



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0411242-3 B1

(22) Data do Depósito: 02/06/2004

(45) Data de Concessão: 22/08/2017



(54) Título: SISTEMA DE EXAME BIOLÓGICO

(51) Int.Cl.: G06K 9/00; G01N 15/14

(52) CPC: G06K 9/00127,G01N 15/14

(30) Prioridade Unionista: 12/06/2003 US 60/478,431

(73) Titular(es): CYTYC CORPORATION

(72) Inventor(es): DAVID ZAHNISER

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SISTEMA DE EXAME BIOLÓGICO**".

Campo da Invenção

5 A presente invenção geralmente refere-se a sistemas para analisar espécimes citológicos, e mais especificamente a sistemas para organizar o material celular dentro de um campo de interesse para apresentação a um citotecnologista.

Antecedentes da Invenção

10 Na indústria médica, existe frequentemente uma necessidade de um técnico de laboratório, por exemplo, um citotecnologista, revisar um espécime citológico quanto à presença de tipos de células especificados. Por exemplo, existe presentemente uma necessidade de revisar slides de esfregaço de Papanicolaou (Pap) cérvico-vaginal quanto à presença de células malignas ou pré-malignas. Deste a sua introdução há mais de cin-
15 quenta anos atrás, os esfregaços de Pap tem sido uma poderosa ferramenta para detectar as lesões cervicais cancerígenas e pré-cancerígenas. Durante este tempo, o esfregaço de Pap tem sido creditado com a redução de mortalidade de câncer cervical tanto quanto 70%. Esta queda uma vez abrupta na taxa de mortalidade no entanto diminuiu, e a taxa de mortalidade
20 nos Estados Unidos por esta doença evitável permaneceu virtualmente constante, em aproximadamente 5.000 por ano desde os meados dos anos 80. Portanto, aproximadamente um terço das 15.000 mulheres diagnosticadas com câncer cervical anualmente ainda morrem, porque o câncer foi detectado tarde demais. Uma causa adicional de preocupação são os dados do National Cancer Institute que mostram um aumento anual de 3% na
25 incidência de câncer cervical invasivo em mulheres brancas abaixo de 50 anos de idade desde 1986.

Um número de fatores pode estar contribuindo para este limite atual, não menos importante dos quais é o fato que muitas mulheres, especificamente nas populações de alto risco, ainda não estão participando dos
30 exames de câncer cervical rotineiros. Outro fator contribuinte que recebeu muita atenção é a limitação do método de esfregaço de Pap tradicional.

A confiabilidade e a eficácia de um método de exame cervical é medida por sua capacidade de diagnosticar as lesões pré-cancerígenas (sensibilidade) enquanto que ao mesmo tempo evitando um falso diagnóstico positivo (especificidade). Por sua vez, estes critérios são dependentes da precisão da interpretação citológica. O esfregaço de Pap convencional tem falsas taxas negativas variando de 10-50%. Isto é devido em grande parte ao vasto número de células e objetos (tipicamente tantas quanto 100.000 a 200.000) que devem ser revistas por um técnico para determinar a possível existência de um pequeno número de células malignas ou pré-malignas. Assim, os testes de esfregaço de Pap, assim como outros testes que requerem uma revisão detalhada de material biológico, tem sofrido de uma alta taxa de negativo falso devido à fadiga imposta sobre o técnico.

Para facilitar este processo de revisão, sistemas automatizados têm sido desenvolvidos para focalizar a atenção do técnico sobre as células mais pertinentes, com um potencial de descartar as células restantes de uma revisão adicional. Um sistema automatizado típico inclui um formador de imagem e um microscópio ótico automatizado. Em resumo, o formador de imagem pode ser operado para prover uma série de numerosas imagens de um slide de espécime citológico, cada uma apresentando uma diferente porção do slide. O formador de imagem então processa estas imagens para determinar os objetos biológicos mais pertinentes para revisão no slide, e as suas localizações (coordenadas x-y) no slide. Estas informações são então passadas para o microscópio, o qual automaticamente prossegue para as coordenadas x-y e centraliza sobre os objetos biológicos para revisão pelo técnico. Durante este processo de revisão, o microscópio passará seqüencialmente através das coordenadas x-y dos objetos biológicos, colocando o objeto biológico no centro de seu campo de visão. Por exemplo, se o número de objetos biológicos pertinentes a serem revistos é igual a 22, o técnico revisará 22 regiões no slide conforme o microscópio automaticamente ou semi-automaticamente move o campo de visão para as coordenadas x-y definidas dos objetos biológicos. O técnico pode então marcar quaisquer objetos no slide que ele ou ela acredita requerer uma revisão adicional por um pato-

logista, por exemplo, quaisquer objetos que tenham atributos consistentes com as células malignas ou pré-malignas.

Em geral, este procedimento automatizado provou ter sucesso, já que a atenção do técnico está focalizada em um número limitado de objetos, prevenindo a necessidade do técnico rever o vasto número de objetos (biológicos ou não) no espécime. Como o técnico precisa tipicamente rever centenas de slides por dia, no entanto, e assim, dezenas de milhares de objetos biológicos, o técnico pode ainda estar sujeito à fadiga. Além disso, existe também um aspecto comercial que deve ser considerado. O custo suportado pelos laboratórios para rever os espécimes citológicos, tais como os espécimes de esfregaço de Pap, está ligado, pelo menos em parte, ao tempo levado por um técnico para rever cada slide. Isto é, quanto mais tempo leva para um técnico rever um slide, maior custo em mão de obra o laboratório incorre. Ao contrário, quanto menos tempo levar para um técnico rever um slide, mais dinheiro o laboratório pode economizar.

Sumário da Invenção

Em uma modalidade da invenção, um sistema de exame biológico para apresentar OOs está provido. O sistema compreende uma estação de formação de imagem para obter imagens de um slide de espécime e gerar dados de imagem das imagens. O sistema ainda compreende um processador para filtrar e/ou processar os dados de imagem para obter os OOs, e para atribuir um ou mais OOs a cada FOI, pelo menos parcialmente, com base na atribuição de OOs para outros FOIs. A atribuição dos OOs para cada FOI pode ser executada no mesmo modo acima descrito. O sistema ainda compreende um microscópio automatizado ou semi-automatizado para varredura de um campo de visão (FOV) relativo a cada FOI para apresentar um ou mais OOs em cada FOI.

Breve Descrição dos Desenhos

Os desenhos ilustram o projeto e a utilidade da modalidade da invenção, nos quais os elementos similares são referidos por números de referência comuns e nos quais:

Figura 1 é uma vista plana de um slide de microscópio padrão

que carrega um espécime biológico;

Figura 2 é uma vista plana de um sistema de exame biológico construído de acordo com uma modalidade da invenção;

Figura 3 é uma vista de um campo de interesse (FOI) e um indicador de marcação como mostrado através de um campo de visão (FOV) de um microscópio utilizado no sistema da Figura 2;

Figura 4 é um fluxograma de processo utilizado por um processador de FOI do sistema da Figura 2 para atribuir os objetos de interesse (OOIs) aos FOIs;

Figura 5 é um fluxograma de um processo utilizado pelo processador de FOI para determinar se um OOI é colocável com os OOIs anteriormente atribuídos para um FOI;

Figura 6 é um diagrama de uma caixa de limitação expandida para incluir um OOI;

Figura 7 é um diagrama da caixa de limitação da Figura 6 expandida para incluir outro OOI; e

Figura 8 é um diagrama da caixa de limitação da Figura 6 expandida para incluir ainda outro OOI.

Descrição Detalhada de Modalidades Ilustradas

Referindo à Figura 2, um sistema de exame biológico 10 construído de acordo com uma modalidade da invenção está descrito. O sistema 10 está configurado para apresentar um espécime biológico 12 localizado sobre um slide de microscópio 14 (melhor mostrado na Figura 1) para um técnico, tal como um citotecnologista, o qual pode então rever os objetos de interesse (OOIs) localizados no espécime biológico 12. Os OOIs estão dispostos em um número de campos de interesse (FOIs) (um dos quais está ilustrado na Figura 3) que cobrem porções do slide 14, de modo que a atenção do citotecnologista possa estar subsequente focalizada nos OOIs dentro dos FOIs, ao invés das regiões de slide que não são pertinentes. O slide 14 está provido com marcas de referência 16, a função das quais será abaixo adicionalmente descrita em detalhes.

Apesar do sistema 10 poder ser utilizado para apresentar qual-

quer espécime biológico (ou mesmo um espécime não-biológico tal como um chip de computador) que requeira uma revisão adicional, o sistema 10 presta-se especificamente bem para a apresentação de material celular citológico cervical ou vaginal, tal como aquele tipicamente encontrado em um slide de esfregaço de Pap. Neste caso, os OOs tomam a forma de células individuais e grupamentos de células que são revistos para verificar a possível presença de uma condição anormal, tal como a malignidade ou pré-malignidade. O espécime biológico 12 será tipicamente colocado sobre o slide 14 como uma fina camada citológica. De preferência, uma tira de cobertura (não mostrada) é aderida ao espécime 12, por meio disto fixando o espécime 12 na posição sobre o slide 14. O espécime 12 pode ser tingido com qualquer tinta adequada, tal como uma tinta de Papanicolaou.

O sistema 10 geralmente compreende (1) uma estação de formação de imagem 18 para obter imagens do material biológico contido sobre o slide 14 e gerar dados de imagem eletrônicos das imagens; (2) um servidor 20 para filtrar e processar os dados de imagem para identificar os OOs, e para atribuir um ou mais dos OOs para cada FOI; e (3) uma pluralidade de estações de revisão 22 (3 mostradas), cada uma da qual provê um campo de visão (FOV) (ilustrado na Figura 3) que é varrido em relação a cada FOI de modo a apresentar os OOs para visão por um citotecnologista. O sistema 10 pode também compreender uma interface do usuário (não mostrada), que inclui um monitor, um teclado, e um mouse (todos não mostrados), de modo que o citotecnologista possa interagir com o sistema 10.

A estação de formação de imagem 18 está configurada para formar uma imagem do slide 14, o qual está tipicamente contido dentro de um cassete (não mostrado) juntamente com outros slides. Durante o processo de formação de imagem, os slides são removidos dos respectivos cassetes, as imagens são formadas, e então retornados para os cassetes em um modo em série. Na modalidade ilustrada, a estação de formação de imagem 18 é capaz de processar até 10 cassetes, cada um contendo até 25 slides, em aproximadamente 16 horas.

A estação de formação de imagem 18 compreende uma câmera

24, um microscópio 26, e uma plataforma motorizada 28. A câmera 24 captura as imagens ampliadas do slide 14 através do microscópio 26. A câmera 24 pode ser qualquer uma de uma variedade de câmeras convencionais, tal como uma câmera de dispositivo acoplado de carga (CCD), a qual sozinha ou em conjunto com outros componentes, tal como um conversor analógico para digital (A/D), pode produzir uma saída digital de resolução suficiente para permitir o processamento das imagens capturadas, por exemplo uma imagem digital que tem uma resolução de 640 x 480 pixels. De preferência, cada pixel é convertido em um valor de oito bits (0 a 255) dependendo de sua transmitância ótica, como "00000000" sendo o valor atribuído para a menor quantidade de luz que passa através do pixel, e "11111111" sendo o valor atribuído para a maior quantidade de luz que passa através do pixel.

O slide 14 está montado sobre a plataforma motorizada 28, a qual varre o slide 14 em relação à região de visão do microscópio 26, enquanto a câmera 24 captura as imagens sobre várias regiões do espécime biológico 12. A velocidade de diafragma da câmera 24 é de preferência relativamente alta, de modo que a velocidade de varredura e/ou o número de imagens feitas pode ser maximizado. A plataforma motorizada 28 mantém o registro das coordenadas x-y das imagens conforme estas são capturadas pela câmera 24. Por exemplo, codificadores (não mostrados) podem estar acoplados nos respectivos motores da plataforma motorizada 28 de modo a rastrear a distância líquida deslocada nas direções x e y durante a formação de imagem. Estas coordenadas são medidas em relação às marcas de referência 16 fixas no slide 14 (mostrado na Figura 1). Como será abaixo descrito em mais detalhes, estas marcas de referência 16 serão também utilizadas pela estação de revisão 22 para assegurar que as coordenadas x-y do slide durante o processo de revisão possam estar correlacionadas pelas coordenadas do slide 14 obtidas durante o processo de formação de imagem.

Entre outros componentes de processamento que não imediatamente pertinentes para uma compreensão da invenção, o servidor 20 compreende: (1) um processador de imagem 30 que está configurado para identificar os OOIs dos dados de imagem adquiridos da câmera 24; (2) um pro-

cessador de FOI 32, o qual está configurado para atribuir os OOs a cada FOI; (3) um processador de roteamento 34, o qual está configurado para mapear o percurso de roteamento que a estação de revisão 22 utilizará para varrer de um FOI para o seguinte, e (4) uma memória 36 configurada para armazenar os OOs e os FOIs, a classificação das coordenadas x e y dos OOs, e o percurso de roteamento para os FOIs. Deve ser apreciado que as funções executadas pelos respectivos processadores 30, 32 e 34 podem ser executadas por um único 32, ou alternativamente, executada por mais do que 3 processadores. Do mesmo modo, pode ser apreciado que a memória 36 pode ser dividida em diversas memórias.

O processador de imagem 30 identifica os OOs dentro do espécime biológico 12 pela manipulação dos dados de imagem recebidos na câmera 24 em um modo adequado. Na modalidade, o processador de imagem 30 executa isto utilizando operações de segmentação primárias e secundárias.

Na operação de segmentação primária, o processador de imagem 30 remove os artefatos de consideração adicional. O processador de imagem 30 executa isto mascarando os pixels nos dados de imagem digital de consideração adicional que, em virtude de sua leveza, são improváveis de serem núcleos de célula. Os pixels restantes na imagem digital formam "blobs" que tem todos os modos de formas e tamanhos. O processador de imagem 30 então executa um processo de erosão nos blobs de modo a remover de consideração adicional os blobs que tem somente alguns pixels de diâmetro e os cordões estreitos que estendem-se dos blobs ou que conectam os blobs adjacentes. O processador de imagem 30 então determina se cada blob na imagem é um objeto individual ou um objeto agrupado, dependendo do número de pixels no blob. Por exemplo, um blob que tem mais de 500 pixels pode ser considerado um objeto agrupado, enquanto que um blob que tem 500 ou menos pixels pode ser considerado um objeto individual. Para os objetos individuais, os blobs que não atendem certos critérios relativos à área total, razão de perímetro para área, desvio padrão de densidade ótica, e valor de pixel médio de escala de cinza não são adicionalmente con-

siderados.

Na operação de segmentação secundária, o processador de imagem 30 remove os blobs que são improváveis de serem células individuais ou células agrupadas. Para os objetos individuais, o processador de imagem 30 executa uma série de operações de erosão, a qual remove os pequenos objetos e elimina as projeções dos blobs restantes, e operações de dilatação, as quais removem os furos dos blobs restantes. Para os objetos agrupados, o processador de imagem 30 acentua as bordas do objeto para prover um limite definido. Do objeto agrupado definido, o processador de imagem 30 então seleciona um objeto ou objetos individuais que tem a mais alta densidade ótica integrada. Os objetos individuais extraídos de objetos agrupados são sinalizados como objetos extraídos de grupamentos.

Na operação de classificação, o processador de imagem 30 mede vários aspectos para cada um dos objetos individuais e objetos agrupados, e então calcula uma classificação de objeto para cada objeto com base nos valores medidos destes aspectos. Com base nesta classificação, o processador de imagem 30 remove os objetos individuais e os objetos agrupados que são prováveis de serem artefatos. Aqueles restantes são considerados OOs, com os objetos individuais representando os OOs individuais (IOOs, ou "OOs primários"), e os objetos agrupados representando os OOs agrupados (COOs, ou "OOs secundários"). O processador de imagem 30 então avalia os OOs de acordo com a sua densidade ótica integrada ou média nuclear, e classifica os OOs de acordo com a probabilidade de que as células tenham um risco de ter uma condição anormal (por exemplo, malignidade ou pré-malignidade). Por exemplo, os OOs podem ser classificados de acordo com os seus valores de densidade ótica. Para cada imagem digital, o processador de imagem 30 armazena os OOs, juntamente com a sua classificação relativa e coordena, dentro da memória 36 como um registro de dados de quadro (FDR). Na modalidade ilustrada, aproximadamente 2000 imagens digitais são obtidas para cada slide 14, e assim aproximadamente 2000 FDRs serão armazenados na memória 36 para cada slide 14. Na modalidade ilustrada, o processador de imagem 30 limita o número de

OOIs contidos em cada FDR a 10 para os OOIs individuais e 3 para os OOIs agrupados.

O processador de FOI 32 atribui os OOIs para cada FOI com base na classificação dos OOIs. A atribuição dos OOIs é executada em um modo que evita a atribuição de OOIs para um FOI que já foi atribuído dentro de outro FOI. Deste modo, os OOIs podem ser agrupados dentro dos FOIs (os quais na modalidade, tem um número fixo) em um modo coordenado, de modo que o número de OOIs que são incluídos dentro dos FOIs pode ser maximizado. Alternativamente, se o número de FOIs não for fixo, o número de FOIs requerido para incluir todos os OOIs pode ser minimizado. Em uma modalidade, 20 FOIs preferenciais de IOOI (“FOIs primários”) e 2 FOIs preferenciais de COOI (“FOIs secundários”) serão gerados. Assim, pode ser assegurado que tanto os IOOIs quanto os COOIs serão incluídos dentro dos FOIs para revisão subsequente pelo citotecnologista.

Referindo agora à Figura 4, o processo utilizado pelo processador de FOI 32 para gerar FOIs preferenciais de OOI (neste caso, 20) será discutido em detalhes. Primeiramente, o processador de FOI 32 acessa os FDRs armazenados na memória 36 para o slide 14 atual, e extrai os IOOIs e os COOIs para criar uma lista de IOOIs e uma lista de COOIs (bloco de ação 50). Alternativamente, os OOIs individuais e agrupados podem ser combinados em uma única lista. Os IOOIs extraídos de agrupamento (isto é, os IOOIs que foram extraídos de agrupamentos) serão sinalizados como tal. Em uma modalidade, a lista contém um número predeterminado de OOIs, por exemplo, 100 IOOIs e 20 COOIs para as respectivas listas. Deste modo, um processamento subsequente e um tempo de revisão humana são minimizados pela exclusão de OOIs de baixo risco de consideração adicional pelo processador de FOI 32 e pelo citotecnologista.

O processador de FOI 32 então gera os FOIs, os quais tem um tamanho predeterminado, pela atribuição de coordenadas x-y a estes com base nas coordenadas x-y e nas classificações dos OOIs. Especificamente, o processador de FOI 32 atribui o IOOI de maior classificação (isto é, o primeiro IOOI na lista) ao FOI inicial (bloco de ação 52). O processador de FOI

32 então seleciona o próximo IOOI classificado (neste caso, o segundo IOOI classificado) como o IOOI atual (bloco de ação 54), e determina se o IOOI atual e os IOOIs anteriormente atribuídos ao FOI inicial podem ser alocados dentro do FOI inicial (bloco de decisão 56). Notadamente, no primeiro passo, o IOOI segundo classificado será o IOOI atual, e os IOOIs anteriormente atribuídos somente incluirão o IOOI inicial (isto é, o primeiro classificado).

Se o IOOI atual puder ser colocado com os IOOIs anteriormente atribuídos, o IOOI atual é identificado como um IOOI colocável e é atribuído ao FOI inicial (bloco de ação 58). Se o IOOI atual não puder ser colocado com os IOOIs anteriormente atribuídos, o IOOI atual é identificado como um IOOI não colocável e não é atribuído ao FOI inicial (bloco de ação 60). O processador de FOI 32 então determina se o IOOI atual é o IOOI último classificado (bloco decisão 62). Se não, o processo retorna para o bloco 54, onde o IOOI próximo classificado é selecionado como o IOOI atual. Assim, pode ser apreciado que o processador de FOI 32 iterará através dos blocos 54-60 de modo a atribuir todos os IOOIs colocáveis ao FOI inicial. O número de iterações será igual ao número de IOOIs na lista menos um (isto é, menos o IOOI inicial), o que neste caso será 99 vezes.

Se o IOOI atual for o IOOI último classificado, o processador de FOI 32 iterará através da lista de COOIs de modo a atribuir qualquer COOI colocável ao FOI inicial. Especificamente, o processador de FOI 32 seleciona o COOI classificado seguinte como o COOI atual (bloco de ação 64), e determina se o COOI atual pode ser alocado com os IOOIs e COOIs anteriormente atribuídos (bloco de decisão 66). É claro, se o COOI primeiro classificado for o COOI próximo classificado, o processador de FOI 32 precisa somente determinar se o COOI atual pode ser colocado com os IOOIs anteriormente atribuídos, já que não existirão COOIs anteriormente atribuídos no FOI inicial. De qualquer modo, se o COOI atual puder ser colocado com os IOOIs anteriormente atribuídos, o COOI atual é identificado como um IOOI colocável e é atribuído ao FOI inicial (bloco de ação 68). Se o COOI atual não puder ser colocado com os IOOIs anteriormente atribuídos, o COOI atual é identificado como um IOOI não colocável e não é atribuído ao FOI inicial

(bloco de ação 70).

O processador de FOI 32 então determina se o COOI atual é o COOI último classificado (bloco de decisão 72). Se não, o processo retorna para o bloco 64, onde o COOI próximo classificado é selecionado como o
5 COOI atual. Assim, pode ser apreciado que o processador de FOI 32 iterará através dos blocos 64-70 de modo a atribuir todos os COOIs colocáveis ao FOI inicial. O número de iterações será igual ao número de COOIs na lista, o que neste caso, será 20 vezes.

Se o COOI atual for o COOI último classificado, o FOI inicial será
10 definido pela atribuição de coordenadas x-y ao FOI inicial em um modo que inclua todos os OOs colocáveis (IOOIs e COOIs) (bloco de ação 74). Como será descrito abaixo em detalhes adicionais, o modo no qual as coordenadas x-y são atribuídas ao FOI inicial dependerá, grandemente em parte, do modo no qual os OOs são determinados serem colocáveis.

15 A seguir, o processador de FOI 32 define o próximo FOI pela atribuição de IOOIs colocáveis anteriormente não-atribuídos ao FOI. Especificamente, o processador de FOI 32 seleciona o próximo FOI como o FOI atual (bloco de ação 76), e atribui o IOOI de classificação mais alta anteriormente não-atribuído ao FOI atual (bloco de ação 78). Por exemplo, se os
20 IOOIs primeiro e segundo classificados foram anteriormente atribuídos, mas o IOOI terceiro classificado não foi, o IOOI terceiro classificado será atribuído ao FOI atual. O processador de FOI 32 então seleciona o IOOI próximo classificado não-atribuído como o IOOI atual (bloco de ação 80). Por exemplo, se o quinto, o sexto, e o sétimo IOOIs foram anteriormente atribuídos, mas o
25 IOOI oitavo classificado não foi, o IOOI oitavo classificado será selecionado como o IOOI atual.

No mesmo modo acima descrito em relação ao FOI inicial, o processador de FOI 32 determinará se o IOOI atual é colocável com os IOOIs anteriormente atribuídos ao FOI atual (bloco de decisão 82). Notada-
30 mente, no primeiro passo, os IOOIs anteriormente atribuídos somente incluirão o IOOI que foi inicialmente atribuído ao FOI atual. Se colocável, o IOOI atual será atribuído ao FOI atual (bloco de ação 84), e se não, o IOOI atual

não será atribuído ao FOI atual (bloco de ação 86). O processador de FOI 32 então determina se o IOOI atual é o IOOI último classificado anteriormente não-atribuído (bloco de decisão 88). Se não, o processo retorna para o bloco de ação 80, onde o IOOI próximo classificado anteriormente não-atribuído é selecionado como o IOOI atual. Assim, pode ser apreciado que o processador de FOI 32 iterará através dos blocos 80-86 de modo a atribuir todos os IOOIs colocáveis anteriormente não-atribuídos ao FOI atual.

Se o IOOI atual for o IOOI último classificado, o processador de FOI 32 iterará através da lista de COOIs de modo a atribuir qualquer COOI colocável anteriormente não-atribuído ao FOI inicial do mesmo modo acima descrito em relação ao FOI inicial. Especificamente, o processador de FOI 32 seleciona o COOI classificado seguinte anteriormente não-atribuído como o COOI atual (bloco de ação 90), e determina se o COOI atual pode ser alocado com os IOOIs e COOIs anteriormente atribuídos (bloco de decisão 92). Novamente, se o COOI primeiro classificado anteriormente não-atribuído for o COOI próximo classificado, o processador de FOI 32 precisa somente determinar se o COOI atual pode ser colocado com os IOOIs anteriormente atribuídos, já que não existirão COOIs anteriormente atribuídos no FOI. Se colocável, o COOI atual será atribuído ao FOI atual (bloco de ação 94), e se não, o COOI atual não será atribuído ao FOI atual (bloco de ação 96). O processador de FOI 32 então determina se o COOI atual é o COOI último classificado anteriormente não-atribuído (bloco de decisão 98). Se não, o processo retorna para o bloco 90, onde o COOI próximo classificado anteriormente não-atribuído é selecionado como o COOI atual. Assim, pode ser apreciado que o processador de FOI 32 iterará através dos blocos 90-96 de modo a atribuir todos os COOIs colocáveis anteriormente não-atribuídos ao FOI atual. Se o COOI atual for o COOI último classificado, o FOI atual será definido pela atribuição das coordenadas x-y ao FOI atual em um modo que inclui todos os OOs colocáveis (IOOIs e COOIs) (bloco de ação 100).

O processador de FOI 32 determinará então se o FOI atual é o último FOI de IOOI preferencial (neste caso, o 20º FOI) (bloco de decisão 102). Se não, o processo retorna para o bloco 76 onde o próximo FOI é se-

lecionado como o FOI atual, e então os IOOs e COOs colocáveis anteriormente não-atribuídos são atribuídos a este.

Se o FOI atual for o último FOI de IOO preferencial, o processo termina (bloco de ação 104), e então o processador de FOI 32 gerará os
5 FOIs de COO preferencial (neste caso, os últimos 2 FOIs) em um modo similar àquele utilizado para gerar os FOIs apresentado nos blocos 76-100. A diferença significativa é que os COOs colocáveis anteriormente não-atribuídos serão atribuídos para os FOIs antes que os IOOs colocáveis anteriormente não-atribuídos sejam. Outra diferença surge do fato que podem
10 existir menos do 2 COOs anteriormente não-atribuídos sobrando após os 20 FOIs de IOO preferencial serem gerados, e assim, pelo menos um dos FOIs de COO preferencial não pode ser inicializado com um COO. Neste caso, o processador de FOI 32 tentará atribuir os IOOs extraídos de grupamento anteriormente não-atribuídos (isto é, os IOO que foram sinalizados como
15 sendo extraídos de grupamentos) para o(s) FOI(s). Se não existirem suficientes IOOs extraídos de grupamento anteriormente não-atribuídos, o processador de FOI 32 atribuirá os IOOs anteriormente não-atribuídos que não foram extraídos dos grupamentos ao(s) FOI(s).

Como brevemente acima mencionado, o modo no qual os OOIs
20 são determinados serem colocáveis, e o modo no qual as coordenadas x-y são atribuídas aos FOIs estão inter-relacionados. Por exemplo, se as coordenadas x-y forem atribuídas ao FOI, tal que este fique centralizado sobre o OOI inicial atribuído a este, o FOI ficará fixo na posição, e os OOIs que caírem dentro dos limites deste FOI fixo serão simplesmente considerados colocáveis, enquanto que os OOIs que caírem fora dos limites do FOI fixo se-
25 rão simplesmente considerados não colocáveis. Se as coordenadas x-y forem atribuídas ao FOI, de modo que este finalmente fique centralizado sobre um grupo de OOIs, e assim permitido mover do OOI inicialmente atribuído, um OOI que caia dentro dos limites do FOI dinamicamente móvel (assumindo que o FOI é movido para acomodar o OOI e os OOIs atualmente colocáveis),
30 sem fazer com que um OOI atualmente colocável caia fora dos limites do FOI, será considerado colocável, enquanto que um OOI ou caindo fora

dos limites do FOI dinamicamente móvel ou que faz com que um atualmente colocável caia fora dos limites do FOI, será considerado não colocável. O último método é preferido em relação ao primeiro, já que este geralmente permitirá que mais OOs sejam colocados dentro de um dado FOI.

5 Um FOI pode ficar convenientemente centralizado sobre um grupo de OOs colocáveis (cada ou ambos os IOOs e os COOs) pela utilização de uma caixa de limitação expansível. Especificamente, e com referência às figuras 5-8, a utilização de uma caixa de limitação expansível 150 para iterativamente determinar se os FOIs são colocáveis está descrita. Primeiramente, a caixa de limitação 150, a qual iniciará como um ponto, será
10 inicializada pela marcação das coordenadas x-y da caixa de limitação 150 iguais às coordenadas do OOI inicial (mostrado como OOI_0 na figura 6) (bloco de ação 160). O próximo OOI (mostrado como OOI_1 na figura 6) é identificado como o OOI atual (bloco de ação 162), e a caixa de limitação 150 é
15 então expandida para incluir o OOI atual (bloco de ação 164).

Significativamente, somente os lados da caixa de limitação 150 necessários para incluir o OOI atual são expandidos. Em outras palavras, se a coordenada x do OOI atual for menor do que a coordenada x mínima da caixa de limitação 150, o lado esquerdo da caixa de limitação 150 será ex-
20 pandido, de tal modo que a coordenada x mínima da caixa de limitação 150 coincida com a coordenada x do OOI atual. Similarmente, se a coordenada y do OOI atual for menor do que a coordenada y mínima da caixa de limitação 150, o lado inferior da caixa de limitação 150 será expandido, de modo que a coordenada y mínima da caixa de limitação 150 coincida com a coordenada
25 y do OOI atual. Se a coordenada x do OOI atual for maior do que a coordenada x máxima da caixa de limitação 150, o lado direito da caixa de limitação 150 será expandido, de modo que a coordenada x máxima da caixa de limitação 150 coincida com a coordenada x do OOI atual. Se a coordenada y do
30 OOI atual for maior do que a coordenada y da caixa de limitação 150, o lado superior da caixa de limitação 150 será expandido, de modo que a coordenada y máxima da caixa de limitação 150 coincida com a coordenada y do OOI atual.

No caso exemplar ilustrado na figura 6, a coordenada x de OOI_1 é menor do que a coordenada x máxima da caixa de limitação 150 (a qual é essencialmente um ponto), e assim o lado esquerdo da caixa de limitação 150 é expandido para fora, de modo que a coordenada x mínima da caixa de limitação 150 coincida com a coordenada x de OOI_1 . A coordenada y de OOI_1 é também maior do que coordenada y máxima da caixa de limitação 150, e assim o lado superior da caixa de limitação 150 é expandido para fora, de modo que a coordenada y máxima da caixa de limitação 150 coincida com a coordenada Y de OOI_1 .

Uma determinação é então feita se qualquer dimensão da caixa de limitação 150, após a expansão, excede uma dimensão do FOI atual (bloco de decisão 166). Se não, o OOI atual é identificado como sendo colocável (bloco de ação 168), e a caixa de limitação expandida será determinada como a nova caixa de limitação para a próxima iteração (bloco de ação 172). Em contraste, se a caixa de limitação 150, após a expansão, exceder as dimensões do FOI atual, o OOI atual é identificado como sendo não colocável (bloco de ação 170), e a caixa de limitação expandida reverterá de volta à caixa de limitação anterior (isto é, a caixa de limitação permanecerá a nova caixa de limitação para a próxima iteração) (bloco de ação 174). No caso exemplar, a dimensão da caixa de limitação, quando expandida para incluir o OOI_1 , é de $200\ \mu\text{m} \times 100\ \mu\text{m}$. Assumindo que o FOI tem uma dimensão pre-determinada de $400\ \mu\text{m} \times 400\ \mu\text{m}$, ambas as dimensões da caixa de limitação são menores do que as dimensões do FOI atual, e assim o OOI_1 será identificado como sendo colocável, e a caixa de limitação expansível será determinada como a nova caixa de limitação para a próxima iteração.

Uma determinação é então feita se o OOI atual é o último OOI atribuído ao FOI (bloco de decisão 176). Se sim, o processo termina (bloco de ação 178). Se não, o processo então retornará para a caixa de ação 162 de modo a determinar se o próximo OOI (mostrado como OOI_2 na figura 7) é colocável. Por exemplo, no caso exemplar ilustrado na figura 7 a coordenada x de OOI_2 é menor do que a coordenada x mínima da nova caixa de limitação 150, e assim o lado esquerdo da caixa de limitação 150 é expandido

para fora, de modo que a coordenada x mínima da caixa de limitação 150 coincida com a coordenada x de OOI_2 . A coordenada y de OOI_2 é menor do que a coordenada y mínima da caixa de limitação 150, e assim o lado inferior da nova caixa de limitação 150 é expandido para fora, de modo que a coordenada y mínima da caixa de limitação 150 coincida com a coordenada y de OOI_2 . Como ilustrado na Figura 7, a dimensão da nova caixa de limitação, quando expandida para incluir o OOI_2 , é de $600 \mu\text{m} \times 350 \mu\text{m}$. Neste caso, a dimensão x da caixa de limitação é maior do que a dimensão x do FOI atual. Assim, o OOI_2 será identificado como sendo não colocável, e a caixa de limitação anterior permanecerá a nova caixa de limitação para a próxima interação.

No caso exemplar ilustrado na figura 8, o próximo FOI está mostrado como o OOI_3 . A coordenada x de OOI_3 é maior do que a coordenada x máxima da nova caixa de limitação 150, e assim o lado direito da caixa de limitação 150 é expandido para fora, de modo que a coordenada x máxima da caixa de limitação 150 coincida com a coordenada x de OOI_3 . Como ilustrado na figura 8, a dimensão da nova caixa de limitação, quando expandida para incluir o OOI_3 , é de $300 \mu\text{m} \times 100 \mu\text{m}$. Neste caso, ambas as dimensões da caixa de limitação são menores do que as dimensões do FOI atual, e assim, o OOI_3 será identificado como sendo colocável, e a caixa de limitação expandida será determinada como a nova caixa de limitação para a próxima interação. Deve ser notado que, uma vez que a caixa de limitação foi finalmente determinada, o processador de FOI 32 pode facilmente centralizar o FOI sobre os FOIs colocados pela atribuição de uma coordenada x ao FOI igual a média das coordenadas x mínima e máxima da caixa de limitação 150, e do mesmo modo atribuindo uma coordenada y ao FOI igual à média das coordenadas y mínima e máxima da caixa de limitação 150.

Após todos os 22 FOIs terem sido gerados, o processador de FOI 32 armazena as coordenadas x-y de todos os FOIs na memória 36 para utilização posterior pelo processador de roteamento 34. Especificamente, o processador de roteamento 34 mapeia as coordenadas x-y dos FOIs utilizando um algoritmo de roteamento adequado, tal como um algoritmo de

"caixeiro viajante" modificado, o qual determina a rota de visão mais eficiente para apresentar os FOIs na estação de revisão 22. O processador de roteamento 34 então armazena as coordenadas x-y dos FOIs, juntamente com o plano de roteamento (o qual na modalidade ilustrada, é executado simplesmente colocando os FOIs em uma lista na ordem que estes serão revistos),
5 na memória 36 para um acesso subsequente pela estação de revisão 22.

Referindo de volta à figura 2, em uma modalidade, um total de três estações de revisão 22 estão mostradas acopladas ao servidor 20, de modo que até três citotecnologistas têm acesso simultâneo às informações pertinentes armazenadas no servidor 20. Notadamente, o sistema 10 pode tipicamente processar os slides 14 muito mais rapidamente do que um citotecnologista pode revisá-los. Mesmo se a velocidade de processamento de espécime do sistema 10 for mais lenta do que a velocidade de revisão de espécime de um citotecnologista, o sistema 10 pode geralmente ser operado
10 24 horas por dia, enquanto que o citotecnologista típico somente trabalhará 8 horas por dia. Assim, o gargalo no processo de exame ocorre no nível humano, isto é, a revisão detalhada do material biológico contido nos slides 14. Assim, pode ser apreciado que a utilização de múltiplas estações de revisão 22 alivia este gargalo, por meio disto provendo um processo muito mais eficiente.
15 20

Antes de discutir os detalhes das estações de revisão 22, referência é feita à figura 3, a qual ilustra um FOV exemplar que cada estação de revisão centraliza sobre um FOI. Na modalidade ilustrada, o FOV tem um diâmetro de 2,2 mm, e o FOI está definido por um quadrado de 0,4 mm x 0,4 mm circunscrito pelo FOV. Na modalidade atual, os limites do FOI são imaginários e não podem ser vistos, de modo que a visão do citotecnologista de qualquer OOI não fica obstruída. De modo a mais rapidamente direcionar a atenção do citotecnologista para o FOI e prover uma referência que geralmente indica a região exata limitada pelos limites imaginários do FOI, um indicador de marcação em forma de L 152 está provido. O indicador de marcação 152 captura o FOI (isto é, uma porção de quadrado aberta 154 do indicador de marcação 152 limita os lados esquerdo e inferior do FOI). Uma
25 30

margem de 0,05 mm está provida entre os limites do indicador de marcação 152 e os limites imaginários do FOI, de modo que as porções de OOI que estendem-se para fora dos limites esquerdo e inferior do FOI (que resultam de um OOI que está incluído no FOI, mas centralizado próximo do limite esquerdo ou inferior do FOI) não ficarão obstruídos pelo indicador de marcação 152. O indicador de marcação 152 também serve para prover um meio para o citotecnologista marcar eletronicamente o FOI (por exemplo, apertando um botão que colore eletronicamente o indicador de marcação 52) como requerendo uma revisão adicional por um patologista (por exemplo, se um OOI tiver atributos malignos ou pré-malignos).

Referindo de volta à figura 2, cada estação de revisão 22 compreende um microscópio 38 e uma plataforma motorizada 40. O slide 14 (após o processamento de imagem) é montado na plataforma motorizada 40, a qual move o slide 14 em relação à região de visão do microscópio 38 com base no plano de roteamento e uma transformação das coordenadas x-y dos FOIs obtidas da memória 36. Especificamente, estas coordenadas x-y, as quais são adquiridas em relação ao sistema de coordenadas x-y da estação de formação de imagem 18, serão transformadas no sistema de coordenadas x-y da estação de revisão 22 utilizando as marcas de referência 16 afixadas no slide 14 (mostrado na figura 1). Assim, é assegurado que as coordenadas x-y do slide 14 durante o processo de revisão estão correlacionadas com as coordenadas x-y do slide 14 durante o processo de formação de imagem. A plataforma motorizada 40 então se moverá de acordo com as coordenadas x-y transformadas dos FOIs, como ditado pelo plano de roteamento.

Na modalidade ilustrada, para avançar de um FOI para outro, o citotecnologista pressiona uma chave de ativação (não mostrada). Neste caso, a estação de revisão 22 é semi-automática. Alternativamente, os FOIs são automaticamente avançados de um para o próximo. Neste caso, a plataforma motorizada 40 pode opcionalmente pausar por uma quantidade de tempo predeterminada para cada FOI. Neste caso, a estação de revisão 22 é totalmente automática.

Conforme os FOIs selecionados são apresentados no FOV do microscópio 38, o citotecnologista revisa os FOIs e toma decisões sobre o nível de anormalidade da célula, se existir. O citotecnologista marcará eletronicamente quaisquer FOIs que sejam suspeitos. O citotecnologista é capaz de retornar para um FOI anteriormente visto, e manualmente mover para (e ver) locais sobre o slide não abrangidos pelos FOIs. Após a revisão do slide 14, se quaisquer FOIs foram marcados pelo citotecnologista, a estação de revisão 22 de preferência automaticamente varre o espécime biológico 12 inteiro, de modo que 100% de cobertura de visão seja assegurada. O citotecnologista é capaz de pausar a autovarredura e mover a plataforma 40 de modo a reposicionar e acessar locais no slide 14, como desejado.

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de exame biológico (10) para apresentar objetos de interesse (OOIs) localizados em um slide de microscópio (14) dentro de campos de interesse (FOIs) que cobrem porções do slide (14), compreendendo:
- 5 uma estação de formação de imagem (18) para obter imagens de varredura do slide (14), e gerar dados de imagem das imagens de varredura;
- pelo menos um processador (30, 32, 34) para filtrar os dados de
10 imagem para obter os OOIs, e para atribuir um ou mais OOIs a cada FOI, com base na atribuição de OOIs para outros FOIs; e
- um microscópio automatizado ou semi-automatizado (26) para varredura de um campo de visão (FOV) relativo a cada FOI para apresentar um ou mais OOIs em cada FOI,
- 15 em que o pelo menos um processador (30, 32, 34) atribui um ou mais OOIs a cada FOI:
- selecionando seqüencialmente os OOIs que não foram atribuídos a nenhum FOI;
- atribuindo um OOI inicialmente selecionado ao FOI;
- 20 determinando se cada OOI subsequentemente selecionado pode ser colocado com os OOIs anteriormente atribuídos ao FOI; e
- identificando cada OOI subsequentemente selecionado como um OOI colocável com base na determinação, o sistema de exame biológico (10) sendo caracterizado pelo fato de que o pelo menos um processador (30,
- 25 32, 34) determina se cada OOI subsequentemente selecionado pode ser colocado com OOIs anteriormente atribuídos ao FOI:
- inicialmente definindo um limite atual que inclui o OOI inicialmente selecionado, em que o limite é geometricamente similar ao FOI; e
- para cada OOI subsequentemente selecionado, expandir o limite
30 atual para incluir o OOI subsequentemente selecionado, e se cada dimensão do limite expandido for a mesma ou menor do que uma dimensão correspondente do FOI, identificar o OOI subsequentemente selecionado como

colocável e determinar o limite expandido como um novo limite atual.

2. Sistema de exame biológico (10) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os FOIs tem dimensões predeterminadas.

5 3. Sistema de exame biológico (10) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o número de FOI é fixo.

4. Sistema de exame biológico (10) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um processador (30, 32, 34) serve adicionalmente para centralizar cada FOI sobre um OOI inicialmente atribuído.

5. Sistema de exame biológico (10) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um processador (30, 32, 34) serve adicionalmente para centralizar cada FOI sobre um grupo de OOIs colocados.

15 6. Sistema de exame biológico (10) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os OOIs são células.

7. Sistema de exame biológico (10) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um processador (30, 32, 34) serve adicionalmente para classificar os OOIs, em que os OOIs estão selecionados de acordo com a classificação dos OOIs.

8. Sistema de exame biológico (10) de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que os OOIs são células.

9. Sistema de exame biológico (10) de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que as células são classificadas de acordo com a probabilidade de que as células tenham um risco de ter uma condição anormal.

10. Sistema de exame biológico (10) de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a condição anormal é a malignidade ou pré-malignidade.

30 11. Sistema de exame biológico (10) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os FOIs estão divididos em FOIs

primários e FOIs secundários, e os OOs estão divididos em OOs primários e OOs secundários, e o pelo menos um processador (30, 32, 34) serve para atribuir um ou mais OOs primários a cada FOI primário com base na atribuição de OOs primários para outros FOIs primários, e para atribuir um ou mais OOs secundários a cada FOI secundário com base na atribuição de OOs secundários para outros FOIs secundários.

12. Sistema de exame biológico (10) de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um processador (30, 32, 34):

10 atribui um ou mais OOs primários a cada FOI primário:
selecioneando seqüencialmente os OOs primários que não foram atribuídos a nenhum FOI primário;
atribuindo um OOI primário inicialmente selecionado ao FOI primário;

15 determinando se cada OOI primário subseqüentemente selecionado pode ser colocado com os OOs primários anteriormente atribuídos ao FOI primário; e

identificando cada OOI primário subseqüentemente selecionado como um OOI primário colocável com base na determinação; e

20 atribuindo cada OOI primário colocável ao FOI primário; e
atribui um ou mais OOs secundários a cada FOI secundário:
selecioneando seqüencialmente os OOs secundários que não foram atribuídos a nenhum FOI secundário;

25 atribuindo um OOI secundário inicialmente selecionado ao FOI secundário;

determinando se cada OOI secundário subseqüentemente selecionado pode ser colocado com os OOs secundários anteriormente atribuídos ao FOI;

30 identificando cada OOI secundário subseqüentemente selecionado como um OOI secundário colocável com base na determinação; e
atribuindo cada OOI secundário colocável ao FOI secundário.

13. Sistema de exame biológico (10) de acordo com a reivindicação

cação 11, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um processador (30, 32, 34) serve ainda para atribuir um ou mais OOIs secundários a cada FOI primário com base na atribuição de OOIs secundários a outros FOIs primários e FOIs secundários.

5 14. Sistema de exame biológico (10) de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um processador (30, 32, 34):

atribui um ou mais OOIs primários a cada FOI primário:

10 selecioneando seqüencialmente os OOIs primários que não foram atribuídos a nenhum FOI primário;

atribuindo um OOI primário inicialmente selecionado ao FOI primário;

15 determinando se cada OOI primário subseqüentemente selecionado pode ser colocado com os OOIs primários anteriormente atribuídos ao FOI primário; e

identificando cada OOI primário subseqüentemente selecionado como um OOI primário colocável com base na determinação; e

atribuindo cada OOI primário colocável ao FOI primário; e

20 atribui um ou mais OOIs secundários a cada FOI secundário:

25 selecioneando seqüencialmente os OOIs secundários que não foram atribuídos a nenhum FOI secundário;

atribuindo um OOI secundário inicialmente selecionado ao FOI secundário;

30 determinando se cada OOI secundário subseqüentemente selecionado pode ser colocado com os OOIs secundários anteriormente atribuídos ao FOI;

identificando cada OOI secundário subseqüentemente selecionado como um OOI secundário colocável com base na determinação; e

atribuindo cada OOI secundário colocável ao FOI secundário; e

35 atribui um ou mais OOIs secundários a cada FOI primário:

selecioneando seqüencialmente os OOIs secundários que não foram atribuídos a nenhum FOI primário ou secundário, os OOIs secundários

sendo selecionados após os OOIs primários;

determinando se cada OOI secundário subseqüentemente selecionado pode ser colocado com os OOIs primários ou secundários anteriormente atribuídos ao FOI primário;

5 identificando cada OOI secundário selecionado como um OOI secundário colocável com base na determinação; e

atribuindo cada OOI secundário colocável ao FOI primário.

15 16. Sistema de exame biológico (10) de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um processador (30, 32, 34) serve ainda para atribuir um ou mais OOIs primários a cada FOI secundário, e pelo menos parcialmente, com base na atribuição de OOIs primários a FOIs primários e outros FOIs secundários.

15 16. Sistema de exame biológico (10) de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um processador (30, 32, 34):

atribui um ou mais OOIs primários a cada FOI primário:

selecioneando seqüencialmente os OOIs primários que não foram atribuídos a nenhum FOI primário;

20 atribuindo um OOI primário inicialmente selecionado ao FOI primário;

determinando se cada OOI primário subseqüentemente selecionado pode ser colocado com os OOIs primários anteriormente atribuídos ao FOI primário; e

25 identificando cada OOI primário subseqüentemente selecionado como um OOI primário colocável com base na determinação; e

atribuindo cada OOI primário colocável ao FOI primário;

atribui um ou mais OOIs secundários a cada FOI secundário:

selecioneando seqüencialmente os OOIs secundários que não foram atribuídos a nenhum FOI secundário;

30 atribuindo um OOI secundário inicialmente selecionado ao FOI secundário;

determinando se cada OOI secundário subseqüentemente sele-

cionado pode ser colocado com os OOIs secundários anteriormente atribuídos ao FOI;

identificando cada OOI secundário subseqüentemente selecionado como um OOI secundário colocável com base na determinação; e

5 atribuindo cada OOI secundário colocável ao FOI secundário;

atribui um ou mais OOIs secundários a cada FOI primário:

seleccionando seqüencialmente os OOIs primários que não foram atribuídos a nenhum FOI primário ou secundário, os OOIs primários sendo seleccionados após os OOIs secundários;

10 determinando se cada OOI primário subseqüentemente selecionado pode ser colocado com os OOIs primários ou secundários anteriormente atribuídos ao FOI secundário;

identificando cada OOI primário selecionado como um OOI primário colocável com base na determinação; e

15 atribuindo cada OOI primário colocável ao FOI secundário.

17. Sistema de exame biológico (10) de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que os OOIs primários são células individuais, e os OOIs secundários são grupamentos de células.

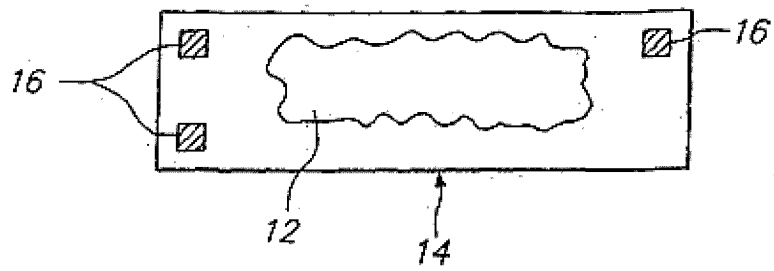


Fig. 1

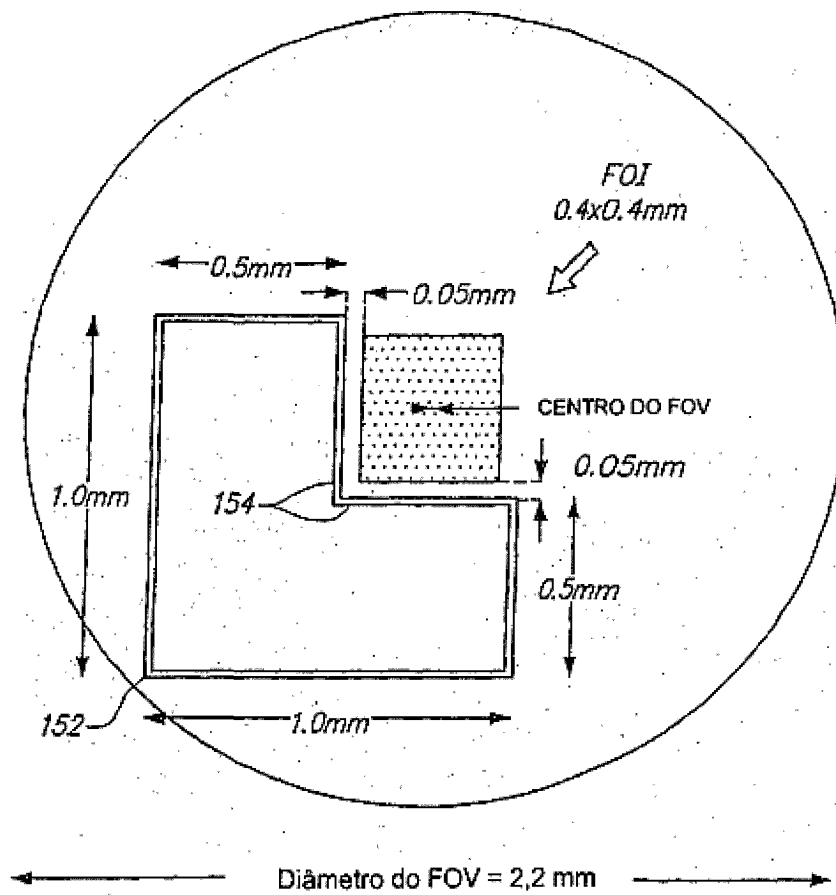


Fig. 3

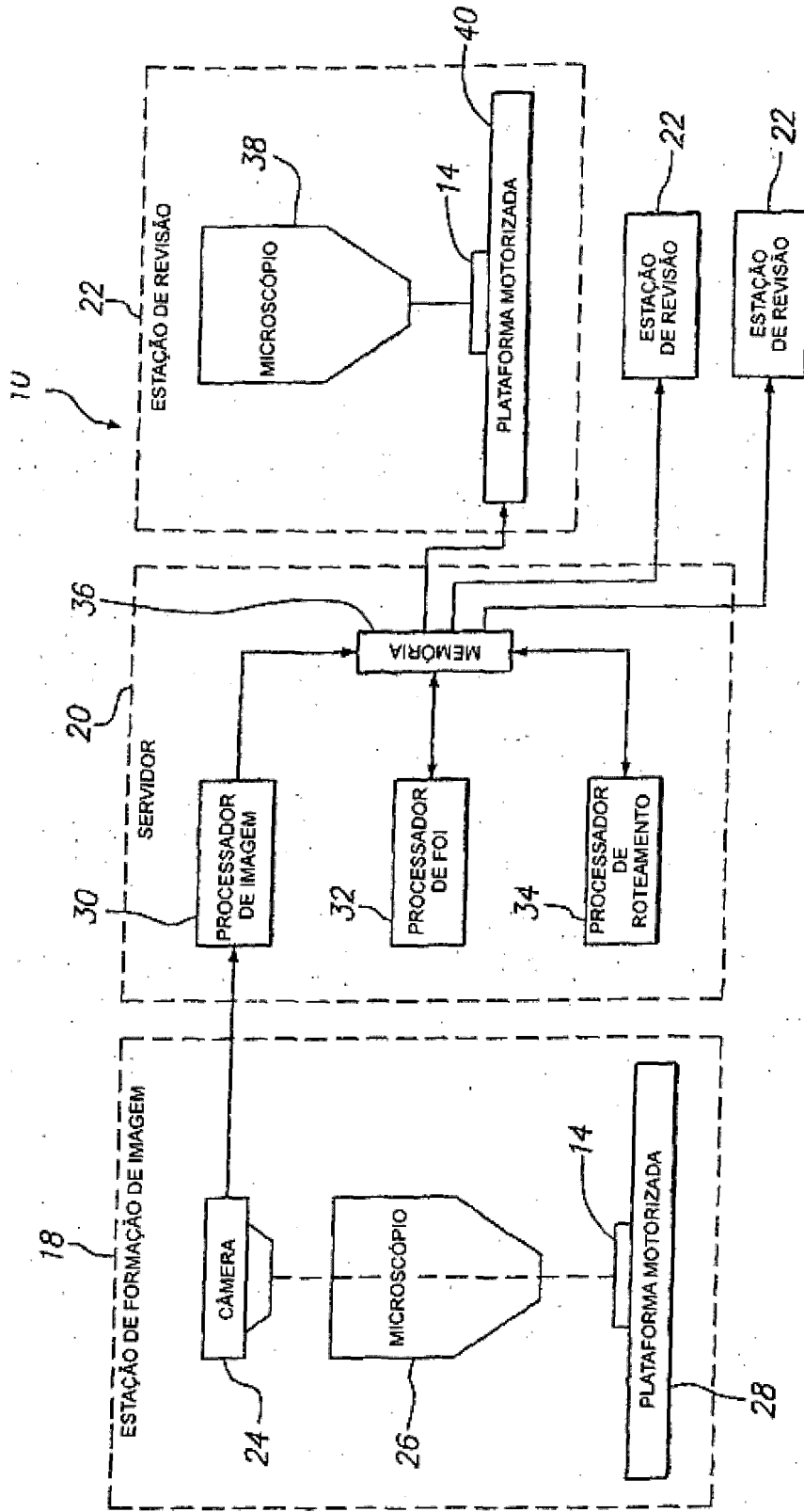


Fig. 2

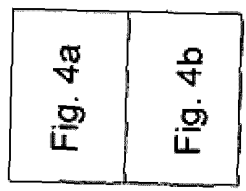


Fig. 4

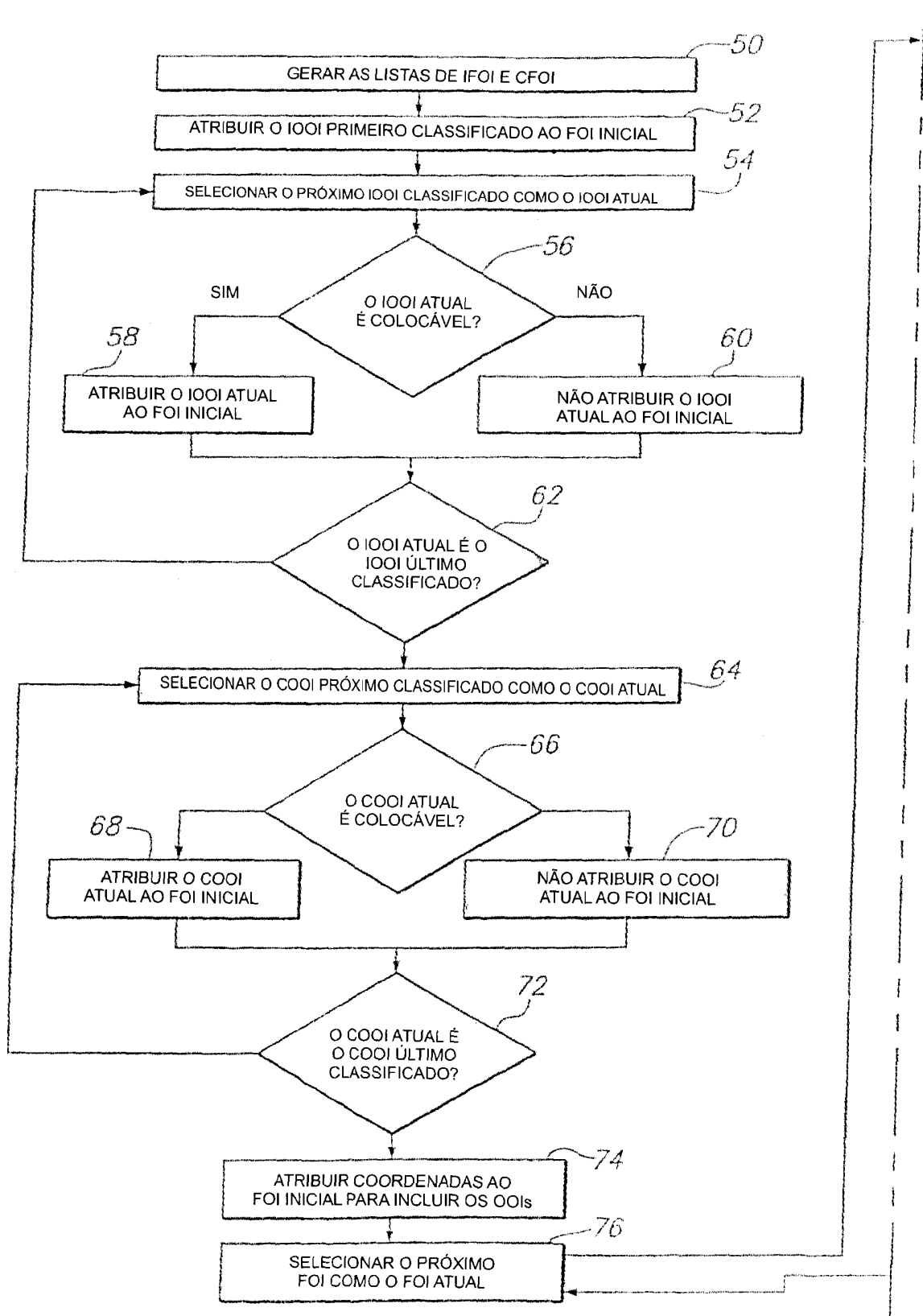


Fig. 4a

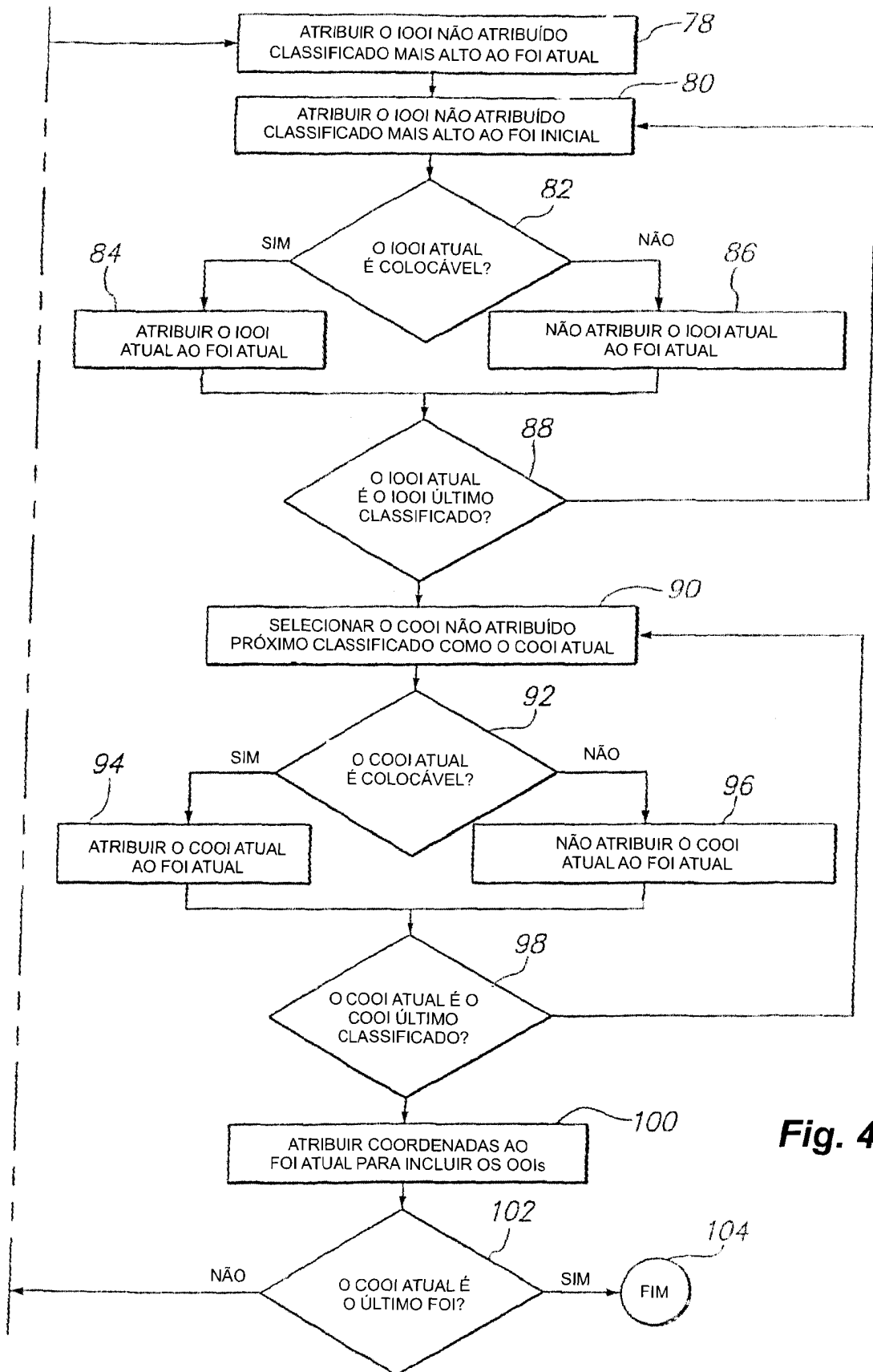


Fig. 4b

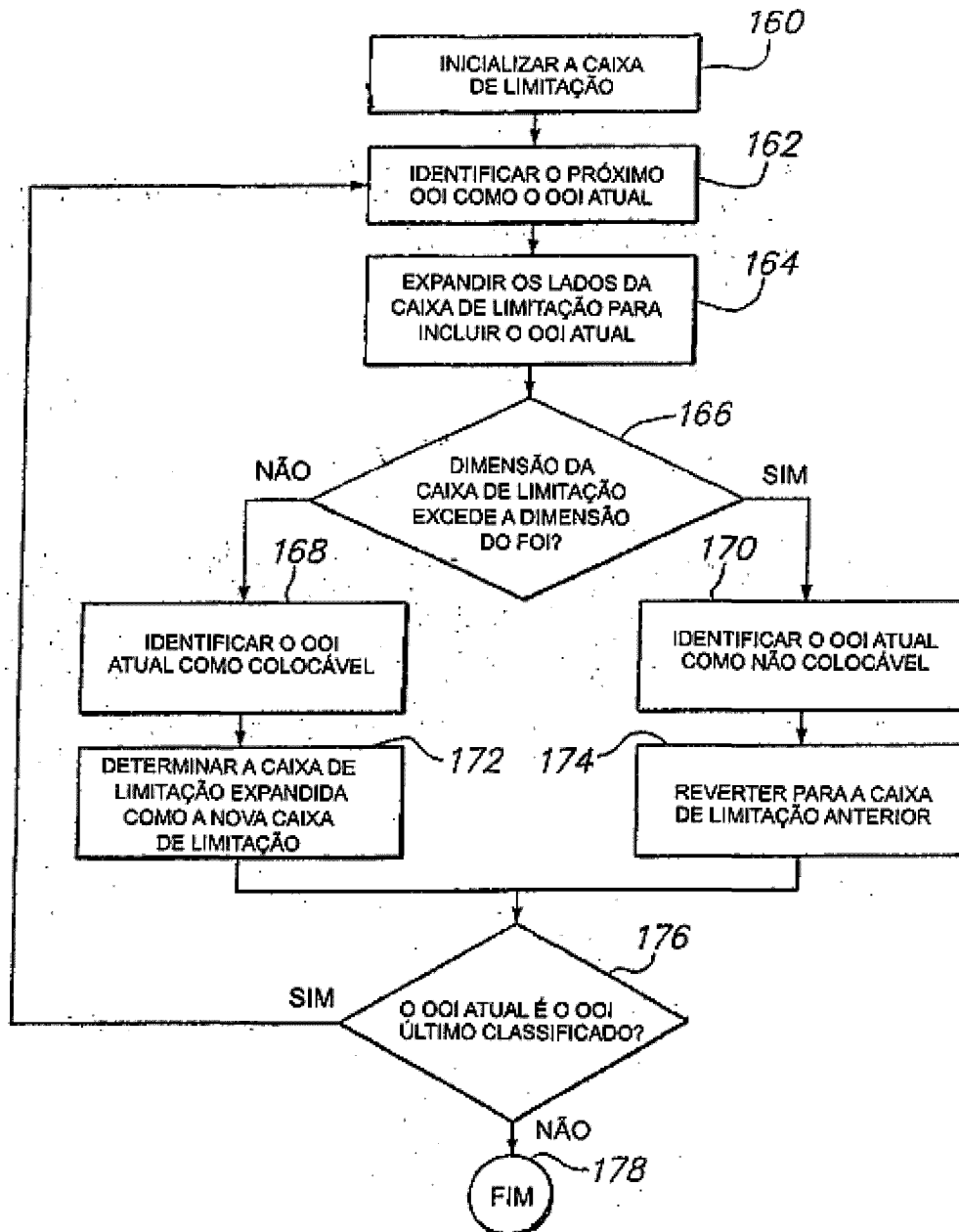


Fig. 5

Fig. 6

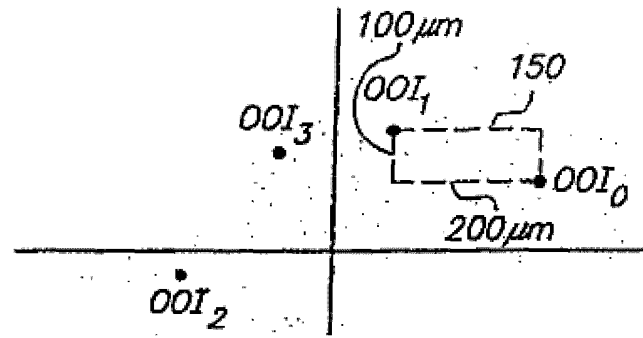


Fig. 7

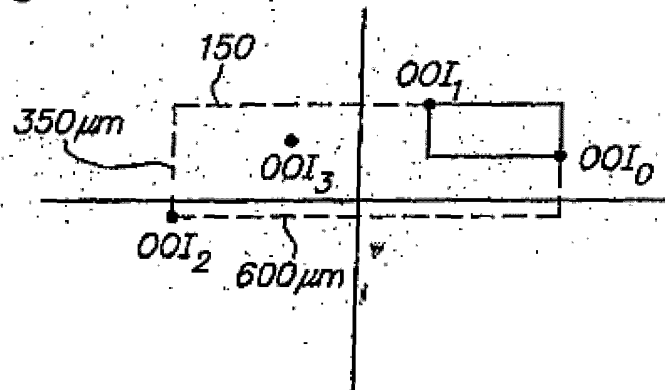


Fig. 8

