообразцов может использоваться, чтобы указать неоднородность опухоли и создать более хороший обзор опухоли в целом. Посредством факультативного расширения шаблона окрашивания пользователь может собрать информацию окрашивания вне областей микрообразца ткани и может прийти к более или менее полному окрашиванию препарата в целом. Эти процедуры могут быть повторены для каждого индивидуального окрашивания биомаркера. В результате интерпретация или процедуры ручной обработки могут быть облегчены.

Фиг. 9 показывает дополнительную факультативную возможность, в соответствии с которой способ 10 дополнительно содержит:

b4) обеспечение 62 дополнительного изображения микроматрицы дополнительного

среза микроматрицы, полученного из блока микроматрицы, дополнительный срез микроматрицы окрашен иначе, чем срез микроматрицы; и

c1) совмещение 64 дополнительных изображений микрообразца ткани по меньшей мере одного микрообразца ткани дополнительного изображения микроматрицы с эталонным изображением.

Дополнительный срез микроматрицы может упоминаться как второй срез микроматрицы, в то время как срез микроматрицы может упоминаться как первый срез микроматрицы.

Другими словами, несколько красителей также могут быть визуализированы на разных (например, последовательных) срезах микроматрицы в одной и той же позиции (например, в одном и том же микрообразце ткани).

Факультативно на этапе c1) дополнительные изображения микрообразца ткани совмещаются на основе по меньшей мере одного из ранее совмещенных изображений микрообразца ткани.

Это вызвано тем, что некоторая информация, например, ориентация индивидуального микрообразца ткани относительно направления тканевой микроматрицы, является одинаковой (или почти одинаковой) для всех срезов микроматрицы одного и того же блока микроматрицы (или реципиентного блока). Эта информация, таким образом, может использоваться для улучшения процесса совмещения. Например, в предположении одинаковой угловой ориентации всех изображений микрообразца ткани из одной и той же позиции информация, полученная из одного изображения микрообразца ткани, может использоваться для переориентации дополнительного или другого изображения микрообразца ткани из того же самого микрообразца ткани.

Совмещение изображений микрообразца ткани с эталонным изображением, например, может быть сделано по порядку срезания (или рассечения), каждый дополнительный срез микроматрицы может брать предыдущий срез микроматрицы в качестве эталона, когда окрашивание содержит достаточную информацию. Примером окрашивания является контрастное окрашивание гематоксилином (H). В случае флуоресцентного окрашивания может использоваться, например, ядерное окрашивание с помощью 4',6-диамидин-2-фенилиндола (DAPI).

Таким образом, возможно сделать два разных протокола окрашивания на двух последовательных срезах микроматрицы и затем объединить результаты для одного и того же микрообразца и факультативно наложить на него эталонное изображение для распространения в окружение. Другими словами, эта факультативная возможность состоит в том, чтобы иметь несколько протоколов окрашивания для нескольких срезов одного и того же блока микроматрицы и объединить изображения из этих окрашиваний в одном изображении, совмещенном с эталонным изображением. Таким образом, результаты одного и того же микрообразца ткани могут быть отображены в одном изображении или последовательности наложений, между которыми пользователь может выполнять переключение.

Следовательно, в качестве дополнительной или альтернативной факультативной возможности на фиг. 8 возможно иметь разные окрашивания на одном и том же микрообразце, объединяя разные протоколы окрашивания на двух последовательных срезах микроматрицы (далее не показано).

Безусловно, возможно сделать и то, и другое, т.е., иметь несколько протоколов окрашивания, и совместить и отобразить результаты для всех позиций микрообразца из одного и того же образца. Другими словами, дополнительная факультативная возможность состоит в том, чтобы объединить варианты, показанные на фиг. 8 и фиг.

9.

Также следует отметить, что могут быть объединены некоторые примеры, относящиеся к этапам способа. Например, как указано выше, возможно показать несколько окрашиваний из разных микрообразцов в одном представлении на эталонном изображении с цифровым окрашиванием. Другие комбинации также предусматриваются в этой заявке.

Фиг. 10 показывает пример устройства 100 для исследования тканей. Устройство содержит ввод 102 данных, модуль 104 анализа тканевой микроматрицы и вывод 106.

Ввод 102 данных выполнен с возможностью приема эталонного изображения эталонного среза, полученного из блока образца ткани; приема изображения микроматрицы среза микроматрицы, содержащего по меньшей мере один микрообразец ткани, полученный по меньшей мере из блока образца ткани; и обеспечения эталонного изображения и изображения микроматрицы модулю анализа тканевой микроматрицы. Ввод 102 данных может быть реализован в аппаратных средствах, программном обеспечении или их комбинации.

Модуль 104 анализа тканевой микроматрицы выполнен с возможностью совмещения изображения микрообразца ткани по меньшей мере одного микрообразца ткани с эталонным изображением на основе пространственного размещения соответствующего микрообразца ткани в блоке образца ткани. Аналогичным образом, модуль 104 анализа тканевой микроматрицы также может быть реализован в аппаратных средствах, программном обеспечении или их комбинации. Например, модуль 104 анализа тканевой микроматрицы может представлять собой процессор.

Вывод 106 выполнен с возможностью обеспечения совмещенного результата, полученного от модуля анализа тканевой микроматрицы, в целях дополнительного анализа. Вывод 106 также может быть реализован в аппаратных средствах, программном обеспечении или их комбинации.

Ввод 102 данных, таким образом, может упоминаться как интерфейс ввода данных, блок ввода данных или устройство ввода данных, в зависимости от типов реализаций. Аналогичным образом, вывод 106 может упоминаться как интерфейс вывода, блок вывода или устройство вывода.

В примере ввод 102 данных, модуль 104 анализа тканевой микроматрицы и вывод 106 могут быть реализованы в одном, едином устройстве.

В дополнительном примере ввод 102 данных, модуль 104 анализа тканевой микроматрицы и вывод 106 могут являться отдельными устройствами, которые собраны в устройстве 100.

Также следует отметить, что по меньшей мере один микрообразец ткани может быть либо окрашен, например, с помощью красителей ISH, либо не окрашен.

Если по меньшей мере одна ткань окрашена, в качестве факультативной возможности модуль 104 анализа тканевой микроматрицы дополнительно выполнен с возможностью идентификации интересующего признака в совмещенных изображениях микрообразца ткани на основе морфологической информации совмещенного изображения микрообразца ткани и распознавания совпадающего признака в периферийной области на эталонном изображении на основе морфологической информации, причем периферийная область окружает совмещенные изображения микрообразца ткани.

Модуль 104 анализа тканевой микроматрицы также выполнен с возможностью распространения шаблона окрашивания интересующего признака в совмещенных изображениях микрообразца ткани на совпадающий признак в периферийной области, в результате чего шаблон окрашивания выходит за периметр совмещенных изображений

микрообразца ткани.

Фиг. 11 показывает пример системы 108 для исследования ткани. Система содержит устройство 110 обеспечения изображения и устройство для исследования ткани в соответствии с одним из упомянутых выше примеров.

5 Устройство 110 обеспечения изображения выполнено с возможностью обеспечения эталонного изображения эталонного среза, полученного из блока образца ткани. Кроме того, устройство 110 обеспечения изображения выполнено с возможностью обеспечения изображения микроматрицы среза микроматрицы, содержащего по меньшей мере один микрообразец ткани, полученный по меньшей мере из блока образца ткани. Устройство  
10 110 обеспечения изображения также выполнено с возможностью обеспечивать эталонное изображение и изображение микроматрицы устройству для исследования ткани.

В примере устройство обеспечения изображения может содержать устройство захвата изображений, такое как сканер препаратов для цифровых клинических лабораторных исследований или микроскоп.

15 В дополнительном примере устройство обеспечения изображения также может содержать систему управления изображениями, которая предоставляет возможность архивирования и интеллектуального извлечения либо локально, либо дистанционно через Интернет.

Еще в одном дополнительном примере устройство обеспечения изображения может  
20 содержать устройство захвата изображений, например, для захвата изображения микроматрицы среза микроматрицы и системе управления изображением, например, для обеспечения эталонного изображения, которое ранее сохранено в системе управления изображением.

Также на фиг. 11 показано, что в качестве факультативной возможности обеспечен  
25 дисплей 112. Дисплей 112 выполнен с возможностью отображения совмещенных изображений микрообразца ткани в сочетании с эталонным изображением, например, методом наложения, с целью анализа.

Хотя дисплей 112 проиллюстрирован на фиг. 11 как компьютерный монитор, дисплей также может представлять собой интерактивный пользовательский интерфейс, например,  
30 сенсорный экран, чтобы дать пользователю возможность вводить дополнительные параметры для управления процессом совмещения.

Для лучшего понимания фиг. 12, фиг. 13 и фиг. 14 показывают фотографические изображения в соответствии с чертежами на фиг. 4, фиг. 6 и фиг. 8, соответственно. Следовательно, те же самые ссылочные номера указаны относительно фиг. 12-14. Чтобы  
35 избежать ненужного повторения, описания относительно фиг. 12-14, таким образом, не требуются.

В другом иллюстративном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечена компьютерная программа или элемент компьютерной программы, которые характеризуются тем, что выполнены с возможностью исполнять этапы способа в  
40 соответствии с одним из предыдущих вариантов осуществления на соответствующей системе.

Элемент компьютерной программы, таким образом, может быть сохранен на вычислительном блоке, который также может являться частью варианта осуществления настоящего изобретения. Этот вычислительный блок может быть выполнен с  
45 возможностью выполнять или вызывать выполнение этапов описанного выше способа. Кроме того, он может быть выполнен с возможностью управлять компонентами описанного выше устройства. Вычислительный блок может быть выполнен с возможностью работать автоматически и/или исполнять команды пользователя.

Компьютерная программа может быть загружена в оперативную память процессора. Процессор, таким образом, может быть выполнен с возможностью выполнять способ изобретения.

Этот иллюстративный вариант осуществления изобретения охватывает как компьютерную программу, которая с самого начала использует изобретение, так и компьютерную программу, которая посредством обновления превращает существующую программу в программу, которая использует изобретение.

Кроме того, элемент компьютерной программы может обеспечить все необходимые этапы для выполнения процедуры иллюстративного варианта осуществления способа, как описано выше.

В соответствии с дополнительным иллюстративным вариантом осуществления настоящего изобретения представлен компьютерно-читаемый носитель, такой как компакт-диск (CD-ROM), причем, компьютерно-читаемый носитель имеет сохраненный на нем элемент компьютерной программы, который описан посредством предыдущего раздела.

Компьютерная программа может быть сохранена и/или распространена на подходящем носителе, таком как оптический запоминающий носитель или твердотельный носитель, обеспеченный вместе или как часть других аппаратных средств, но также может быть распространена в других формах, например, через Интернет или другие проводные или беспроводные системы связи.

Однако компьютерная программа также может быть представлена по сети, такой как всемирная паутина, и может быть загружена в оперативную память процессора из такой сети. В соответствии с дополнительным иллюстративным вариантом осуществления настоящего изобретения обеспечен носитель для того, чтобы сделать доступным для загрузки элемент компьютерной программы, который выполнен с возможностью выполнять способ в соответствии с одним из ранее описанных вариантов осуществления изобретения.

Следует отметить, что варианты осуществления изобретения описаны со ссылкой на разные предметы. В частности, некоторые варианты осуществления описаны со ссылкой на пункты формулы изобретения типа способа, тогда как другие варианты осуществления описаны со ссылкой на пункты формулы изобретения типа устройства. Однако специалист в области техники сможет понять из предыдущего и последующего описания, что если не указано иначе, в дополнение к любой комбинации признаков, принадлежащих одному типу предмета, любая комбинация между признаками, относящимися к разным предметам, также считается раскрытой посредством этой заявки. Однако все признаки могут сочетаться, обеспечивая синергетические эффекты, которые представляют собой больше, чем простое суммирование признаков.

Хотя изобретение было проиллюстрировано и подробно описано в чертежах и предшествующем описании, такую иллюстрацию и описание следует считать иллюстративными, а не ограничивающими. Изобретение не ограничено раскрытыми вариантами осуществления. Другие изменения для раскрытых вариантов осуществления могут быть поняты и выполнены специалистами в области техники при осуществлении заявленного изобретения на основе изучения чертежей, описания и зависимых пунктов формулы изобретения.

В пунктах формулы изобретения слово "содержит" не исключает другие элементы или этапы, и употребление единственного числа не исключает множественности. Один процессор или другой блок может выполнять функции нескольких элементов, описанных в пунктах формулы изобретения. Тот лишь факт, что некоторые меры описаны во

взаимно различных зависимых пунктах формулы изобретения, не указывает, что комбинация этих мер не может использоваться для получения преимуществ. Любые знаки для ссылок в формуле изобретения не должны рассматриваться как ограничение объема изобретения.

5

# (57) Формула изобретения

1. Устройство (100) для исследования ткани, содержащее:

- ввод (102) данных;
- модуль (104) анализа тканевой микроматрицы; и
- вывод (106);

10

при этом ввод данных выполнен с возможностью приема эталонного изображения эталонного среза, упомянутый эталонный срез представляет собой срез образца, полученный посредством рассечения блока образца ткани; приема изображения микроматрицы среза микроматрицы, содержащего по меньшей мере один микрообразец ткани, полученный по меньшей мере из блока образца ткани; и обеспечения эталонного изображения и изображения микроматрицы модулю анализа тканевой микроматрицы;

15

причем модуль анализа тканевой микроматрицы выполнен с возможностью совмещения изображения микрообразца ткани по меньшей мере одного микрообразца ткани с эталонным изображением на основе пространственного размещения соответствующего микрообразца ткани в блоке образца ткани; и

20

при этом вывод выполнен с возможностью обеспечения совмещенного результата, полученного от модуля анализа тканевой микроматрицы, в целях дополнительного анализа.

2. Устройство по п. 1, в котором модуль анализа тканевой микроматрицы

25

дополнительно выполнен с возможностью идентификации по меньшей мере одного интересующего признака в совмещенном изображении микрообразца ткани на основе морфологической информации совмещенного изображения микрообразца ткани; распознавания совпадающего признака в периферийной области на эталонном изображении на основе морфологической информации, причем периферийная область окружает совмещенное изображение микрообразца ткани; и распространения шаблона окрашивания интересующего признака в совмещенных изображениях микрообразца ткани на совпадающий признак в периферийной области, в результате чего шаблон окрашивания выходит за периметр совмещенного изображения микрообразца ткани.

30

3. Система (108) для исследования ткани, содержащая:

- устройство (110) обеспечения изображения; и
- устройство для исследования ткани по одному из предыдущих пунктов,

35

в которой устройство обеспечения изображения выполнено с возможностью обеспечения эталонного изображения эталонного среза, полученного из блока образца ткани; обеспечения изображения микроматрицы среза микроматрицы, содержащего по меньшей мере один микрообразец ткани, полученный по меньшей мере из блока образца ткани; и обеспечения эталонного изображения и изображения микроматрицы устройству для исследования ткани.

40

4. Система по п. 3, дополнительно содержащая:

- дисплей (112);

45

при этом дисплей выполнен с возможностью отображения совмещенного изображения микрообразца ткани в сочетании с эталонным изображением с целью анализа.

5. Способ (10) для исследования ткани, содержащий этапы, на которых:

- а) обеспечивают (12) эталонное изображение эталонного среза, причем упомянутый

эталонный срез представляет собой срез образца, полученный посредством рассечения блока образца ткани;

b) обеспечивают (14) изображение микроматрицы среза микроматрицы, содержащего по меньшей мере один микрообразец ткани, полученный по меньшей мере из блока

5 образца ткани;

c) совмещают (16) изображение микрообразца ткани по меньшей мере одного микрообразца ткани с эталонным изображением на основе пространственного размещения соответствующего микрообразца ткани в блоке образца ткани; и

d) обеспечивают (18) совмещенное изображение микрообразца ткани в сочетании с

10 эталонным изображением с целью анализа.

6. Способ по п. 5, в котором для этапа a) обеспечены этапы, на которых

a1) формируют (20) эталонный срез из блока образца ткани; и

a2) формируют (22) изображение из эталонного среза в качестве эталонного изображения; и/или

15 в котором для этапа b) обеспечены этапы, на которых

b1) создают (24) блок микроматрицы, содержащий по меньшей мере один микрообразец ткани, размещенный в структуре блока;

b2) формируют (26) по меньшей мере один срез микроматрицы блока микроматрицы;

и

20 b3) формируют (28) изображение среза микроматрицы в качестве изображения тканевой микроматрицы.

7. Способ по п. 6, в котором на этапе b2) по меньшей мере один срез микроматрицы окрашен; и

25 в котором по меньшей мере один срез микроматрицы окрашен иначе, чем эталонный срез.

8. Способ по одному из пп. 5-7, дополнительно содержащий этапы, на которых

f) идентифицируют (48) интересующий признак в совмещенном изображении микрообразца ткани на основе морфологической информации совмещенного изображения микрообразца ткани;

30 g) распознают (50) совпадающий признак в периферийной области на эталонном изображении на основе морфологической информации, причем периферийная область окружает соответствующее совмещенное изображение микрообразца ткани; и

h) распространяют (52) шаблон окрашивания интересующего признака в совмещенном изображении микрообразца ткани на совпадающий признак в

35 периферийной области, в результате чего шаблон окрашивания выходит за периметр соответствующего совмещенного изображения микрообразца ткани.

9. Способ по п. 8, в котором этап g) дополнительно содержит этапы, на которых

g1) назначают (56) индекс качества совпадающему признаку в периферийной области;

и

40 g2) определяют (58) диапазон периферийной области на основе назначенного индекса качества.

10. Способ по п. 9, в котором шаблон окрашивания, который распространяется на совпадающие признаки, имеет прозрачность и/или интенсивность в зависимости от

- назначенного индекса качества; и/или

45 - расстояния от совмещенного изображения микрообразца ткани.

11. Способ по одному из пп. 5-10, в котором по меньшей мере два микрообразца ткани окрашены с помощью разных протоколов окрашивания; и

в котором на этапе c) изображения микрообразца ткани по меньшей мере двух

микрообразцов ткани совмещены с эталонным изображением.

12. Способ по одному из пп. 5-11, дополнительно содержащий этапы, на которых  
b4) обеспечивают (62) дополнительное изображение микроматрицы дополнительного  
среза микроматрицы, полученного из блока микроматрицы,

5     причем дополнительный срез микроматрицы окрашен иначе, чем срез микроматрицы;  
с1) совмещают (64) дополнительное изображение микрообразца ткани по меньшей  
мере одного микрообразца ткани дополнительного изображения микроматрицы с  
эталонным изображением.

13. Способ по п. 12, в котором на этапе с1) дополнительное изображение  
10   микрообразца ткани совмещается на основе по меньшей мере одного из ранее  
совмещенного изображения микрообразца ткани.

14. Элемент компьютерной программы для управления устройством по одному из  
пп. 1-4, который при его исполнении процессором, выполнен с возможностью  
выполнения этапов способа по одному из пп. 5-13.

15   15. Компьютерно-читаемый носитель, хранящий элемент программы по п. 14.

20

25

30

35

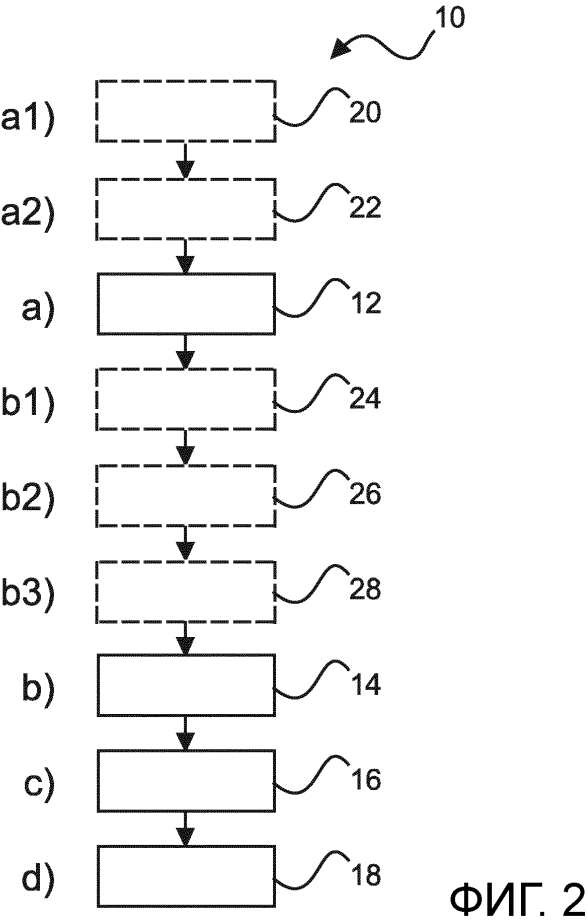
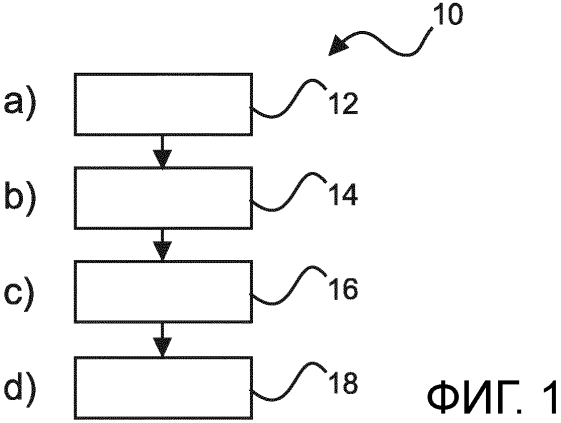
40

45



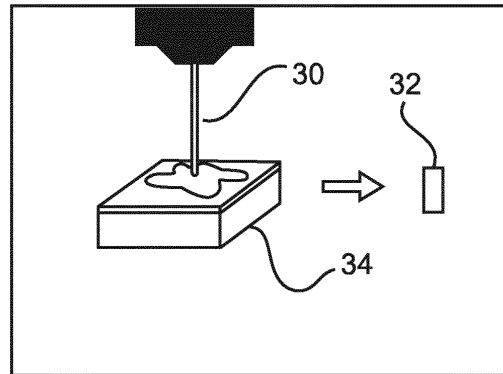
1

1/7

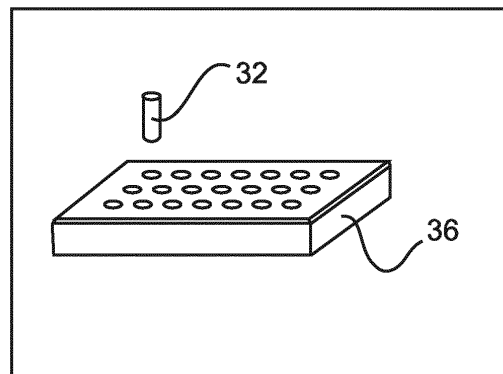


2

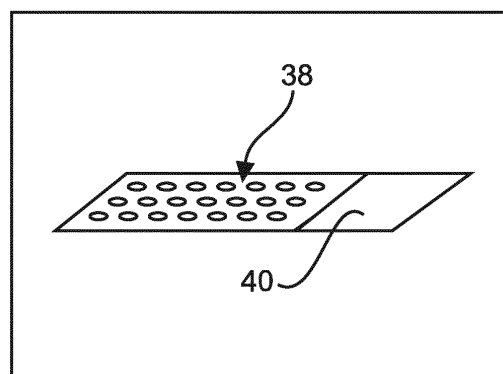
2/7



ФИГ. 3А

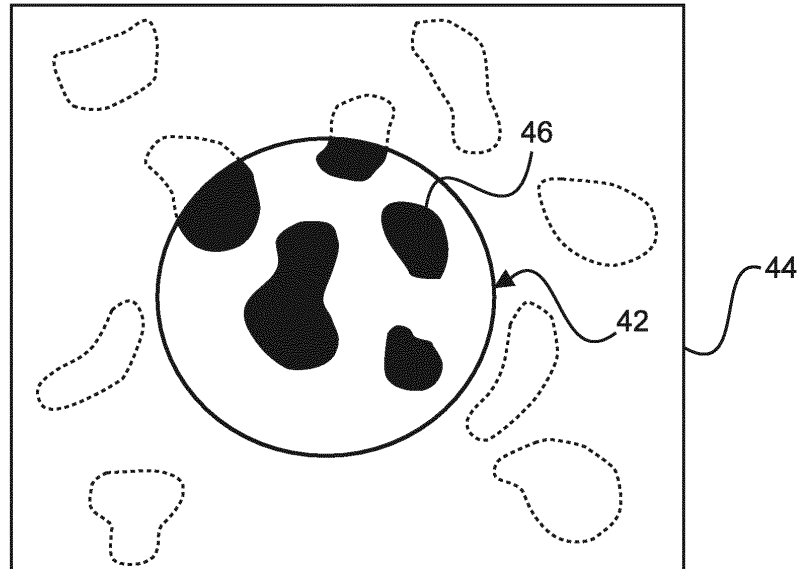


ФИГ. 3В

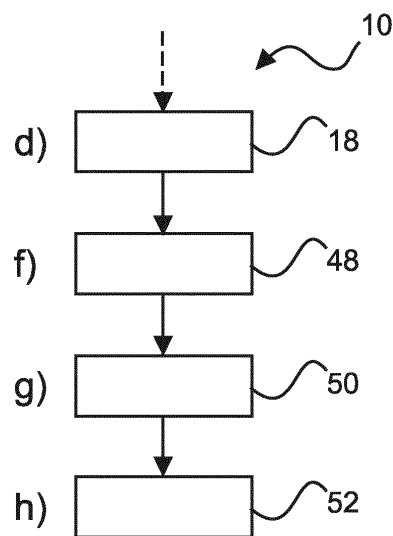


ФИГ. 3С

3/7

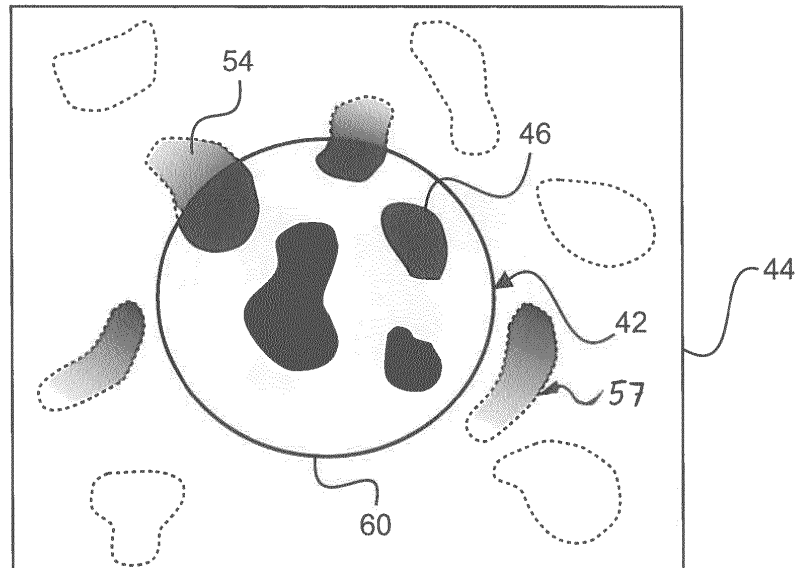


ФИГ. 4

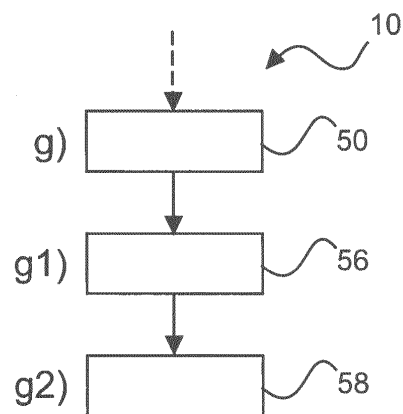


ФИГ. 5

4/7

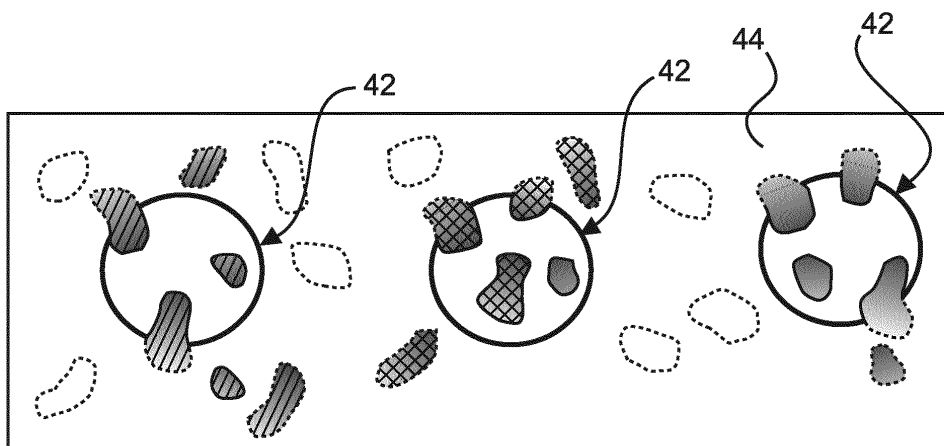


ФИГ. 6

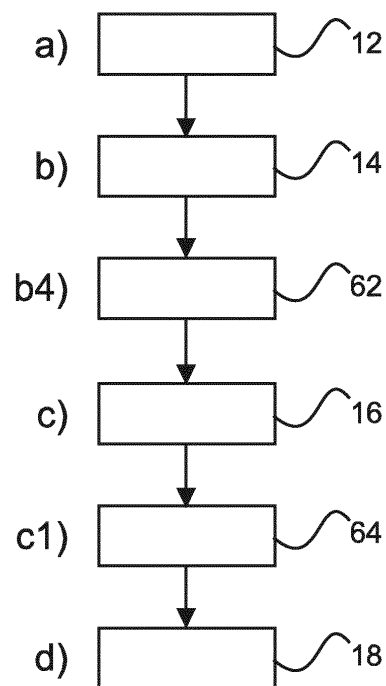


ФИГ. 7

5/7

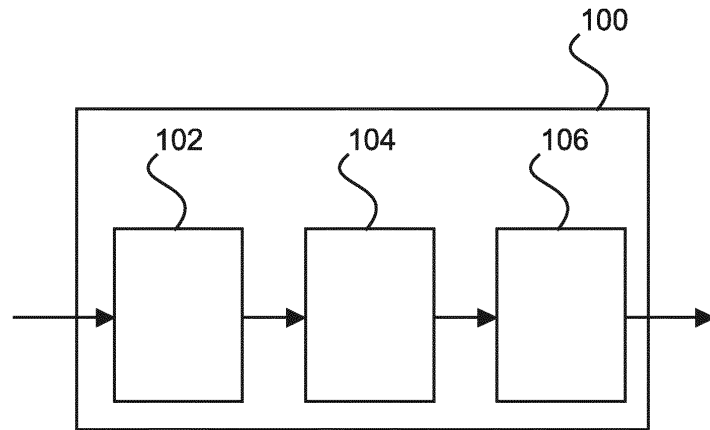


ФИГ. 8

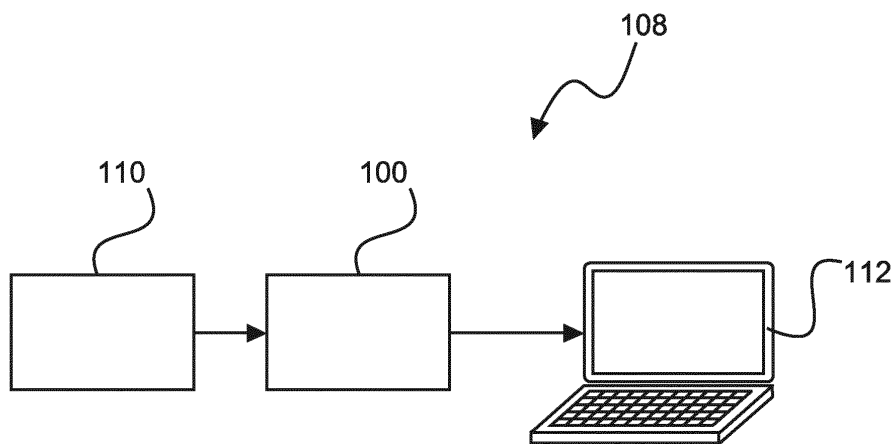


ФИГ. 9

6/7

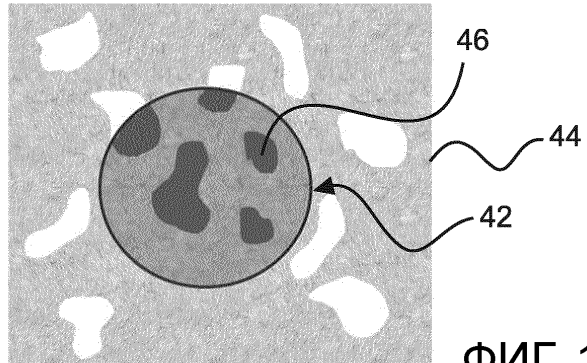


ФИГ. 10

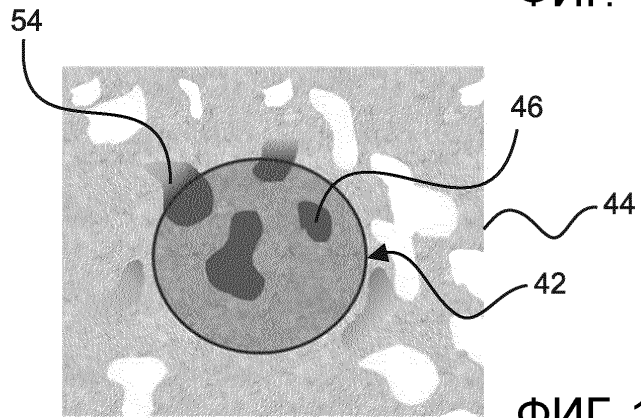


ФИГ. 11

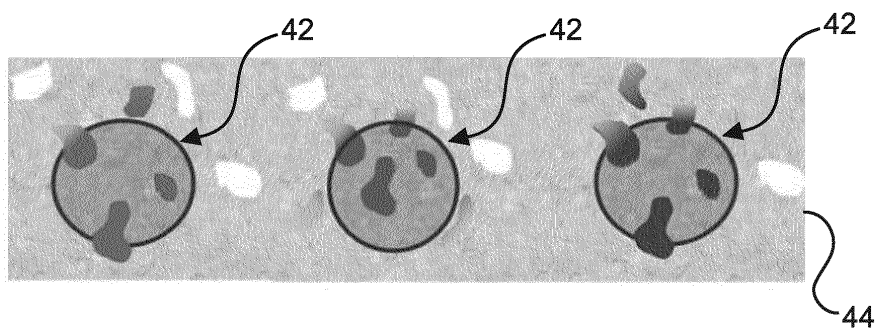
7/7



ФИГ. 12



ФИГ. 13



ФИГ. 14