

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 018 586**

51 Int. Cl.:

G01N 21/35 (2014.01)

G01N 33/50 (2006.01)

G01N 15/14 (2014.01)

G01J 3/453 (2006.01)

G01N 21/65 (2006.01)

G01N 15/10 (2014.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2019 PCT/GB2019/053245**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.05.2021 WO21094703**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2019 E 19832170 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2025 EP 4058784**

54 Título: **Procedimiento de detección de cáncer de pulmón**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.05.2025

73 Titular/es:

**SIERRA MEDICAL LTD (100.00%)
Ketton Suite The King Centre Main Road
Barleythorpe, Oakham, Rutland LE15 7WD, GB**

72 Inventor/es:

**FOREMAN, LIBERTY y
FARR, LANCE**

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 3 018 586 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

Procedimiento de detección de cáncer de pulmón

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a la detección del cáncer de pulmón.
- [0002]** El cáncer de pulmón se puede detectar, por ejemplo, mediante imágenes de rayos X (incluidas imágenes tomográficas) o mediante la toma de biopsias de tejido pulmonar.
- 10 **[0003]** El artículo "Near-infrared Raman spectroscopy for optical diagnosis of lung cancer"; ZHIWEI HUANG Y COL; INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER; vol. 107, n.º 6; 2003-12-20, páginas 1047-1052 describe un procedimiento de diagnóstico para determinar el cáncer de pulmón usando espectroscopía NIR de Raman donde se usa una distribución de gráfico de dispersión de la relación de intensidad de la señal de Raman respectivamente a 1445 cm^{-1} y a 1655 cm^{-1} como métrica para separar el tejido pulmonar canceroso del tejido pulmonar normal.
- 15 **[0004]** Un objeto de la presente invención es permitir la detección de cáncer de pulmón y otras enfermedades respiratorias de manera más conveniente, menos invasiva, en una etapa más temprana y de manera más confiable que otras estrategias.
- 20 **[0005]** Según un primer aspecto, se proporciona un procedimiento de diagnóstico para determinar la enfermedad pulmonar como se establece en el conjunto de reivindicaciones adjuntas.
- [0006]** Una distribución puede proporcionar una distinción que puede ser indicativa de una enfermedad pulmonar y puede permitir una identificación de etapa temprana menos invasiva, más conveniente y confiable de la enfermedad pulmonar (o de un sujeto en riesgo de enfermedad pulmonar).
- 25 **[0007]** La enfermedad pulmonar puede diagnosticarse en caso de que la distribución sea asimétrica. La distribución asimétrica puede ser particularmente indicativa de enfermedad pulmonar o riesgo de enfermedad pulmonar.
- 30 **[0008]** El procedimiento puede comprender además determinar una relación de valores atípicos a no atípicos en la distribución de características de interés y determinar la asimetría según la relación. Dicha relación puede proporcionar una medida de la distribución y puede seleccionarse para proporcionar una sensibilidad y/o especificidad diana.
- 35 **[0009]** La distribución puede ser asimétrica en caso de que la relación de valores atípicos a no atípicos esté por encima de un umbral. El umbral puede ser al menos 0,05, preferentemente al menos 0,1, preferentemente al menos 0,15. El umbral se puede seleccionar para proporcionar una sensibilidad y/o especificidad diana.
- 40 **[0010]** Los valores atípicos pueden determinarse dependiendo de un límite unilateral, o alternativamente un límite bilateral. El límite unilateral, o el límite bilateral, puede determinarse según una media de las características de interés y/o según una desviación estándar de las características de interés. El límite se puede seleccionar para proporcionar una sensibilidad y/o especificidad diana.
- 45 **[0011]** El procedimiento puede comprender además determinar una medida de asimetría de la distribución de características de interés y determinar la asimetría según la medida de asimetría. La medida de asimetría puede ser un sesgo, un sesgo de Pearson y/o una curtosis.
- [0012]** La enfermedad pulmonar puede diagnosticarse en caso de que la distribución tenga una propagación por encima de un umbral. Una distribución con una alta propagación, ya sea simétrica o asimétrica, puede ser particularmente indicativa de enfermedad pulmonar o riesgo de enfermedad pulmonar.
- 50 **[0013]** El procedimiento puede comprender además determinar una relación de valores atípicos a no atípicos en la distribución de características de interés, y determinar una propagación por encima de un umbral según la relación. Dicha relación puede proporcionar una medida de la propagación y se puede seleccionar para proporcionar una sensibilidad y/o especificidad diana. Los valores atípicos se determinan preferentemente según un límite bilateral. El límite bilateral puede determinarse según una media de las características de interés y/o según una desviación estándar de las características de interés.
- 55 **[0014]** El procedimiento puede comprender además determinar una desviación estándar como medida de la propagación, donde la enfermedad pulmonar se diagnostica en caso de que la desviación estándar esté por encima de un umbral. Se pueden usar otras medidas de la propagación, que incluyen: un ancho completo a la mitad del máximo para un histograma de la distribución; un intervalo entre la parte superior e inferior, por ejemplo, cuartiles, deciles o percentiles; una desviación media absoluta; o una combinación de dos o más medidas de la propagación.
- 60 **[0014]**
- 65

[0015] Por conveniencia y baja invasividad, la pluralidad de células puede ser del tracto respiratorio superior. La pluralidad de células son preferentemente células bucales.

5 **[0016]** Las interrogaciones espectroscópicas pueden ser una o más de: interrogaciones espectroscópicas de infrarrojos, interrogaciones espectroscópicas de infrarrojos por transformada de Fourier. Los espectros son preferentemente espectros de absorbancia o derivadas de los mismos.

10 **[0017]** Preferentemente, se obtienen al menos 20 espectros con cada espectro de una célula diferente, preferentemente al menos 50 espectros con cada espectro de una célula diferente, más preferentemente al menos 75 espectros con cada espectro de una célula diferente, aún más preferentemente al menos 100 espectros con cada espectro de una célula diferente.

15 **[0018]** La característica de interés puede ser: un área de pico en una banda espectroscópica de interés; un valor medio, una media aritmética ordinaria, una media aritmética ponderada o un centroide dentro de una banda espectroscópica de interés; un valor a un número de onda de interés; y/o un número de onda donde se produce un máximo o mínimo espectroscópico dentro de una banda espectroscópica de interés.

20 **[0019]** La banda espectroscópica de interés o número de onda de interés puede ser uno o más de: en la región de 1150 cm^{-1} ; entre 1140 y 1160 cm^{-1} ; en la región de 1080 cm^{-1} ; entre 1070 y 1090 cm^{-1} ; en la región de 1065 cm^{-1} ; entre 1060 y 1070 cm^{-1} ; en la región de 1050 cm^{-1} ; y entre 1060 - 1070 cm^{-1} .

[0020] La característica de interés puede ser una combinación de dos o más de las características de interés mencionadas anteriormente.

25 **[0021]** La enfermedad pulmonar puede ser cáncer de pulmón o una enfermedad respiratoria no cancerosa, opcionalmente una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

30 **[0022]** Preferentemente, cada interrogación espectroscópica es de una porción de una célula única, preferentemente de una porción de una célula única que incluye el núcleo. La porción puede incluir citoplasma.

[0023] El procedimiento puede comprender además normalizar los espectros a una altura de pico de amida II y/o calcular segundas derivadas de los espectros.

35 **[0024]** Según otro aspecto, se proporciona un programa informático comprendiendo medios de código para hacer que un sistema comprendiendo un ordenador y un espectrómetro lleve a cabo un procedimiento como el mencionado anteriormente.

[0025] Según otro aspecto, se proporciona un medio legible por ordenador que lleva un programa informático como se ha mencionado anteriormente.

40 **[0026]** Según otro aspecto de la presente descripción, se proporciona un sistema comprendiendo un ordenador y un espectrómetro.

45 **[0027]** Según otro aspecto de la presente descripción, se proporciona un programa de ordenador y un producto de programa de ordenador. Según otro aspecto de la presente descripción, se proporciona un medio legible por ordenador no transitorio que tiene almacenado en el mismo un programa. Según otro aspecto de la presente descripción, se proporciona un producto de programa informático comprendiendo código de software. Características implementadas en hardware generalmente pueden implementarse en software, y viceversa. Cualquier referencia a características de software y hardware en esta invención debería interpretarse en consecuencia.

50 **[0028]** Como se usa en esta invención, los medios más las características de la función pueden expresarse alternativamente en términos de su estructura correspondiente, tal como un procesador adecuadamente programado y memoria asociada.

55 **[0029]** Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de las siguientes realizaciones ejemplares que se describen con referencia a las figuras siguientes donde:

La Figura 1 es un gráfico de las áreas de los picos para los espectros de muestras de varios sujetos; y

60 La Figura 2 es un gráfico de la proporción de valores atípicos en comparación con los no atípicos para cada muestra.

[0030] Se recoge una muestra de células bucales de un sujeto y se fija, por ejemplo, en formaldehído al 4 % o formalina tamponada neutra (NBF) al 10 % durante 20 min. Las suspensiones celulares son citohiladas sobre sustratos adecuados para la transmisión de IR, por ejemplo, ventanas de IR de fluoruro de calcio (CaF_2) o seleniuro de zinc (ZnSe), por ejemplo, 1 mm de espesor y 22 mm de diámetro. Se pueden usar otros protocolos adecuados para la

preparación de células; por ejemplo, se puede omitir el citohilado, se puede permitir que las células se sedimenten; el exceso de fluido puede evaporarse; o las células se pueden untar directamente en una ventana.

[0031] La muestra de células bucales se analiza con un instrumento FTIR adecuado. En un ejemplo, la muestra se analiza con un espectrómetro FTIR de mesa con una fuente de luz convencional (global). Ejemplos adecuados incluyen un microscopio Perkin Elmer Spotlight 200i FT-IR acoplado a un espectrómetro Frontier controlado con el software Spectrum 10; o un microscopio de imágenes infrarrojas ThermoFischer Scientific, Nicolet iN10 Mx controlado con el software OMIC Picta. Un espectrómetro FTIR de sobremesa puede enfriarse con nitrógeno líquido y puede tener un detector de telururo de cadmio de mercurio (MCT). Ejemplos de detectores de IR adecuados incluyen un detector de elemento único de telururo de cadmio de mercurio (MCT) enfriado con nitrógeno líquido o un detector de FPA enfriado con nitrógeno líquido en una matriz de 64x64. En un ejemplo, las mediciones de transmisión de un solo punto se registran utilizando una abertura de 15 x 15 μm . Se puede seleccionar una abertura más grande para interrogar a una porción más grande de una célula. Se puede seleccionar una abertura para cubrir sustancialmente una célula completa. La abertura se selecciona ventajosamente más pequeña que el diámetro de la célula para minimizar la dispersión de Mie.

[0032] Se toman mediciones de transmisión de un solo punto para 100 células individuales no apoptóticas y no dañadas por muestra, seleccionadas al azar (por ejemplo, manualmente o automáticamente con identificación de células mediante procesamiento automatizado de imágenes) de la muestra de células bucales. La medición interroga a una porción de una sola célula que se centra en el núcleo, la porción que incluye preferentemente el núcleo y porción del citoplasma (en una variante, la porción puede incluir solo núcleo o solo citoplasma). Los datos se registran a temperatura ambiente entre 4000-600 cm^{-1} y el sistema está optimizado para maximizar la señal a 1800-1000 cm^{-1} . Se promedian 16 interferogramas a resolución de 4 cm^{-1} antes de la transformación de Fourier. Los espectros de absorbancia se calculan utilizando como referencia una medición de fondo (16 interferogramas promediados a 4 cm^{-1} de resolución) tomada de un área clara de la ventana. Los espectros de fondo se registran, por ejemplo, antes de la primera medición de células y a continuación después de cada 15 células.

[0033] Otros ejemplos de sistemas de espectrómetro FTIR de sobremesa incluyen un microscopio Bruker HYPERION 3000 FTIR junto con un espectrómetro INVENIO y un software OPUS, o un microscopio Shimadzu AIM-9000 junto con un espectrómetro IRTracer-100 y un software AIMsolution.

[0034] En una variante, se utiliza una fuente de luz de sincrotrón en lugar de un espectrómetro FTIR de sobremesa con una fuente de luz convencional (global) como se describió anteriormente. En un ejemplo, la fuente de luz diamante (Harwell Science and Innovation Campus, Didcot) proporciona una fuente de luz de sincrotrón utilizando microspectroscopía FTIR en la línea de luz 22. En este ejemplo, los datos de FTIR se registran utilizando un espectrómetro Bruker IFS 66s, equipado con un divisor de haz KBr y acoplado a un microscopio Bruker Hyperion 3000 con un detector de IR adecuado, que funciona en un ejemplo con OPUS 7.0. Se registra una imagen de luz blanca utilizando un objetivo de 36x en el microscopio.

[0035] Son posibles una variedad de alternativas para el análisis de muestras para obtener datos de FTIR, por ejemplo, se puede utilizar una abertura de 30 x 30 μm , se pueden tomar lecturas de fondo cada 5 minutos mientras se toman mediciones, se pueden promediar 256 interferogramas o más, entre muchas otras alternativas conocidas por el experto en la materia.

[0036] Datos de espectros de absorbancia pueden procesarse previamente. Datos de espectros de absorbancia se pueden procesar previamente para normalizar los espectros de absorbancia, por ejemplo, a la altura del pico de la amida II entre 1465 y 1575 cm^{-1} . Datos de espectros de absorbancia se pueden preprocesar para calcular las segundas derivadas, por ejemplo, utilizando el suavizado de Savitzky-Golay de 13 puntos para estrechar los picos anchos y corregir cualquier deriva de la línea de base. Se pueden usar procedimientos alternativos para normalizar los espectros y/o encontrar una derivada adecuada de los espectros, como se conoce bien en la técnica. El preprocesamiento también puede incluir las etapas de sustracción de agua, sustracción de vapor de agua y/o corrección de la línea base, como se conoce bien en la técnica.

[0037] Bandas específicas de interés dentro de la región 1200- 900 cm^{-1} muestran diferencias particularmente grandes entre los espectros normalizados de muestras de pacientes con cáncer y muestras de sujetos saludables. Un ejemplo de cuatro bandas de interés es: 1140-1160 cm^{-1} ; 1070-1090 cm^{-1} ; 1060-1070 cm^{-1} ; y 1040-1060 cm^{-1} . Otro ejemplo de bandas de interés incluye una banda en la región de 1050 cm^{-1} , una banda en la región de 1065 cm^{-1} , una banda en la región de 1080 cm^{-1} y una banda en la región de 1150 cm^{-1} .

[0038] Las medias y las desviaciones estándar del grupo de cáncer y el grupo saludable pueden analizarse para determinar bandas con diferencias particularmente grandes.

[0039] Para las bandas de interés, se determina el área del pico de los espectros individuales dentro de la banda. Una línea recta se define entre los puntos de inicio y final de un espectro de segunda derivada normalizada dentro de esa banda. Se calcula el área entre la línea recta y el pico/valle del espectro de segunda derivada

normalizada en la banda de interés (denominada área del pico).

[0040] Las áreas de los picos de los espectros se analizan para identificar muestras de pacientes con cáncer.

5 **[0041]** Se realizan pruebas de chi-cuadrado de las áreas de pico calculadas para un conjunto de mediciones de una muestra (incluidos los datos de alrededor de 100 espectros de células individuales del mismo paciente) para determinar si los datos se distribuyen normalmente. En diferentes sujetos, algunos con cáncer de pulmón y otros sin cáncer de pulmón, se observa que muchos de los conjuntos de mediciones tienen datos que no se distribuyen normalmente. El análisis de la suma de rangos de Wilcoxon se realiza para mostrar que los datos de diferentes
10 pacientes tienen una distribución similar o diferente. Se observa que muchos de los pacientes tienen datos con distribuciones disímiles.

[0042] Se observa que la distribución de las áreas de los picos de una muestra perteneciente a un grupo de control (sujetos sin cáncer de pulmón) y la distribución de las áreas de los picos de una muestra perteneciente a un grupo de cáncer (sujetos con cáncer de pulmón) es diferente. Los espectros de una muestra particular, con una serie de espectros de una selección aleatoria de células, forman un grupo con una serie de valores atípicos. Para el grupo de control, el grupo es típicamente más estrecho, los valores atípicos son menores y la distribución es relativamente simétrica; para el grupo de cáncer, el grupo está más distribuido y el número de valores atípicos es mayor y la asimetría es más pronunciada. Se cree que de la selección aleatoria de células de una muestra, una proporción se altera en
15 pacientes con cáncer y, por lo tanto, la distribución de espectros se desplaza.
20

[0043] Con el fin de distinguir una muestra de un sujeto sin cáncer de pulmón de una muestra de un sujeto con cáncer de pulmón, se puede utilizar una variedad de medidas de la distribución. Por ejemplo, para un conjunto de mediciones de una muestra (es decir, para alrededor de 100 espectros celulares individuales del mismo paciente), la proporción de valores atípicos en comparación con los no atípicos, con referencia a un límite particular, puede dar una medida adecuada para la distribución.
25

[0044] La Figura 1 muestra un gráfico de las áreas de los picos en una banda de interés de 1059 a 1073 cm^{-1} para cada lectura de células de cada muestra, a través de una serie de sujetos (con o sin cáncer de pulmón). El eje y es un valor métrico que representa el área del pico, con el promedio para cada muestra (es decir, para un grupo de alrededor de 100 espectros de células individuales) calibrado a 0. El eje x es el número de índice del espectro. Los números de índice de espectro 1 a aproximadamente 1475 son de muestras de sujetos saludables, y los espectros restantes (con sombreado más oscuro) son de muestras de sujetos con cáncer de pulmón. Los espectros de la misma muestra (es decir, del mismo paciente) forman un conjunto con números de índice consecutivos que abarcan
30 aproximadamente 100 números de índice.
35

[0045] La Figura 1 muestra un límite 2 que se define para distinguir valores atípicos. El límite 2 se selecciona para optimizar la distinción, y en el ejemplo mostrado en la Figura 1 está en $-0,2$ unidades de valor métrico del área del pico. En otro ejemplo, el límite está en $-0,08$.
40

[0046] La Figura 2 muestra una gráfica de la proporción de valores atípicos en comparación con los no atípicos para cada muestra (es decir, conjunto de datos del mismo paciente). Las proporciones se relacionan con los datos de la Figura 1 con el límite 2 indicado en la Figura 1. El eje y es la relación, y el eje x es el número de índice del paciente. Los números de índice de paciente del 1 al 15 son de muestras que pertenecen al grupo saludable, y los números de índice de paciente restantes (con sombreado más oscuro) son de muestras que pertenecen al grupo de cáncer.
45

[0047] La Figura 2 muestra un umbral 4 que se define para distinguir el grupo de control del grupo de cáncer. El umbral 4 se selecciona para optimizar la distinción, y en el ejemplo mostrado en la Figura 2 está en $0,057$. En otro ejemplo, el umbral está en $0,14$.
50

[0048] La distinción ilustrada en los ejemplos clasifica correctamente 3 de las 4 muestras de cáncer y clasifica correctamente 13 de las 15 muestras saludables. Se observa una sensibilidad del 75 % y una especificidad del 87 %. En otros ejemplos, el clasificador identifica correctamente a los pacientes con cáncer con una sensibilidad del 60 % y una especificidad del 77,8 %, y en otros ejemplos, la sensibilidad es del 60 % y la especificidad es del 66 %.
55

[0049] Se sabe que fumar puede ser un factor de confusión en el análisis de muestras de la vía respiratoria. Sin embargo, se observa que las muestras obtenidas de sujetos que son fumadores y no tienen cáncer de pulmón muestran el mismo patrón que las muestras obtenidas de sujetos que no son fumadores y no tienen cáncer de pulmón. La distinción entre muestras de sujetos con o sin cáncer de pulmón no se ve afectada por si el sujeto es fumador o no.
60

[0050] Se sabe que las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas pueden ser un factor de confusión en el análisis de muestras de la vía respiratoria. Sin embargo, se observa que las muestras obtenidas de sujetos sin cáncer pero con una enfermedad respiratoria no cancerosa (incluidas las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas) son distintas de las muestras obtenidas de sujetos con cáncer de pulmón. Las muestras obtenidas de sujetos con una enfermedad respiratoria no cancerosa pueden mostrar una distribución diferente a las muestras obtenidas de
65

sujetos sin una enfermedad respiratoria.

[0051] En el ejemplo ilustrado, se recoge y analiza una muestra de células bucales. La muestra de células bucales se puede recolectar mediante un hisopo bucal o un lavado oral. En una variante, la muestra se recolecta de uno o más sitios en el tracto respiratorio superior, incluido otro tejido de la boca, dental o de la lengua (por ejemplo, mediante recolección de hisopos), esputo, saliva o garganta, nariz o tejido pernasal (por ejemplo, mediante recolección de hisopos).

[0052] En el ejemplo ilustrado, el límite 2 y el umbral 4 se seleccionan según los datos mostrados en las figuras 1 y 2. Para establecer un límite y un umbral, se puede realizar una optimización 2D algorítmicamente; el límite y el umbral pueden seleccionarse dependiendo de la compensación entre sensibilidad y especificidad, es decir, para optimizar la sensibilidad o la especificidad o para encontrar el equilibrio más adecuado entre sensibilidad o especificidad para un escenario de uso particular (por ejemplo, preselección o como parte de un conjunto de pruebas).

[0053] En el ejemplo ilustrado, el límite es un límite de un lado, y solo se consideran los valores atípicos a un lado de un grupo, pero en una alternativa, el límite es un límite de dos lados, uno a cada lado del grupo, y se consideran los valores atípicos a cada lado del grupo.

[0054] En el ejemplo ilustrado, solo se considera una banda de interés para la clasificación, pero en una alternativa se consideran dos o más bandas de interés.

[0055] En el ejemplo ilustrado, se determina y analiza el área del pico en una banda de interés particular, pero se puede usar una variedad de medidas alternativas para cuantificar las características de interés en un espectro. Algunos ejemplos incluyen

- una absorbancia (o una derivada de la absorbancia) en un número de onda específico
- una media de la absorbancia (o de una derivada de la absorbancia) en un intervalo de números de onda (una banda de interés); la media puede ser una media aritmética ordinaria o una media aritmética ponderada;
- una posición de pico, es decir, un número de onda donde se produce un pico o valle de absorbancia (o una derivada de la absorbancia) dentro de una banda de interés;
- un centroide de la absorbancia (o una derivada de la absorbancia) en un intervalo de números de onda (una banda de interés).

[0056] Se puede utilizar una combinación de dos o más de las medidas que cuantifican las características de interés en un espectro.

[0057] Otras medidas para cuantificar la distribución y, por lo tanto, distinguir el control del grupo de cáncer, incluyen, por ejemplo:

una desviación estándar σ :

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_i (x_i - \bar{x})^2}$$

un ancho completo a la mitad del máximo para un histograma de la distribución; un intervalo entre la parte superior e inferior, por ejemplo, cuartiles, deciles o percentiles;

una desviación absoluta media s :

$$s = \frac{1}{N} \sum_i |x_i - \bar{x}|$$

un sesgo γ :

$$\gamma = \frac{1}{N\sigma^3} \sum_i (x_i - \bar{x})^3$$

un sesgo de Pearson:

$$\text{Sesgo} = \frac{\text{media} - \text{moda}}{\sigma}$$

una curtosis c:

$$c = \left(\frac{1}{N\sigma^4} \sum_i (x_i - \bar{x})^4 \right) - 3$$

5

con N elementos en el conjunto de datos $\{x \dots x_n\}$, y media aritmética ordinaria \bar{x} .

10 **[0058]** En el ejemplo ilustrado se utilizan datos de espectroscopía infrarroja. Diversas otras modificaciones resultarán evidentes para los expertos en la materia.

[0059] Se entenderá que la presente invención se ha descrito anteriormente únicamente a modo de ejemplo, y se pueden realizar modificaciones de detalle dentro del alcance de la invención.

15 **[0060]** El término "comprendiendo" como se usa en esta memoria descriptiva y reivindicaciones significa preferentemente "que consiste al menos en parte en".

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de diagnóstico para determinar una enfermedad pulmonar comprendiendo:
 - 5 obtener una pluralidad de espectros producidos por interrogaciones espectroscópicas infrarrojas de una pluralidad de células obtenidas de un sujeto, con cada espectro obtenido de una célula diferente; determinar una característica de interés de cada espectro infrarrojo de la pluralidad de espectros; determinar una distribución de las características de interés; y diagnosticar una enfermedad pulmonar según la distribución de las características de interés.
- 10 2. Un procedimiento de diagnóstico según la reivindicación 1, donde la enfermedad pulmonar se diagnostica en caso de que la distribución sea asimétrica.
3. Un procedimiento de diagnóstico según la reivindicación 2, comprendiendo además determinar una
15 relación de valores atípicos a no atípicos en la distribución de características de interés, y determinar la asimetría según la relación.
4. Un procedimiento de diagnóstico según la reivindicación 3, donde la distribución es asimétrica en caso de que la relación de valores atípicos a no atípicos esté por encima de un umbral, preferentemente donde los valores
20 atípicos se determinan dependiendo de un límite unilateral.
5. Un procedimiento de diagnóstico según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, comprendiendo además determinar una medida de asimetría de la distribución de características de interés y determinar la asimetría según la medida de asimetría, preferentemente donde la medida de asimetría es un sesgo, un sesgo de Pearson y/o una
25 curtosis.
6. Un procedimiento de diagnóstico según cualquier reivindicación anterior, donde la enfermedad pulmonar se diagnostica en caso de que la distribución tenga una propagación por encima de un umbral.
- 30 7. Un procedimiento de diagnóstico según la reivindicación 6, comprendiendo además determinar una relación de valores atípicos a no atípicos en la distribución de características de interés, y determinar una propagación por encima de un umbral según la relación, preferentemente donde los valores atípicos se determinan dependiendo de un límite bilateral.
- 35 8. Un procedimiento de diagnóstico según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, comprendiendo además determinar una desviación estándar como medida de la propagación, donde la enfermedad pulmonar se diagnostica en caso de que la desviación estándar esté por encima de un umbral.
9. Un procedimiento de diagnóstico según cualquier reivindicación anterior, donde la pluralidad de células
40 son del tracto respiratorio superior, preferentemente donde la pluralidad de células son células bucales.
10. Un procedimiento de diagnóstico según cualquier reivindicación anterior, donde la característica de interés es un área de pico en una banda espectroscópica de interés; o un valor medio, una media aritmética ordinaria, una media aritmética ponderada o un centroide dentro de una banda espectroscópica de interés; o un valor a un
45 número de onda de interés; o un número de onda en el cual se produce un máximo o mínimo espectroscópico dentro de una banda espectroscópica de interés; o una combinación de dos o más de estas características de interés.
11. Un procedimiento de diagnóstico según la reivindicación 10, donde la banda espectroscópica de interés o número de onda de interés es uno o más de: en la región de 1150 cm^{-1} ; entre 1140 y 1160 cm^{-1} ; en la región de 1080 cm^{-1} ; entre 1070 y 1090 cm^{-1} ; en la región de 1065 cm^{-1} ; entre 1060 y 1070 cm^{-1} ; en la región de 1050 cm^{-1} ; y entre 1060 - 1070 cm^{-1} .
12. Un procedimiento de diagnóstico según cualquier reivindicación anterior, donde la enfermedad pulmonar es cáncer de pulmón o una enfermedad respiratoria no cancerosa, opcionalmente una enfermedad pulmonar
55 obstructiva crónica.
13. Un procedimiento de diagnóstico según cualquier reivindicación anterior, donde cada interrogación espectroscópica infrarroja es de una porción de una sola célula, preferentemente de una porción de una sola célula que incluye el núcleo y opcionalmente el citoplasma.
- 60 14. Un programa informático comprendiendo medios de código para hacer que un sistema comprendiendo un ordenador y un espectrómetro lleve a cabo un procedimiento según cualquier reivindicación anterior.
15. Un medio legible por ordenador que lleva un programa de ordenador según la reivindicación 14.
- 65

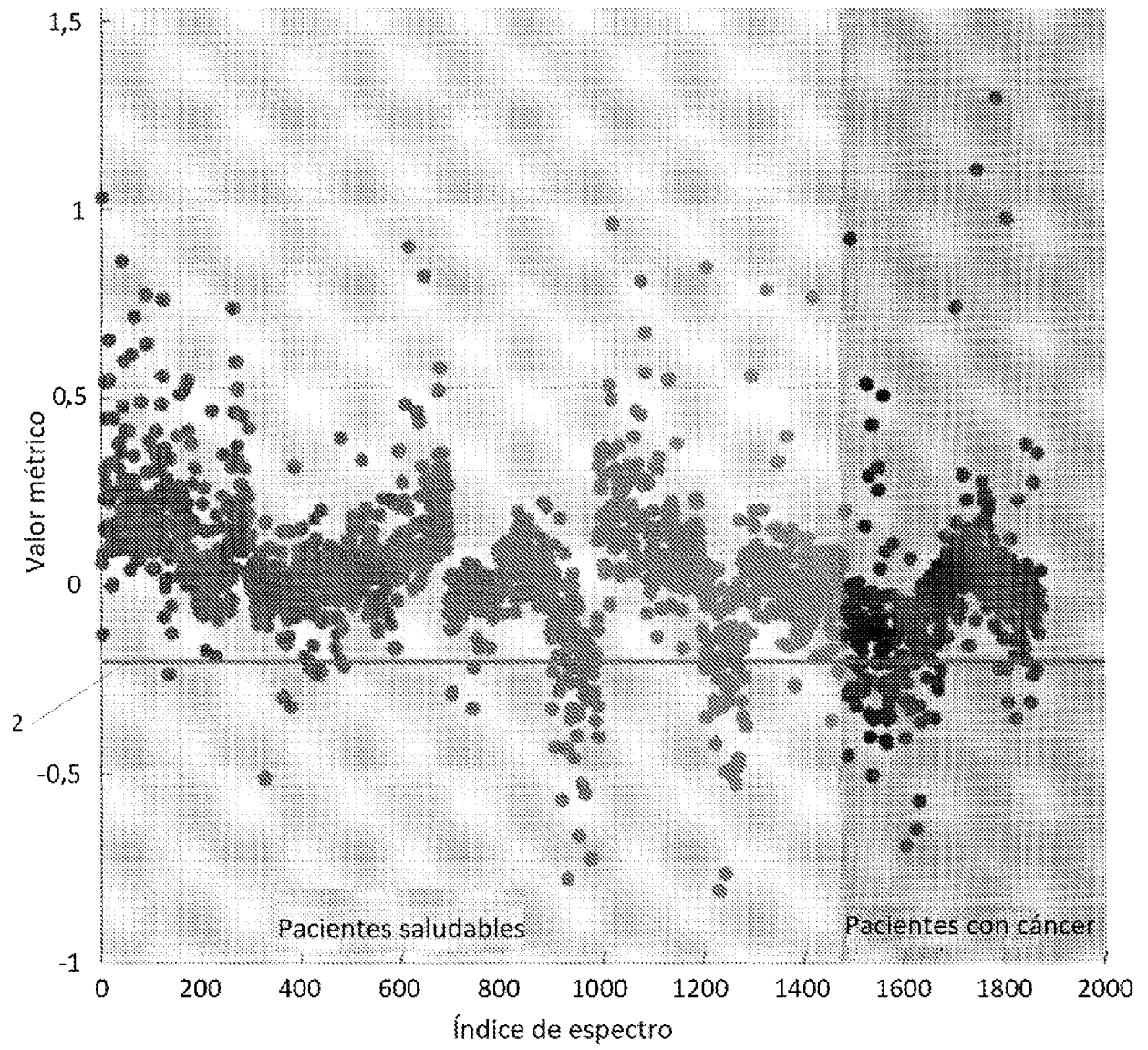


Figura 1

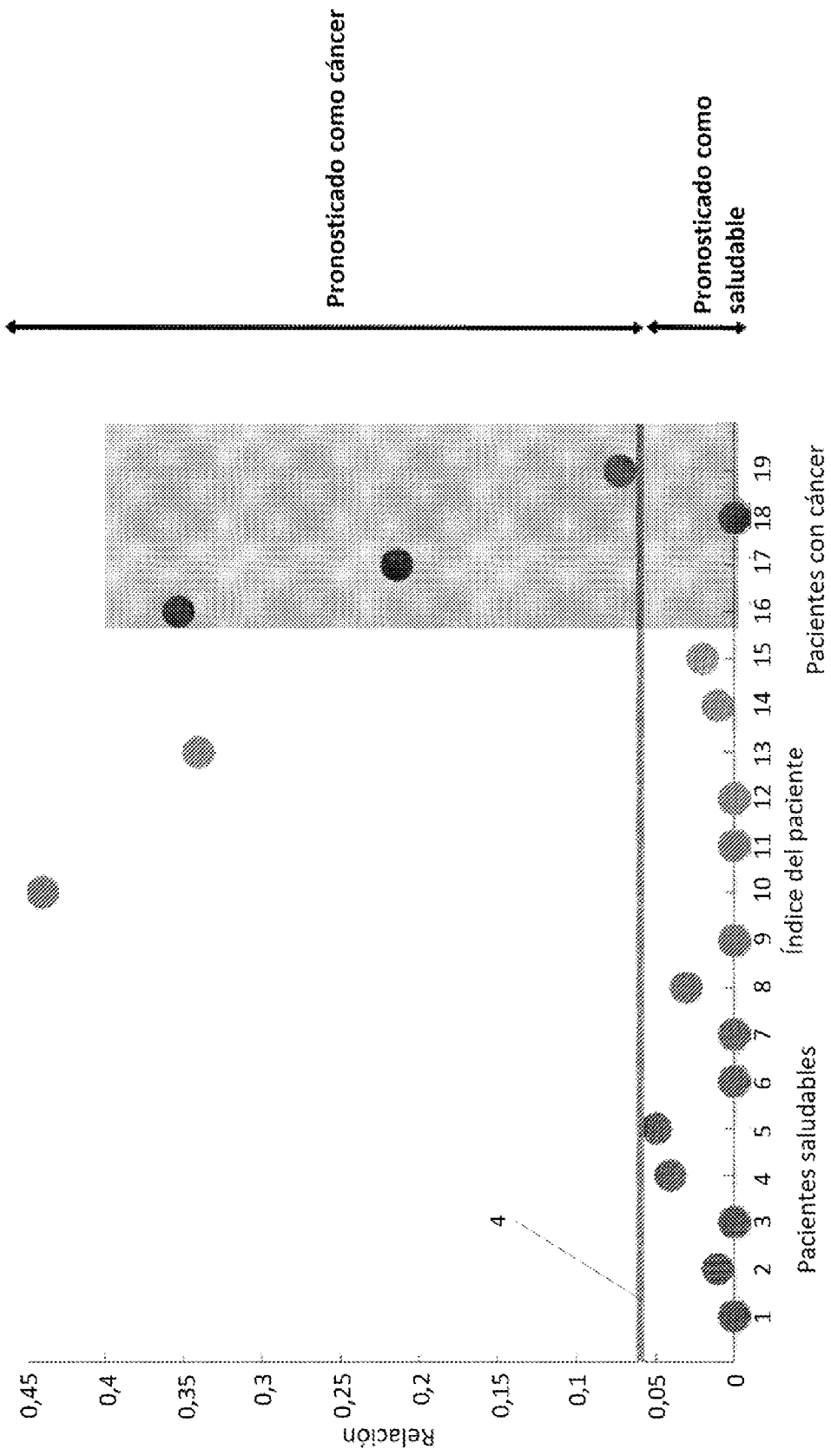


Figura 2