

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390757**

(13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.09.22**

(51) Int. Cl. **G06K 9/00 (2006.01)**  
**G06K 9/62 (2006.01)**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.08.31**

(54) **КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ТОПОЛОГИИ БИОМАРКЕРОВ И ОЦЕНКА МНОЖЕСТВА ТИПОВ ТКАНЕЙ**

(31) **63/072,662**

(32) **2020.08.31**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/048507**

(87) **WO 2022/047407 2022.03.03**

(71) Заявитель:  
**БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ  
КОМПАНИ (US)**

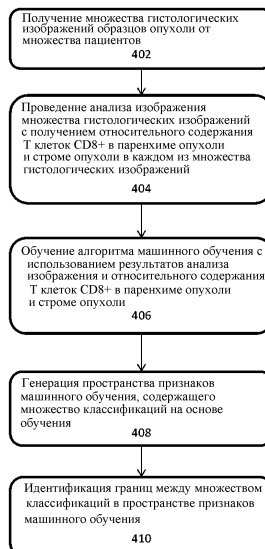
(72) Изобретатель:

**Ли Джордж С., Эдвардс Робин, Эли  
Скотт, Коэн Дэниел Н., Войчик  
Джон Б., Бакси Випул А., Пандья  
Димпл, Трилло-Тиноко Джимена, Чен  
Бенджамин Дж., Фишер Эндрю, Грей  
Фалон (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,  
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.,  
Строкова О.В., Джермакян Р.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к способам и вычислительным системам для классификации топологии Т-клеток CD8+ с использованием искусственного интеллекта и машинного обучения. Вычислительная система получает множество гистологических изображений образцов тканей от множества пациентов. Анализ изображения множества гистологических изображений выполняется с получением относительного содержания Т-клеток CD8+ в паренхиме опухоли и строме опухоли в каждом из множества гистологических изображений. Алгоритм машинного обучения затем обучается с использованием результатов анализа изображения и относительного содержания Т-клеток CD8+ в паренхиме опухоли и строме опухоли. На основе обучения генерируется пространство признаков машинного обучения, содержащее множество классификаций, и идентифицируются границы между множеством классификаций в пространстве признаков машинного обучения.



**A1**

**202390757**

**202390757**

**A1**

# **КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ТОПОЛОГИИ БИОМАРКЕРОВ И ОЦЕНКА МНОЖЕСТВА ТИПОВ ТКАНЕЙ**

## **ОПИСАНИЕ**

### **Ссылка на ранее поданные заявки**

[0001] Согласно настоящей заявке РСТ испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/072662, поданной 31 августа 2020, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### **Область техники настоящего изобретения**

[0002] Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам и устройствам для количественной оценки, классификации и оценки топологии биомаркеров на основе тканей с использованием искусственного интеллекта и машинного обучения.

### **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

[0003] Биомаркеры можно использовать для выявления и оценки биологических процессов в организме. Биомаркеры все шире используют для оценки вероятности исходов у конкретного пациента при различных видах лечения для того, чтобы правильное лечение (например, медикаментозное, фармацевтическое и т.д.) могло быть назначено данному пациенту. Некоторые биомаркеры генерируются как ответ иммунной системы, например, на присутствие раковых клеток или опухолей, фиброз, желудочно-кишечные нарушения, заболевания сердца и т.п.

[0004] Одним из таких примеров биомаркеров является CD8. CD8 представляет собой трансмембранный гликопротеин, который может экспрессироваться в цитотоксических Т-лимфоцитах. Измерение количества лимфоцитов, инфильтрующих опухоль, (TIL) CD8+ может быть надежным маркером для оценки иммунного ответа на рак и определения того, будет ли данный пациент отвечать на различные противораковые иммунотерапии.

### **Краткое раскрытие настоящего изобретения**

[0005] Согласно вариантам осуществления, раскрытым в настоящем документе, описаны способы и системы для использования подходов искусственного интеллекта и машинного обучения для оценки и классификации топологии биомаркеров в любом количестве клинических и коммерческих образцов для различных видов рака.

**[0006]** Согласно варианту осуществления настоящего изобретения описан осуществляемый вычислительной машиной способ обучения алгоритма машинного обучения для классификации топологии опухоли CD8. Способ предусматривает получение множества гистологических изображений образцов опухоли от множества пациентов, выполнение анализа изображения множества гистологических изображений с получением относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли в каждом из множества гистологических изображений, обучение алгоритма машинного обучения с использованием результатов анализа изображения и относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли, генерацию пространства признаков машинного обучения, содержащего множество классификаций на основе обучения, и идентификацию границ между множеством классификаций в пространстве признаков машинного обучения.

**[0007]** Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к системе для классификации топологии опухоли CD8 с использованием искусственного интеллекта и машинного обучения. Система может включать память и процессор, связанный с памятью. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения процессор выполнен с возможностью получения множества гистологических изображений образцов опухоли от множества пациентов, выполнения анализа изображения множества гистологических изображений с получением относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли в каждом из множества гистологических изображений, обучения алгоритма машинного обучения с использованием результатов анализа изображения и относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли, генерации пространства признаков машинного обучения, содержащего множество классификаций на основе обучения, идентификации границ между множеством классификаций в пространстве признаков машинного обучения и хранения пространства признаков машинного обучения и данных по границам в памяти.

**[0008]** Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к машиночитаемому носителю для долговременного хранения информации, имеющему инструкции, хранящиеся в нем, исполнение которых одним или несколькими процессорами устройства приводит к выполнению одним или несколькими процессорами операций. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения операции включают получение множества гистологических изображений образцов опухоли от множества пациентов, выполнение анализа изображения множества гистологических изображений с получением относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли в каждом из множества гистологических изображений, обучение алгоритма

машинного обучения с использованием результатов анализа изображения и относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли, генерацию пространства признаков машинного обучения, содержащего множество классификаций на основе обучения, и идентификацию границ между множеством классификаций в пространстве признаков машинного обучения.

**[0009]** Согласно другому варианту осуществления описан осуществляемый вычислительной машиной способ классификации топологии биомаркера. Способ предусматривает получение множества гистологических изображений образцов опухоли от множества пациентов, выполнение анализа изображения множества гистологических изображений с получением информации о биомаркере в каждом из множества гистологических изображений, обучение алгоритма машинного обучения с использованием результатов анализа изображения, генерацию пространства признаков машинного обучения, содержащего множество классификаций на основе обучения, и идентификацию границ между множеством классификаций в пространстве признаков машинного обучения.

**[0010]** Другие признаки и преимущества, а также структура и функционирование согласно различным вариантам осуществления подробно описаны ниже со ссылкой на прилагаемые чертежи. Следует отметить, что конкретные варианты осуществления, описанные в настоящем документе, не предназначены для ограничения. Такие варианты осуществления представлены в настоящем документе только в целях иллюстрации. Дополнительные варианты осуществления будут очевидны специалистам в области техники настоящего изобретения на основе сведений, раскрытых в настоящем документе.

### **Краткое описание чертежей**

**[0011]** Прилагаемые чертежи, которые включены в настоящий документ и составляют часть описания, иллюстрируют варианты осуществления настоящего раскрытия и вместе с описанием дополнительно служат для пояснения принципов настоящего изобретения и позволяют специалисту в области техники настоящего изобретения создавать и реализовывать настоящее изобретения.

**[0012]** На фиг. 1 приведены иллюстративные изображения образцов опухолевой ткани с различными классификациями с использованием гистологических изображений CD8<sup>+</sup>, полученных с помощью иммуноокрашивания, согласно иллюстративным вариантам осуществления.

**[0013]** На фиг. 2 приведена иллюстративная диаграмма, показывающая методологию подходов на основе анализа изображения и машинного обучения для

обучения модели для классификации топологии опухоли согласно иллюстративным вариантам осуществления.

[0014] На фиг. 3 приведена другая иллюстративная диаграмма, показывающая методологию классификации топологии опухоли с использованием подходов на основе анализа изображения и машинного обучения, согласно иллюстративным вариантам осуществления.

[0015] На фиг. 4 приведена блок-схема, иллюстрирующая процесс обучения алгоритма машинного обучения для классификации топологии опухоли CD8 согласно иллюстративным вариантам осуществления.

[0016] На фиг. 5 приведена блок-схема, иллюстрирующая процесс классификации топологии опухоли CD8 гистологического изображения с использованием обученного алгоритма машинного обучения согласно иллюстративным вариантам осуществления.

[0017] На фиг. 6 приведена блок-диаграмма иллюстративных компонентов устройства согласно иллюстративным вариантам осуществления.

[0018] Варианты осуществления настоящего раскрытия далее описаны со ссылкой на прилагаемые чертежи.

### **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

[0019] Следующее подробное раскрытие настоящего изобретения сопровождается прилагаемыми чертежами для иллюстрации иллюстративных вариантов осуществления в соответствии с раскрытием настоящего изобретения. Это подробное раскрытие настоящего изобретения настолько полно раскрывает общую сущность настоящего изобретения, что другие могут, применяя знания специалистов в соответствующей области (соответствующих областях) техники, легко модифицировать и/или адаптировать иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения для различных применений без излишних экспериментов, не отступая от сути и объема настоящего раскрытия. Следовательно, предполагается, что такие адаптации и модификации находятся в пределах значения и множества эквивалентов иллюстративных вариантов осуществления, основанных на принципах и руководствах, раскрытых в настоящем документе. Следует понимать, что фразеология или терминология в настоящем документе предназначены для целей описания без ограничения, так что терминология или фразеология настоящего раскрытия должны интерпретироваться специалистами в соответствующей области (соответствующих областях) техники в свете раскрытия настоящего документа.

**[0020]** Определения

**[0021]** С целью облегчения понимания настоящего раскрытия сначала приведены определения некоторых терминов. В контексте настоящего изобретения, если иное прямо не предусмотрено в настоящем документе, каждый из следующих терминов имеет значение, указанное ниже. Дополнительные определения изложены по всему раскрытию.

**[0022]** Подразумевается, что везде, где аспекты описаны в настоящем документе с использованием формулировки «содержащий», иным образом также раскрыты аналогичные аспекты, описанные в терминах «состоящий из» и/или «состоящий по существу из».

**[0023]** Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее раскрытие. Например, общий словарь многих терминов, используемых в настоящем раскрытии, может быть получен специалистом в the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press, The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press, и the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press.

**[0024]** Единицы, префиксы и символы обозначаются в форме, принятой согласно Метрической системе единиц измерения (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Когда указан диапазон значений, следует понимать, что каждое промежуточное целое значение и каждая его часть между указанными верхним и нижним пределами этого диапазона также конкретно раскрыты вместе с каждым поддиапазоном между такими значениями. Верхние и нижние пределы любого диапазона могут быть независимо включены в диапазон или исключены из него, и каждый диапазон, в который не включены ни один из пределов, включен один из пределов или включены оба предела, также охватывается настоящим раскрытием. Таким образом, диапазоны, указанные в настоящем документе, следует понимать как сокращение для всех значений в пределах диапазона, включая указанные конечные точки. Например, диапазон от 1 до 10 включает любое число, комбинацию чисел или поддиапазон из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10.

**[0025]** Если значение указано явно, следует понимать, что значения, которые приблизительно равны числу или количеству, как и указанное значение также входят в объем настоящего раскрытия. Если раскрывается комбинация, каждая подкомбинация элементов этой комбинации также конкретно раскрывается и находится в пределах объема настоящего раскрытия. И наоборот, когда различные элементы или группы элементов

раскрываются по отдельности, также раскрываются их комбинации. Если какой-либо элемент настоящего раскрытия раскрывается как имеющий множество альтернатив, в настоящем документе также раскрываются примеры этого раскрытия, в которых каждая альтернатива представлена отдельно или в любой комбинации с другими альтернативами, более чем один элемент раскрытия может иметь такие исключения, и в настоящем документе раскрываются все комбинации элементов, имеющих такие исключения.

**[0026]** Термин «рак» относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. Нерегулируемое деление и рост клеток приводят к образованию злокачественных опухолей, которые проникают в соседние ткани, а также могут метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровоток.

**[0027]** Термин «иммунотерапия» относится к лечению субъекта, страдающего заболеванием, или подверженного риску возникновения заболевания, или страдающего рецидивом заболевания, посредством способа, предусматривающего индукцию, усиление, подавление или иное изменение иммунного ответа. «Лечение» или «терапия» субъекта относятся к любому виду вмешательства или процесса, осуществляемого у субъекта, или к введению активного агента субъекту с целью обратить вспять, облегчить, уменьшить, ингибировать, замедлить или предотвратить начало, прогрессирование, развитие, тяжесть или рецидив симптома, осложнения или состояния или биохимических признаков, связанных с заболеванием.

**[0028]** Термин «субъект» охватывает любого человека или животное, не относящееся к человеку. Термин «животное, не относящееся к человеку» включает без ограничения позвоночных, таких как не относящиеся к человеку приматы, овцы, собаки, и грызунов, таких как мыши, крысы и морские свинки. Согласно предпочтительным аспектам субъект представляет собой человека. Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

**[0029]** В контексте настоящего изобретения термин «биологический образец» относится к биологическому материалу, взятому у субъекта. Биологический образец может содержать любой биологический материал, подходящий для определения экспрессии целевого гена, например, путем секвенирования нуклеиновых кислот в опухоли (или циркулирующих опухолевых клетках) и идентификации геномного изменения в секвенированных нуклеиновых кислотах. Биологическим образцом может быть любая подходящая биологическая ткань или жидкость, такая как, например, опухолевая ткань, кровь, плазма крови и сыворотка. Согласно одному аспекту образец представляет собой образец опухоли. Согласно некоторым аспектам образец опухоли может быть получен из

биопсии опухолевой ткани, например, опухолевой ткани, фиксированной формалином и залитой парафином, (FFPE) или свежемороженой опухолевой ткани и т.п. Согласно другому аспекту биологический образец представляет собой жидкую биопсию, которая согласно некоторым аспектам содержит одно или несколько из крови, сыворотки, плазмы, циркулирующих опухолевых клеток, экзоРНК, цоДНК и сцДНК.

**[0030]** В контексте настоящего изобретения термин «образец опухоли» относится к биологическому образцу, который содержит опухолевую ткань. Согласно некоторым аспектам образец опухоли представляет собой биопсию опухоли. Согласно некоторым аспектам образец опухоли содержит опухолевые клетки и одну или несколько неопухолевых клеток, присутствующих в микроокружении опухоли (ТМЕ). В контексте настоящего изобретения ТМЕ состоит по меньшей мере из двух областей. «Паренхима» опухоли представляет собой область ТМЕ, которая включает преимущественно опухолевые клетки, например, часть (или части) ТМЕ, которая включает основную массу опухолевых клеток. Паренхима опухоли не обязательно состоит только из опухолевых клеток, в паренхиме также могут присутствовать другие клетки, такие как стромальные клетки и/или лимфоциты. «Стромальная» область ТМЕ включает соседние неопухолевые клетки. Согласно некоторым аспектам образец опухоли содержит всю или часть паренхимы опухоли и одну или несколько клеток стромы. Согласно некоторым аспектам образец опухоли получают из паренхимы. Согласно некоторым аспектам образец опухоли получают из стромы. Согласно другим аспектам образец опухоли получают из паренхимы и стромы.

**[0031]** Согласно некоторым аспектам ТМЕ можно классифицировать как иммунно-пустынное, иммунно-исключенное, иммунно-воспаленное или иммунно-сбалансированное. Термин «иммунно-пустынное» означает, что Т-клетки являются минимальными или отсутствуют в ТМЕ. Согласно некоторым вариантам осуществления классификация иммунно-пустынное может упоминаться в настоящем документе как «пустынное» или «холодное». Термин «иммунно-исключенное» означает, что Т-клетки накапливаются в строме опухоли без эффективной инфильтрации паренхимы опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления классификация иммунно-исключенное может упоминаться в настоящем документе как «стромальное». Термин «иммунно-воспаленное» означает, что Т-клетки проникли в паренхиму опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления классификация иммунно-воспаленное может упоминаться в настоящем документе как «паренхиматозное». Термин «иммунно-сбалансированное» означает промежуточный уровень классификации между исключенными и воспаленными, при котором может быть



подобное количество Т-клеток, накопленных в строме опухоли, и Т-клеток, накопленных в паренхиме опухоли.

**[0032]** Использование альтернативы (например, «или») следует понимать как означающее любую одну, обе или любую комбинацию альтернатив. В контексте настоящего изобретения форму единственного числа следуют понимать как «один или несколько» любого перечисленного или пронумерованного компонента.

**[0033]** Термины «приблизительно» или «состоящий по существу из» относятся к значению или составу, которые находятся в допустимом диапазоне погрешности для конкретного значения или состава, как определено специалистом в данной области техники, что будет частично зависеть от того, как значение или состав измеряют или определяют, т.е. ограничения системы измерения. Например, «приблизительно» или «состоящий по существу из» может означать в пределах 1 или более чем 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области техники. Альтернативно, «приблизительно» или «состоящий по существу из» может означать диапазон до 10%. Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, эти термины могут означать значение на порядок выше или до 5-кратного значения. Когда в раскрытии и формуле изобретения указаны конкретные значения или составы, если не указано иное, значение «приблизительно» или «состоящий по существу из» следует принимать как находящееся в допустимом диапазоне ошибок для этого конкретного значения или состава.

**[0034]** Как описано в настоящем документе, любой диапазон концентраций, процентный диапазон, диапазон соотношений или диапазон целых чисел следует понимать как включающий значение любого целого числа в пределах указанного диапазона и, при необходимости, его доли (например, одну десятую и одну сотую целого числа), если не указано другое.

**[0035]** Различные аспекты настоящего изобретения описаны более подробно в следующих подразделах.

**[0036]** Иллюстративное исследование машинного обучения классификации топологии CD8

**[0037]** В настоящем документе описаны способы машинного обучения классификации топологии CD8 на множестве биопсий и резекций опухолей с использованием машинного обучения и анализа изображения слайдов CD8 и гистологических изображений, полученных посредством иммуноокрашивания. Идентификация относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> и топологии CD8 может быть особенно полезной для стратификации результатов лечения пациентов с солидными

опухольями на основе пространственных паттернов клеток CD8<sup>+</sup>. Понимание роли топологии CD8 в различных клинических условиях может позволить более персонализированные варианты лечения для пациентов. Согласно некоторым вариантам осуществления проведение таких исследований воспроизводимым образом может быть затруднительным, поскольку ручная интерпретация этих сложных паттернов подвержена значительной изменчивости между исследователями. Однако подходы на основе искусственного интеллекта (AI) и машинного обучения могут быть полезны для количественной оценки топологии CD8 биологически значимым, воспроизводимым и масштабируемым способом. В частности, методологии, основанные на искусственном интеллекте и машинном обучении, можно использовать для оценки топологии CD8 в любом количестве клинических и коммерческих слайдов гистологии CD8 для различных видов рака.

**[0038]** В иллюстративном исследовании методологии искусственного интеллекта, описанные в настоящем документе, использовали для оценки топологии CD8 в 4162 клинических и коммерческих слайдах гистологии CD8 для меланомы (MEL), плоскоклеточной карциномы головы и шеи (HNSCC) и уротелиальной карциномы (UC). В частности AI-классификаторы случайного леса обучали прогнозировать оцененные специалистом по лабораторной диагностике воспаленные, исключенные и холодные паттерны на гистологических слайдах CD8 с использованием измерений паренхиматозных и стромальных CD8 с платформы глубокого обучения. Для валидации множество специалистов по лабораторной диагностике оценивали топологию CD8 в независимом наборе из 140 изображений, и согласованность между результатами специалистов по лабораторной диагностике сравнивали с согласованностью между результатами специалистов по лабораторной диагностике и искусственного интеллекта. Данные набора валидации показали диапазон согласованности между результатами специалистов по лабораторной диагностике, измеренный посредством коэффициента каппа статистики Коэна, который составляет  $k = 0,65$  для MEL,  $k = 0,86$  для HNSCC и  $k = 0,57$  для UC. Согласно некоторым вариантам осуществления модель AI давала результаты, подобные результатам специалистов по лабораторной диагностике, показывая  $k=0,79$  для MEL,  $k=0,66$  для HNSCC и  $k= 0,49$  для UC. Результаты иллюстративного исследования показали, что AI можно использовать для точной оценки топологии CD8 при множестве видов опухолей, избегая при этом различий между результатами специалистов по лабораторной диагностике при ручной оценке. Такие подходы AI и машинного обучения могут быть использованы для более эффективного изучения топологии CD8 и ее роли в результатах лечения и механизмах действия.

**[0039]** Хотя приведенные в настоящем документе примеры описаны в контексте CD8, описанные в настоящем документе способы, основанные на машинном обучении, также могут быть использованы для идентификации и классификации топологии других антигенов и биомаркеров для обнаружения дополнительных опухолей или раковых клеток. Биомаркеры включают без ограничения PD-L1, PD-1, LAG3, CLTA-4, TIGIT, TIM3, NKG2a, CSF1R, OX40, ICOS, MICA, MICB, CD137, KIR, TGF $\beta$ , IL-10, IL-8, B7-H4, лиганд Fas, CXCR4, мезотелин, CD27, GITR и любую их комбинацию. Маркеры также могут включать морфологически идентифицированные маркеры без окрашивающих антител, такие как лимфоциты, фибробласты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы или любую их комбинацию. Подобным образом, хотя приведенные в настоящем документе примеры описаны в контексте опухолей, описанные в настоящем документе способы на основе машинного обучения также могут быть применимы для других типов тканей в различных терапевтических целях, таких как фиброз, сердечные, желудочно-кишечные и другие онкологические и неонкологические терапевтические области.

**[0040]** Иллюстративные варианты осуществления оценки искусственным интеллектом и машинным обучением топологии опухоли

**[0041]** Воспаление микроокружения опухоли (ТМЕ), маркерами которого является инфильтрация Т-клеток CD8<sup>+</sup>, было связано с улучшением клинических исходов при множестве типов опухоли. Паренхиматозная инфильтрация Т-клеток CD8<sup>+</sup> была связана с улучшением выживаемости при иммуноонкологическом (I-O) лечении, и внутриопухолевая локализация также влияет на исход, подчеркивая важность пространственного анализа Т-клеток CD8<sup>+</sup> в ТМЕ. Паттерны Т-клеток CD8<sup>+</sup> в опухолях, как оценено посредством иммуноокрашивания гистологических изображений, переменны и могут быть классифицированы как: (i) иммунно-пустынные (минимальная инфильтрация Т-клеток), (ii) иммунно-исключенные (Т-клетки ограничены стромой опухоли или инвазивным краем) или (iii) иммунно-воспаленные (Т-клетки, инфильтрирующие паренхиму опухоли, расположены в непосредственной близости от опухолевых клеток). Анализ изображения на основе искусственного интеллекта (AI) можно использовать для характеристики паренхиматозных и стромальных компартментов опухоли в ТМЕ.

**[0042]** На фиг. 1 приведены иллюстративные изображения образцов опухолевой ткани с различными классификациями с использованием гистологических изображений CD8<sup>+</sup>, полученных с помощью иммуноокрашивания, согласно иллюстративным вариантам осуществления. Изображения опухоли показывают различные классификации паттернов Т-

клеток CD8<sup>+</sup> в ТМЕ. Изображения в верхнем ряду на фиг. 1 показывают классификации иммунно-пустынные и иммунно-исключенные, а изображения в нижнем ряду на фиг. 1 показывают классификацию иммунно-воспаленные.

**[0043]** Классификация иммунно-пустынные означает, что Т-клетки являются минимальными или отсутствуют в ТМЕ. Согласно некоторым вариантам осуществления классификация иммунно-пустынные может упоминаться в настоящем документе как «пустынные» или «холодные». Классификация иммунно-исключенные означает, что Т-клетки накапливаются в строме опухоли без эффективной инфильтрации в паренхиму опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления классификация иммунно-исключенные может также упоминаться в настоящем документе как «стромальные». Классификация иммунно-воспаленные означает, что Т-клетки проникли в паренхиму опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления классификация иммунно-воспаленные может упоминаться в настоящем документе как «паренхиматозные».

**[0044]** Согласно некоторым вариантам осуществления могут быть различные уровни в классификациях иммунно-исключенные и иммунно-воспаленные (например, первый и второй уровни исключенных, первый, второй и третий уровни воспаленных и т.д.), в зависимости от прогрессии миграции Т-клеток в ТМЕ. Согласно некоторым вариантам осуществления третий уровень воспаленных может указывать на более высокое количество Т-клеток, инфильтрирующих паренхиму, чем количество Т-клеток, инфильтрирующих паренхиму, для первого уровня воспаленных. Хотя это не показано на фиг. 1, может быть промежуточная классификация между исключенными и воспаленными, упоминаемая в настоящем документе как «сбалансированные». Термин «сбалансированные» означает промежуточный уровень классификации между исключенными и воспаленными, при котором может быть подобное количество Т-клеток, накопленных в строме опухоли, и Т-клеток, накопленных в паренхиме опухоли.

**[0045]** Согласно некоторым вариантам осуществления образец опухоли для гистологических изображений, полученных с помощью иммуноокрашивания, может быть получен путем биопсии ткани и/или путем резекции опухолевой ткани. Согласно некоторым вариантам осуществления образец опухоли представляет собой биопсию опухолевой ткани. Согласно некоторым вариантам осуществления образец опухоли представляет собой фиксированную формалином и залитую парафином опухолевую ткань или свежемороженную опухолевую ткань. Согласно некоторым вариантам осуществления образец опухоли получают из стромы опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления гистологические изображения, полученные

иммуноокрашиванием, могут упоминаться в настоящем документе как гистологические изображения.

**[0046]** Согласно некоторым вариантам осуществления способы топологии CD8 могут быть не стандартизированы, что приводит к вариабельности между результатами разных специалистов по лабораторной диагностике, просматривающих гистологические изображения. Интерпретация топологии CD8 на основе гистологических изображений может быть затруднена различными факторами, такими как различные типы опухолей, ограниченная архитектура опухоли из-за биопсии или взятия образцов, неоднородность воспаления в образце опухоли и т.п.

**[0047]** Для решения этих проблем в данной области техники варианты осуществления, описанные в настоящем документе, представляют собой решение, которое обеспечивает стандартизированный, масштабируемый подход с использованием методик анализа изображения и машинного обучения для облегчения обзора и оценки топологии CD8 опухолевой ткани у пациентов.

**[0048]** На фиг. 2 приведена иллюстративная диаграмма, показывающая методологию подходов на основе анализа изображения и машинного обучения для обучения модели классификации топологии опухоли согласно иллюстративным вариантам осуществления. В частности, на фиг. 2 показаны три различные стадии методологии, предусматривающие анализ изображения, полярное преобразование координат и машинное обучение. Обучающие данные могут включать гистологические изображения, полученные с помощью иммуноокрашивания, которые показывают паттерны Т-клетки CD8<sup>+</sup> в ТМЕ для множества пациентов. Эти обучающие изображения могли быть помечены обученными топологами как классифицированные по различным категориям. Согласно некоторым вариантам осуществления категориями классификации являются «пустынные», «исключенные» и «стромальные». Согласно некоторым вариантам осуществления категории классификации включают «сбалансированные».

**[0049]** На первой стадии обучающие данные обрабатываются для извлечения информации из каждого гистологического изображения. Согласно некоторым вариантам осуществления процесс анализа изображения идентифицирует и выводит множество параметров для каждого изображения. Согласно некоторым вариантам осуществления параметры изображения уже известны, и процесс анализа изображения выбирает подмножество параметров для дальнейшего анализа. Такие параметры могут включать, например, количество стромальных Т-клеток CD8<sup>+</sup>, количество паренхиматозных Т-клеток CD8<sup>+</sup> и количество всех Т-клеток CD8<sup>+</sup> в каждом изображении. Другие параметры могут включать плотность стромальных Т-клеток CD8<sup>+</sup> и плотность паренхиматозных Т-клеток

CD8<sup>+</sup> в каждом изображении, что может быть особенно полезно, если общее количество всех Т-клеток CD8<sup>+</sup> не известно или не может быть определено.

**[0050]** Согласно некоторым вариантам осуществления анализ изображения может привести к относительному содержанию Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли в каждом гистологическом изображении. Согласно некоторым вариантам осуществления относительное содержание Т-клеток CD8<sup>+</sup> может быть отображено посредством графического представления взаимоотношения между процентом стромальных Т-клеток CD8<sup>+</sup> и процентом паренхиматозных Т-клеток CD8<sup>+</sup> по отношению к общему количеству Т-клеток, присутствующих в каждом из множества гистологических изображений, как показано посредством графика «результаты анализа изображения» на фиг. 2. Согласно некоторым вариантам осуществления графическое представление может показывать плотность, процентное содержание и/или количество стромальных Т-клеток CD8<sup>+</sup> и паренхиматозных Т-клеток CD8<sup>+</sup> в каждом изображении. Согласно некоторым вариантам осуществления анализ изображения может предусматривать любой алгоритм (алгоритмы) распознавания, обработки и/или анализа изображения. Согласно некоторым вариантам осуществления анализ изображения можно выполнять посредством применения искусственной нейронной сети (например, сверточной нейронной сети) к множеству гистологических изображений.

**[0051]** На второй стадии полярное преобразование координат можно выполнять для результатов анализа изображения для преобразования графика показаний анализа изображения в полярный график в полярных координатах. Согласно некоторым вариантам осуществления полярное преобразование координат может предусматривать математическое преобразование признаков, полученных в ходе анализа изображения, в пространство признаков в полярных координатах.

**[0052]** На третьей стадии алгоритм машинного обучения может быть обучен с использованием преобразованных результатов анализа изображения и относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления полярное преобразование координат пропускают, так что алгоритм машинного обучения обучается с использованием результатов процесса анализа изображения без полярного преобразования. Согласно некоторым вариантам осуществления алгоритм машинного обучения может содержать любой тип алгоритма классификации, такой как, например, классификатор случайного леса. Согласно некоторым вариантам осуществления алгоритм машинного обучения может быть обучен с использованием тех же обучающих данных, которые используются для обучения алгоритма анализа изображения. Согласно некоторым вариантам осуществления классификатор

случайного леса может быть обучен с использованием разработанных признаков (например, признаков, полученных в результате анализа изображения) и определяемой специалистом по лабораторной диагностике топологии CD8+. Согласно некоторым вариантам осуществления помеченные гистологические изображения (например, гистологические изображения, которые ранее были помечены классификацией по меньшей мере одним специалистом по лабораторной диагностике) могут использоваться для обучения классификатора случайного леса с обеспечением классификаций полученных дополнительных гистологических изображений. Согласно некоторым вариантам осуществления классификации включают воспаленные, пустынные, исключенные или сбалансированные. Согласно некоторым вариантам осуществления алгоритм машинного обучения может упоминаться как прогностическая модель, которая обучена для прогноза классификаций в гистологических изображениях опухолей. Согласно некоторым вариантам осуществления рекомендация по иммунотерапии или лечению опухоли пациента может быть сгенерирована на основе определения классификации для по меньшей мере одного гистологического изображения опухоли пациента с использованием обученного алгоритма машинного обучения.

**[0053]** На фиг. 3 приведена другая иллюстративная диаграмма, показывающая методологию классификации топологии опухоли с использованием подходов на основе анализа изображения и машинного обучения согласно иллюстративным вариантам осуществления. Согласно некоторым вариантам осуществления на фиг. 3 проиллюстрированы дополнительные подробности варианта осуществления методологии, показанной на фиг. 2. На фиг. 3 проиллюстрированы четыре стадии обучения одного или нескольких алгоритмов машинного обучения для классификации топологии опухоли и классификации новых изображений с использованием обученного алгоритма, причем стадии предусматривают анализ изображения, извлечение признаков, машинное обучение и прогнозирование.

**[0054]** Во-первых, как показано на фиг. 3-(1), анализ изображения может выполняться для идентификации CD8-положительных клеток и сегментации паренхиматозных и стромальных компартментов на гистологических изображениях опухолей. Согласно некоторым вариантам осуществления анализ изображения может предусматривать применение нейронной сети (например, сверточной нейронной сети) к множеству гистологических изображений для оценки Т-клеток CD8+ в различных частях опухоли (например, эпителии, строме и паренхиме опухоли) в каждом изображении. Инструмент анализа изображения может привести к идентификации значений для множества различных параметров для каждого из изображений во множестве

гистологических изображений. Согласно некоторым вариантам осуществления два параметра (например, количество стромальных Т-клеток CD8+ и количество паренхиматозных Т-клеток CD8+) могут быть выбраны для дальнейшего анализа. Согласно некоторым вариантам осуществления относительное содержание Т-клеток CD8+ в паренхиме опухоли и строме опухоли для множества гистологических изображений может быть получено посредством анализа изображения.

**[0055]** Далее, как показано на фиг. 3-(2), извлечение признаков может быть проведено путем применения математического преобразования признаков, полученных в результате анализа изображения, для преобразования данных в пространство признаков в полярных координатах. Согласно некоторым вариантам осуществления извлечение признаков может быть частью процесса анализа изображения для определения взаимоотношения между стромальными Т-клетками CD8+ и паренхиматозными Т-клетками CD8+.

**[0056]** После математического преобразования, как показано на фиг. 3-(3), алгоритм машинного обучения (например, классификатор случайного леса) может быть обучен с использованием разработанных признаков и определяемой специалистом по лабораторной диагностике топологии CD8. Согласно некоторым вариантам осуществления обучение алгоритма машинного обучения может включать генерацию пространства признаков машинного обучения, содержащего множество классификаций (например, воспаленные, пустынные, исключенные или сбалансированные). Алгоритм машинного обучения также может быть способен к идентификации границ между множеством классификаций в пространстве признаков машинного обучения.

**[0057]** Как только алгоритм машинного обучения был обучен, как показано на фиг. 3-(4), обученный алгоритм машинного обучения может классифицировать топологию CD8 в новых гистологических изображениях как воспаленные, пустынные, исключенные или сбалансированные. Такая классификация изображения данного пациента затем может быть использована для диагностики состояния пациента, определения иммунного ответа пациента и/или для рекомендации или исключения вариантов лечения для этого пациента.

**[0058]** На фиг. 4 приведена блок-схема, иллюстрирующая процесс обучения алгоритма машинного обучения для классификации топологии опухоли CD8 согласно иллюстративным вариантам осуществления. Способ 400 может выполняться посредством логической схемы обработки информации, которая может содержать аппаратную часть (например, множество схем, специализированную логическую схему, программируемую логическую схему, набор микрокоманд, и т.д.), программное обеспечение (например, инструкции, выполняемые на устройстве обработки) или их комбинацию. Следует



понимать, что не все операции могут быть необходимы для выполнения раскрытия, представленного в настоящем документе. Кроме того, некоторые из операций могут выполняться одновременно или в другом порядке, чем показанный на фиг. 4, как будет понятно специалисту в данной области техники.

**[0059]** В ходе операции 402 множество гистологических изображений образцов опухоли от множества пациентов может быть получено по меньшей мере одним процессором вычислительного устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления гистологические изображения могут содержать образцы опухолевой ткани, полученные с использованием методов иммуноокрашивания CD8<sup>+</sup> и демонстрирующие паттерны Т-клеток CD8<sup>+</sup> в ТМЕ для множества пациентов.

**[0060]** В ходе операции 404 анализ изображения множества гистологических изображений может выполняться с получением относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли в каждом из множества гистологических изображений. Согласно некоторым вариантам осуществления выполнение анализа изображения множества гистологических изображений предусматривает применение искусственной нейронной сети (например, сверточной нейронной сети) к множеству гистологических изображений. Согласно некоторым вариантам осуществления относительное содержание Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли может быть отображено посредством графического представления взаимоотношения между процентом стромальных Т-клеток CD8<sup>+</sup> и процентом паренхиматозных Т-клеток CD8<sup>+</sup> по отношению к общему количеству Т-клеток, присутствующих в каждом из множества гистологических изображений.

**[0061]** В ходе операции 406 алгоритм машинного обучения может быть обучен с использованием результатов анализа изображения и относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления полярное преобразование координат может применяться к графическому представлению взаимоотношения между стромальными Т-клетками CD8<sup>+</sup> и паренхиматозными Т-клетками CD8<sup>+</sup>, и полученный график в полярных координатах может применяться для обучения алгоритма машинного обучения. Согласно некоторым вариантам осуществления алгоритм машинного обучения содержит алгоритм классификатора случайного леса.

**[0062]** В ходе операции 408 пространство признаков машинного обучения, содержащее множество классификаций, может быть сгенерировано на основе обучения. Согласно некоторым вариантам осуществления множество классификаций содержит воспаленные, пустынные, исключенные или сбалансированные.

**[0063]** В ходе операции 410 границы между множеством классификаций в пространстве признаков машинного обучения могут быть идентифицированы. Согласно некоторым вариантам осуществления пространство признаков машинного обучения и данные в отношении границ между множеством классификаций в пространстве признаков машинного обучения могут храниться в памяти вычислительного устройства или вычислительной системы

**[0064]** На фиг. 5 представлена блок-схема, иллюстрирующая процесс классификации топологии опухоли CD8 гистологического изображения с использованием обученного алгоритма машинного обучения согласно иллюстративным вариантам осуществления. Способ 500 может выполняться посредством логической схемы обработки информации, которая может содержать аппаратную часть (например, множество схем, специализированную логическую схему, программируемую логическую схему, набор микрокоманд и т.д.), программное обеспечение (например, инструкции, выполняемые на устройстве обработки) или их комбинацию. Следует понимать, что не все операции могут быть необходимы для выполнения раскрытия, представленного в настоящем документе. Кроме того, некоторые из операций могут выполняться одновременно или в другом порядке, чем показанный на фиг. 5, как будет понятно специалисту в данной области техники.

**[0065]** В ходе операции 502 новое гистологическое изображение образца опухоли пациента может быть получено по меньшей мере одним процессором вычислительного устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления новое гистологическое изображение может содержать образцы опухолевой ткани, полученные с использованием методов иммуноокрашивания CD8+ и демонстрирующие паттерны Т-клеток CD8+ в ТМЕ.

**[0066]** В ходе операции 504 анализ изображения нового гистологического изображения может выполняться с получением относительного содержания Т-клеток CD8+ в паренхиме опухоли и строме опухоли в новом гистологическом изображении. Этот анализ изображения может быть выполнен, например, с помощью того же алгоритма (алгоритмов) анализа изображения, что и в операции 404 на фиг. 4.

**[0067]** В ходе операции 506 обученный алгоритм машинного обучения может применяться к анализу изображений и относительному содержанию Т-клеток CD8+ в паренхиме опухоли и строме опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления обученный алгоритм машинного обучения может быть сгенерирован способом 400 на фиг. 4. Согласно некоторым вариантам осуществления обученный алгоритм машинного обучения может включать пространство признаков машинного обучения, которое включает

различные классификации для топологии CD8 (например, воспаленные, пустынные, исключенные или сбалансированные).

**[0068]** В ходе операции 508 классификация нового гистологического изображения может быть определена с использованием пространства признаков машинного обучения. Согласно некоторым вариантам осуществления алгоритм машинного обучения может быть способен определять где паттерны стромальных Т-клеток CD8+ и паренхиматозных Т-клеток CD8+ в новом гистологическом изображении попадают в границы множества классификаций в пространстве признаков машинного обучения. На основе этого картирования алгоритм машинного обучения может вывести классификацию для нового гистологического изображения.

**[0069]** На фиг. 6 приведена блок-диаграмма иллюстративных компонентов вычислительной системы 600. Одна или несколько вычислительных систем 600 могут применяться, например, для реализации любого из вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, а также их комбинаций и подкомбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления одна или несколько вычислительных систем 600 могут применяться для реализации способов 400 и 500, показанных на фиг. 4 и 5, соответственно. Вычислительная система 600 может включать один или несколько процессоров (также называемых центральными процессорами или CPU), как например, процессор 604. Процессор 604 может быть подключен к коммуникационной инфраструктуре или шине 606.

**[0070]** Вычислительная система 600 может также включать пользовательский входной/выходной интерфейс (интерфейсы) 602, такой как мониторы, клавиатуры, указывающие устройства и т.д., которые могут взаимодействовать с коммуникационной инфраструктурой 606 через пользовательский входной/выходной интерфейс (интерфейсы) 603.

**[0071]** Один или несколько процессоров 604 могут быть блоком графического процессора (GPU). Согласно варианту осуществления настоящего изобретения GPU может представлять собой процессор, который представляет собой специализированную электронную схему, предназначенную для обработки приложений, требующих значительных математических расчетов. GPU может иметь параллельную структуру, которая эффективна для параллельной обработки больших блоков данных, таких как математически данные, требующие значительных математических расчетов, общие для приложений компьютерной графики, изображений, видео и т.д.

**[0072]** Вычислительная система 600 также может включать основную или первичную память 608, такую как оперативная память (RAM). Основная память 608 может включать один или несколько уровней кэш-памяти. В основной памяти 608 может

храниться логическая схема управления (т.е. компьютерное программное обеспечение) и/или данные.

**[0073]** Вычислительная система 600 также может включать одно или несколько дополнительных запоминающих устройств или память 610. Дополнительная память 610 может включать, например, жесткий диск 612 и/или съемный накопитель 614.

**[0074]** Съемный накопитель 614 может взаимодействовать со съемным запоминающим устройством 618. Съемное запоминающее устройство 618 может включать используемое или читаемое вычислительной машиной запоминающее устройство, на котором хранится компьютерное программное обеспечение (логическая схема управления) и/или данные. Съемное запоминающее устройство 618 может представлять собой программный картридж и интерфейс картриджа (например, используемый в устройствах для видеоигр), съемную микросхему памяти (такую как EPROM или PROM) и соответствующий разъем, флеш-карту и USB-порт, карту памяти и соответствующий слот для карты памяти и/или любой другой съемный накопитель и соответствующий интерфейс. Съемный накопитель 614 может считывать с и/или записывать на съемный накопитель 618.

**[0075]** Дополнительная память 610 может включать другие средства, устройства, компоненты, инструментальные средства или другие подходы, позволяющие программам для вычислительных устройств, и/или другим инструкциям, и/или данным быть доступными для вычислительной системы 600. Такие средства, устройства, компоненты, инструментальные средства или другие подходы могут включать, например, съемное запоминающее устройство 622 и интерфейс 620. Примеры съемного запоминающего устройства 622 и интерфейса 620 могут включать программный картридж и интерфейс картриджа (например, в устройствах для видеоигр), съемную микросхему памяти (такую как EPROM или PROM) и соответствующий разъем, флеш-карту и USB-порт, карту памяти и соответствующий слот для карты памяти и/или любой другой съемный накопитель и соответствующий интерфейс.

**[0076]** Вычислительная система 600 может дополнительно включать коммуникационный или сетевой интерфейс 624. Коммуникационный интерфейс 624 может позволять вычислительной системе 600 связываться и взаимодействовать с любой комбинацией внешних устройств, внешних сетей, внешних объектов и т.д. (обозначаемых по отдельности и вместе ссылочным номером 628). Например, коммуникационный интерфейс 624 может позволить вычислительной системе 600 обмениваться данными с внешними или удаленными устройствами 628 по каналу связи 626, который может быть проводным и/или беспроводным (или их комбинацией), и который может включать любую

комбинацию LAN, WAN, интернета и т.д. Логическая схема управления и/или данные могут передаваться в вычислительную систему 600 и из нее по каналу связи 626.

**[0077]** Вычислительная система 600 также может быть любым персональным цифровым помощником (PDA), настольной рабочей станцией, портативным или блокнотным персональным компьютером, нетбуком, планшетом, смартфоном, смарт-часами или другими портативными устройствами, техническим средством, частью интернет-вещей и/или встроенной системой в качестве нескольких неограничивающих примеров или любой их комбинацией.

**[0078]** Вычислительная система 600 может быть клиентской или серверной, осуществляющей доступ к любым приложениям и/или данным или размещающей их посредством любой парадигмы доставки, включая без ограничения решения для удаленных или распределенных облачных вычислений, локальное или необлачное программное обеспечение («локальные» облачные решения), модели «как услуга» (например, контент как услуга (CaaS), цифровой контент как услуга (DCaaS), программное обеспечение как услуга (SaaS), управляемое программное обеспечение как услуга (MSaaS), платформа как услуга (PaaS), рабочий стол как услуга (DaaS), структура как услуга (FaaS), сервер как услуга (BaaS), мобильный сервер как услуга (MBaaS), инфраструктура как услуга (IaaS) и т.д.) и/или гибридную модель, включающую любую комбинацию вышеприведенных примеров или других служб или парадигм доставки.

**[0079]** Любые применимые структуры данных, форматы файлов и схемы в вычислительной системе 600 могут быть получены из стандартов, включая без ограничения JavaScript Object Notation (JSON), Extensible Markup Language (XML), Yet Another Markup Language (YAML), Extensible Hypertext Markup Language (XHTML), Wireless Markup Language (WML), MessagePack, XML User Interface Language (XUL) или любые другие функционально аналогичные представления по отдельности или в комбинации. В качестве альтернативы могут использоваться собственные структуры данных, форматы или схемы либо исключительно, либо в комбинации с известными или открытыми стандартами.

**[0080]** Согласно некоторым вариантам осуществления материальное устройство или промышленное изделие, предназначенное для долговременного хранения информации, содержащее материальный полезный или читаемый для вычислительного устройства носитель, предназначенный для долговременного хранения информации, на котором хранится логическая схема управления (программное обеспечение), также может упоминаться в настоящем документе как программный продукт для вычислительной системы или устройство для хранения программ. Это включает без ограничения вычислительную систему 600, основную память 608, дополнительную память 610 и

съемные блоки хранения 618 и 622, а также материальные изделия производства, воплощающие любую комбинацию вышеизложенного. Такая логическая схема управления, когда она выполняется одним или несколькими устройствами обработки данных (такими как вычислительная система 600), может привести к тому, что такие устройства обработки данных будут работать, как описано в настоящем документе.

**[0081]** Ссылки в подробном раскрытии на «один иллюстративный вариант осуществления», «иллюстративный вариант осуществления», «примерный иллюстративный вариант осуществления» и т.д. указывают на то, что описанный иллюстративный вариант осуществления может включать конкретный признак, структуру или характеристику, но каждый иллюстративный вариант осуществления может не обязательно включать конкретный признак, структуру или характеристику. Кроме того, такие фразы не обязательно относятся к одному и тому же иллюстративному варианту осуществления. Кроме того, когда конкретный признак, структура или характеристика описывается в связи с иллюстративным вариантом осуществления, специалисты в соответствующей области (областях) техники могут повлиять на такой признак, структуру или характеристику в связи с другими иллюстративными вариантами осуществления, независимо от того, описаны ли они явно.

**[0082]** Описанные в настоящем документе иллюстративные варианты осуществления представлены в иллюстративных целях и не являются ограничивающими. Возможны и другие иллюстративные варианты осуществления, и в иллюстративные варианты осуществления могут быть внесены модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения. Поэтому подробное описание не предназначено для ограничения настоящего раскрытия. Скорее, объем настоящего раскрытия определяется только в соответствии со следующей формулой изобретения и ее эквивалентами.

**[0083]** Варианты осуществления могут быть реализованы в аппаратных частях (например, схемах), встроенных программах, программном обеспечении или любой их комбинации. Варианты осуществления также могут быть реализованы в инструкциях, хранящихся на машиночитаемом носителе, которые могут считываться и выполняться одним или несколькими процессорами. Машиночитаемый носитель может включать любой механизм для хранения или передачи информации в форме, читаемой машиной (например, вычислительным устройством). Например, машиночитаемый носитель может включать постоянное запоминающее устройство (ROM), оперативную память (RAM), носители информации на магнитных дисках, оптические носители информации, устройства флэш-памяти, электрические, оптические, акустические или другие формы распространяемых сигналов (например, несущие волны, инфракрасные сигналы, цифровые сигналы и т.д.) и

другие. Кроме того, встроенные программы, программное обеспечение, подпрограммы, инструкции могут быть описаны в настоящем документе как выполнение определенных действий. Однако следует понимать, что такие описания предназначены только для удобства и что такие действия на самом деле являются результатом вычислительных устройств, процессоров, контроллеров или других устройств, выполняющих встроенные программы, программное обеспечение, процедуры, инструкции и т.д. Кроме того, любые варианты реализации могут выполняться вычислительной машиной общего назначения, как описано выше.

**[0084]** Варианты осуществления были описаны в настоящем документе с помощью функциональных конструктивных блоков, иллюстрирующих реализацию определенных функций и их взаимоотношений. Границы этих функциональных конструктивных блоков были определены в настоящем документе произвольно для удобства описания. Альтернативные границы могут быть определены до тех пор, пока указанные функции и взаимоотношения (или их эквиваленты) выполняются надлежащим образом. Кроме того, альтернативные варианты осуществления могут выполнять функциональные блоки, стадии, операции, способы и т.д. с использованием порядка, отличного от описанного в настоящем документе.

**[0085]** Вышеприведенное описание конкретных вариантов осуществления настолько полно раскрывает общий характер настоящего раскрытия, что другие могут, применяя знания в данной области техники, легко модифицировать и/или адаптировать для различных применений такие конкретные варианты осуществления без излишних экспериментов, не выходя за рамки общей концепции настоящего раскрытия. Таким образом, предполагается, что такие адаптации и модификации находятся в пределах значения и диапазона эквивалентов раскрытых вариантов осуществления, основанных на принципах и рекомендациях, представленных в настоящем документе. Следует понимать, что фразеология или терминология в данном документе предназначены для описания, а не для ограничения, так что терминология или фразеология настоящего описания должны интерпретироваться специалистом в данной области техники в свете указаний и руководств.

**[0086]** Широта и объем настоящего раскрытия не должны ограничиваться каким-либо из вышеописанных иллюстративных вариантов осуществления, а должны определяться только в соответствии со следующей формулой изобретения и ее эквивалентами.

## **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ, предусматривающий:
  - получение по меньшей мере одним процессором вычислительного устройства множества гистологических изображений образцов опухоли от множества пациентов,
  - выполнение по меньшей мере одним процессором анализа изображения множества гистологических изображений с получением относительного содержания Т-клеток CD8+ в паренхиме опухоли и строме опухоли в каждом из множества гистологических изображений,
  - обучение по меньшей мере одним процессором алгоритма машинного обучения с использованием результатов анализа изображения и относительного содержания Т-клеток CD8+ в паренхиме опухоли и строме опухоли,
  - генерацию по меньшей мере одним процессором пространства признаков машинного обучения, содержащего множество классификаций на основе обучения, и
  - идентификацию по меньшей мере одним процессором границ между множеством классификаций в пространстве признаков машинного обучения.
2. Способ по п. 1, где выполнение анализа изображения множества гистологических изображений предусматривает применение искусственной нейронной сети к множеству гистологических изображений.
3. Способ по п. 1, где относительное содержание Т-клеток CD8+ отображается посредством графического представления взаимоотношения между процентом стромальных Т-клеток CD8+ и процентом паренхиматозных Т-клеток CD8+ по отношению к общему количеству Т-клеток, присутствующих в каждом из множества гистологических изображений.
4. Способ по п. 3, дополнительно предусматривающий
  - применение по меньшей мере одним процессором вычислительного устройства полярного преобразования координат графического представления с получением графика в полярных координатах и
  - использование графика в полярных координатах для обучения алгоритма машинного обучения.
5. Способ по п. 1, где множество классификаций содержит воспаленные, пустынные, исключенные или сбалансированные.
6. Способ по п. 1, где алгоритм машинного обучения содержит алгоритм классификатора случайного леса.
7. Способ по п. 1, дополнительно предусматривающий



определение классификации для каждого из множества гистологических изображений на основе пространства признаков машинного обучения.

8. Способ по п. 7, дополнительно предусматривающий валидацию результатов из пространства признаков машинного обучения посредством сравнения метки для каждого из множества гистологических изображений, полученной по меньшей мере одним специалистом по лабораторной диагностике для классификации для каждого из множества гистологических изображений.

9. Способ по п. 1, дополнительно предусматривающий: получение по меньшей мере одним процессором вычислительного устройства дополнительного гистологического изображения, причем дополнительное гистологическое изображение соответствует конкретному пациенту,

выполнение дополнительного анализа изображения дополнительного гистологического изображения и получение дополнительного относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли в дополнительном гистологическом изображении,

применение алгоритма машинного обучения к результатам дополнительного анализа изображения и дополнительному относительному содержанию Т-клеток CD8<sup>+</sup> и

определение классификации для дополнительного гистологического изображения на основе пространства признаков машинного обучения.

10. Система, содержащая:

память и

процессор, связанный с памятью, где процессор выполнен с возможностью:

получения множества гистологических изображений образцов опухоли от множества пациентов,

выполнения анализа изображения множества гистологических изображений с получением относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли в каждом из множества гистологических изображений,

обучения алгоритма машинного обучения с использованием результатов анализа изображения и относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли,

генерации пространства признаков машинного обучения, содержащего множество классификаций на основе обучения,

идентификации границ между множеством классификаций в пространстве признаков машинного обучения и

хранения пространства признаков машинного обучения и данных по границам в памяти.

11. Система по п. 10, где выполнение анализа изображения множества гистологических изображений предусматривает применение искусственной нейронной сети к множеству гистологических изображений, и где алгоритм машинного обучения содержит алгоритм классификатора случайного леса.

12. Система по п. 10, где относительное содержание Т-клеток CD8+ отображается посредством графического представления взаимоотношения между процентом стромальных Т-клеток CD8+ и процентом паренхиматозных Т-клеток CD8+ по отношению к общему количеству Т-клеток, присутствующих в каждом из множества гистологических изображений.

13. Система по п. 12, где процессор дополнительно выполнен с возможностью: получения дополнительного гистологического изображения, причем дополнительное гистологическое изображение соответствует конкретному пациенту,

выполнения дополнительного анализа изображения дополнительного гистологического изображения и получения дополнительного относительного содержания Т-клеток CD8+ в паренхиме опухоли и строме опухоли в дополнительном гистологическом изображении,

применения алгоритма машинного обучения к результатам дополнительного анализа изображения и дополнительному относительному содержанию Т-клеток CD8+ и

определения классификации для дополнительного гистологического изображения на основе пространства признаков машинного обучения.

14. Система по п. 10, где множество классификаций содержит воспаленные, пустынные, исключенные или сбалансированные.

15. Машиночитаемый носитель для долговременного хранения информации, имеющий инструкции, хранящиеся в нем, исполнение которых одним или несколькими процессорами устройства приводит к выполнению одним или несколькими процессорами операций, предусматривающих:

получение множества гистологических изображений образцов опухоли от множества пациентов,

выполнение анализа изображения множества гистологических изображений с получением относительного содержания Т-клеток CD8+ в паренхиме опухоли и строме опухоли в каждом из множества гистологических изображений,

обучение алгоритма машинного обучения с использованием результатов анализа изображения и относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли,

генерацию пространства признаков машинного обучения, содержащего множество классификаций на основе обучения, и

идентификацию границ между множеством классификаций в пространстве признаков машинного обучения.

16. Машиночитаемый носитель для долговременного хранения информации по п. 15, где выполнение анализа изображения множества гистологических изображений предусматривает применение искусственной нейронной сети к множеству гистологических изображений.

17. Машиночитаемый носитель для долговременного хранения информации по п. 15, где алгоритм машинного обучения содержит алгоритм классификатора случайного леса.

18. Машиночитаемый носитель для долговременного хранения информации по п. 15, где относительное содержание Т-клеток CD8<sup>+</sup> отображается посредством графического представления взаимоотношения между процентом стромальных Т-клеток CD8<sup>+</sup> и процентом паренхиматозных Т-клеток CD8<sup>+</sup> по отношению к общему количеству Т-клеток, присутствующих в каждом из множества гистологических изображений.

19. Машиночитаемый носитель для долговременного хранения информации по п. 18, причем операции дополнительно предусматривают:

получение дополнительного гистологического изображения, причем дополнительное гистологическое изображение соответствует конкретному пациенту,

выполнение дополнительного анализа изображения дополнительного гистологического изображения и получение дополнительного относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли в дополнительном гистологическом изображении,

применение алгоритма машинного обучения к результатам дополнительного анализа изображения и дополнительному относительному содержанию Т-клеток CD8<sup>+</sup> и

определение классификации для дополнительного гистологического изображения на основе пространства признаков машинного обучения.

20. Машиночитаемый носитель для долговременного хранения информации по п. 15, где множество классификаций содержит воспаленные, пустынные, исключенные или сбалансированные.

21. Способ, предусматривающий:

получение по меньшей мере одним процессором вычислительного устройства множества гистологических изображений образцов опухоли от множества пациентов,

выполнение по меньшей мере одним процессором анализа изображения множества гистологических изображений с получением информации по биомаркеру в каждом из множества гистологических изображений,

обучение по меньшей мере одним процессором алгоритма машинного обучения с использованием результатов анализа изображения,

генерацию по меньшей мере одним процессором пространства признаков машинного обучения, содержащего множество классификаций на основе обучения, и

идентификацию по меньшей мере одним процессором границ между множеством классификаций в пространстве признаков машинного обучения.

22. Способ, предусматривающий:

получение по меньшей мере одним процессором вычислительного устройства информации, содержащей параметр стромальных Т-клеток CD8<sup>+</sup> и параметр паренхиматозных Т-клеток CD8<sup>+</sup> для каждого множества классифицированных гистологических изображений,

получение по меньшей мере одним процессором относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли для каждого из множества гистологических изображений,

обучение по меньшей мере одним процессором алгоритма машинного обучения с использованием относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли,

генерацию по меньшей мере одним процессором пространства признаков машинного обучения, содержащего множество классификаций на основе обучения, и

идентификацию по меньшей мере одним процессором границ между множеством классификаций в пространстве признаков машинного обучения.

23. Способ по п. 22, дополнительно предусматривающий:

получение по меньшей мере одним процессором информации, содержащей параметр стромальных Т-клеток CD8<sup>+</sup> и параметр паренхиматозных Т-клеток CD8<sup>+</sup> для дополнительного гистологического изображения, причем дополнительное гистологическое изображение соответствует конкретному пациенту,

получение по меньшей мере одним процессором относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> в паренхиме опухоли и строме опухоли для нового гистологического изображения и

идентификацию по меньшей мере одним процессором классификации нового гистологического изображения посредством сравнения относительного содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> для нового гистологического изображения с границами в пространстве признаков машинного обучения.

24. Способ по любому из пп. 9 и 23, дополнительно предусматривающий определение статуса заболевания конкретного пациента на основе классификации нового гистологического изображения.

25. Способ по любому из пп. 9 и 23, дополнительно предусматривающий определение вероятности ответа конкретного пациента на данное лечение на основе классификации нового гистологического изображения.

26. Способ по любому из пп. 9 и 23, дополнительно предусматривающий определение ответа конкретного пациента на данное лечение на основе классификации нового гистологического изображения.

27. Способ по любому из пп. 9 и 23, дополнительно предусматривающий рекомендацию конкретного лечения для конкретного пациента на основе классификации нового гистологического изображения.

28. Способ по любому из пп. 1-8, 21 и 22, дополнительно предусматривающий определение статуса заболевания конкретного пациента на основе классификации нового гистологического изображения.

29. Способ по любому из пп. 1-8, 21 и 22, дополнительно предусматривающий определение вероятности ответа конкретного пациента на данное лечение на основе классификации нового гистологического изображения.

30. Способ по любому из пп. 1-8, 21 и 22, дополнительно предусматривающий определение ответа конкретного пациента на данное лечение на основе классификации нового гистологического изображения.

31. Способ по любому из пп. 1-8, 21 и 22, дополнительно предусматривающий рекомендацию конкретного лечения для конкретного пациента на основе классификации нового гистологического изображения.

32. Система по п. 13, где процессор дополнительно выполнен с возможностью определения статуса заболевания конкретного пациента на основе классификации нового гистологического изображения.

33. Система по любому из пп. 10-12 и 14, где процессор дополнительно выполнен с возможностью определения статуса заболевания конкретного пациента на основе классификации нового гистологического изображения.

34. Система по п. 13, где процессор дополнительно выполнен с возможностью определения вероятности ответа конкретного пациента на данное лечение на основе классификации нового гистологического изображения.

35. Система по любому из пп. 10-12 и 14, где процессор дополнительно выполнен с возможностью определения вероятности ответа конкретного пациента на данное лечение на основе классификации нового гистологического изображения.

36. Система по п. 13, где процессор дополнительно выполнен с возможностью определения ответа конкретного пациента на данное лечение на основе классификации нового гистологического изображения.

37. Система по любому из пп. 10-12 и 14, где процессор дополнительно выполнен с возможностью определения ответа конкретного пациента на данное лечение на основе классификации нового гистологического изображения.

38. Система по п. 13, где процессор дополнительно выполнен с возможностью рекомендации конкретного лечения для конкретного пациента на основе классификации нового гистологического изображения.

39. Система по любому из пп. 10-12 и 14, где процессор дополнительно выполнен с возможностью рекомендации конкретного лечения для конкретного пациента на основе классификации нового гистологического изображения.

40. Машиночитаемый носитель для долговременного хранения информации по п. 19, причем операции дополнительно предусматривают определение статуса заболевания конкретного пациента на основе классификации нового гистологического изображения.

41. Машиночитаемый носитель для долговременного хранения информации по любому из пп. 16-18 и 20, причем операции дополнительно предусматривают определение статуса заболевания конкретного пациента на основе классификации нового гистологического изображения.

42. Машиночитаемый носитель для долговременного хранения информации по п. 19, причем операции дополнительно предусматривают определение вероятности ответа конкретного пациента на данное лечение на основе классификации нового гистологического изображения.

43. Машиночитаемый носитель для долговременного хранения информации по любому из пп. 16-18 и 20, причем операции дополнительно предусматривают

определение вероятности ответа конкретного пациента на данное лечение на основе классификации нового гистологического изображения.

44. Машиночитаемый носитель для долговременного хранения информации по п. 19, причем операции дополнительно предусматривают

определение ответа конкретного пациента на данное лечение на основе классификации нового гистологического изображения.

45. Машиночитаемый носитель для долговременного хранения информации по любому из пп. 16-18 и 20, причем операции дополнительно предусматривают

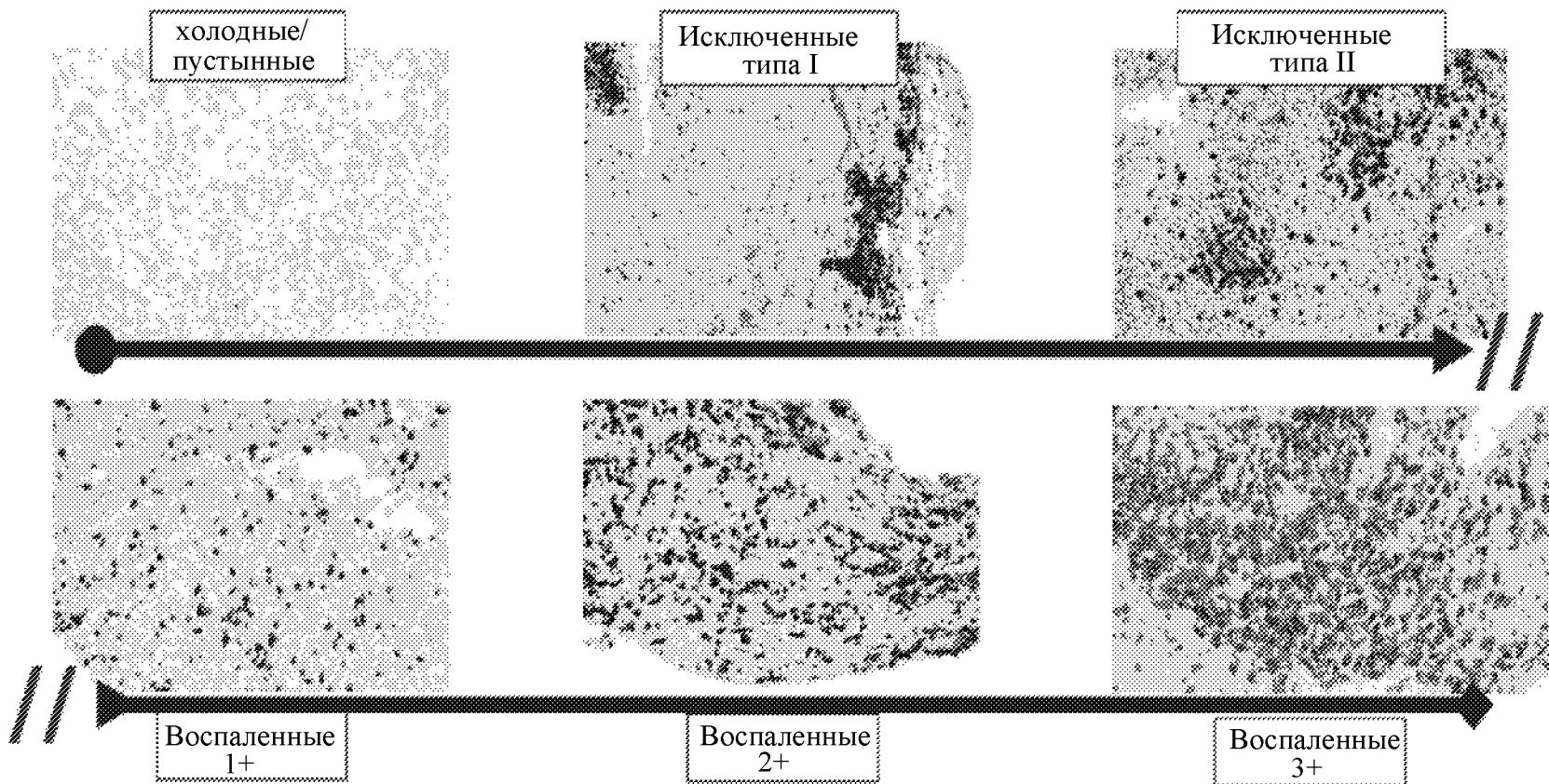
определение ответа конкретного пациента на данное лечение на основе классификации нового гистологического изображения.

46. Машиночитаемый носитель для долговременного хранения информации по п. 19, причем операции дополнительно предусматривают

рекомендацию конкретного лечения для конкретного пациента на основе классификации нового гистологического изображения.

47. Машиночитаемый носитель для долговременного хранения информации по любому из пп. 16-18 и 20, причем операции дополнительно предусматривают

рекомендацию конкретного лечения для конкретного пациента на основе классификации нового гистологического изображения.

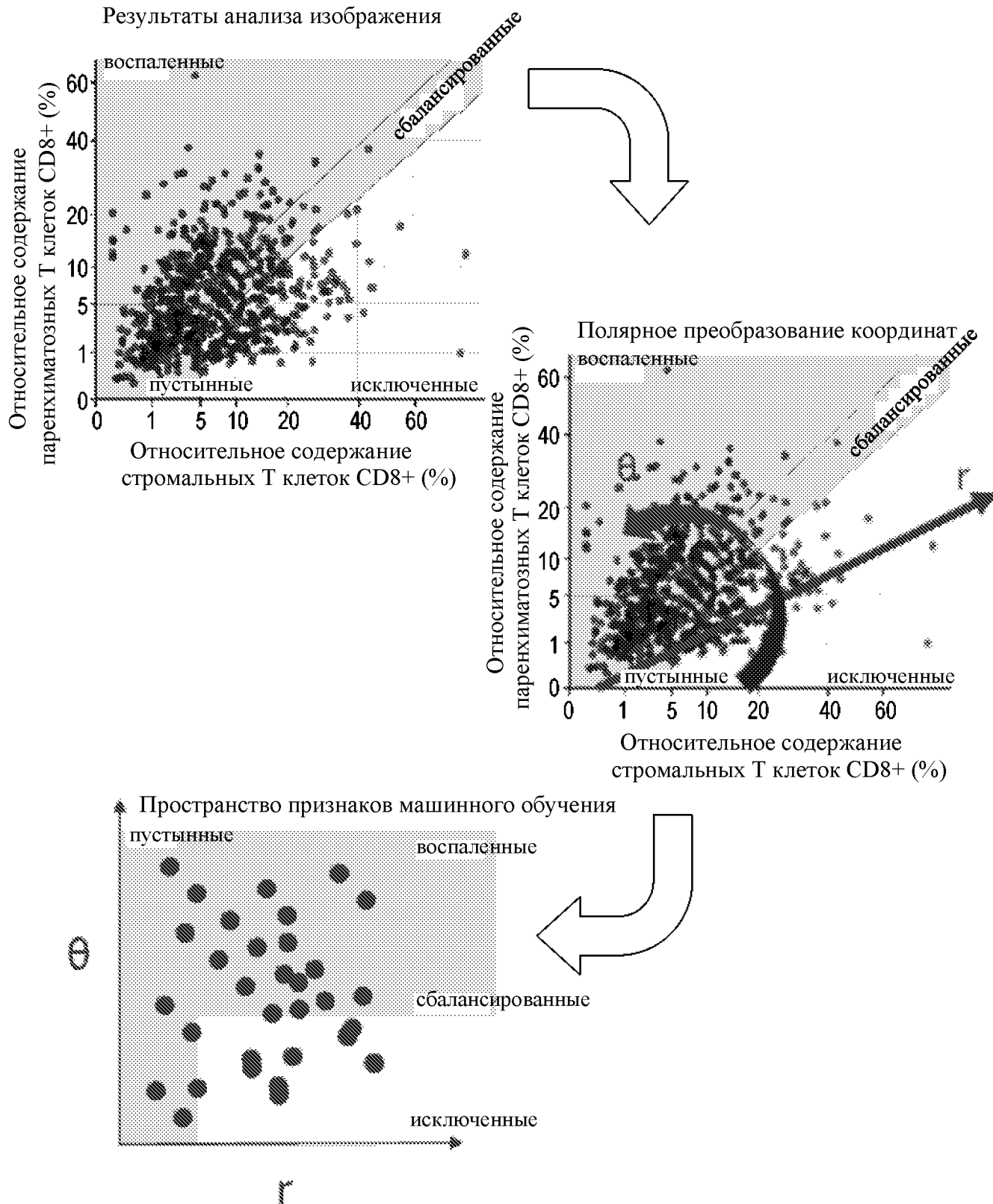


1/6

Фиг. 1



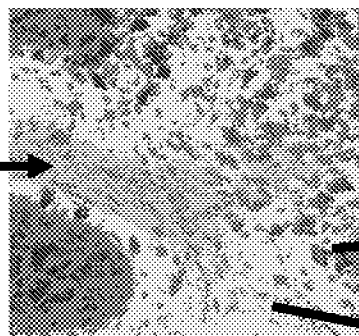
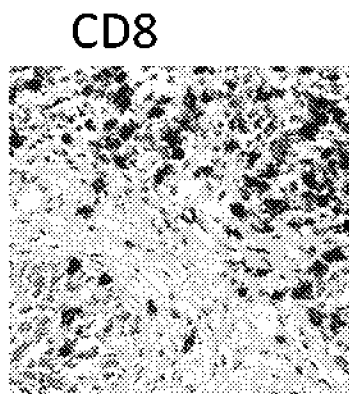
## Результаты анализа изображения



Фиг. 2

(1) Анализ изображения

анализ изображения для идентификации CD8 положительных клеток и сегментации паренхиматозных и стромальных компартаментов



(2) Извлечение признака

математическое преобразование признаков, полученных из анализа изображения, в пространство признаков в полярных координатах

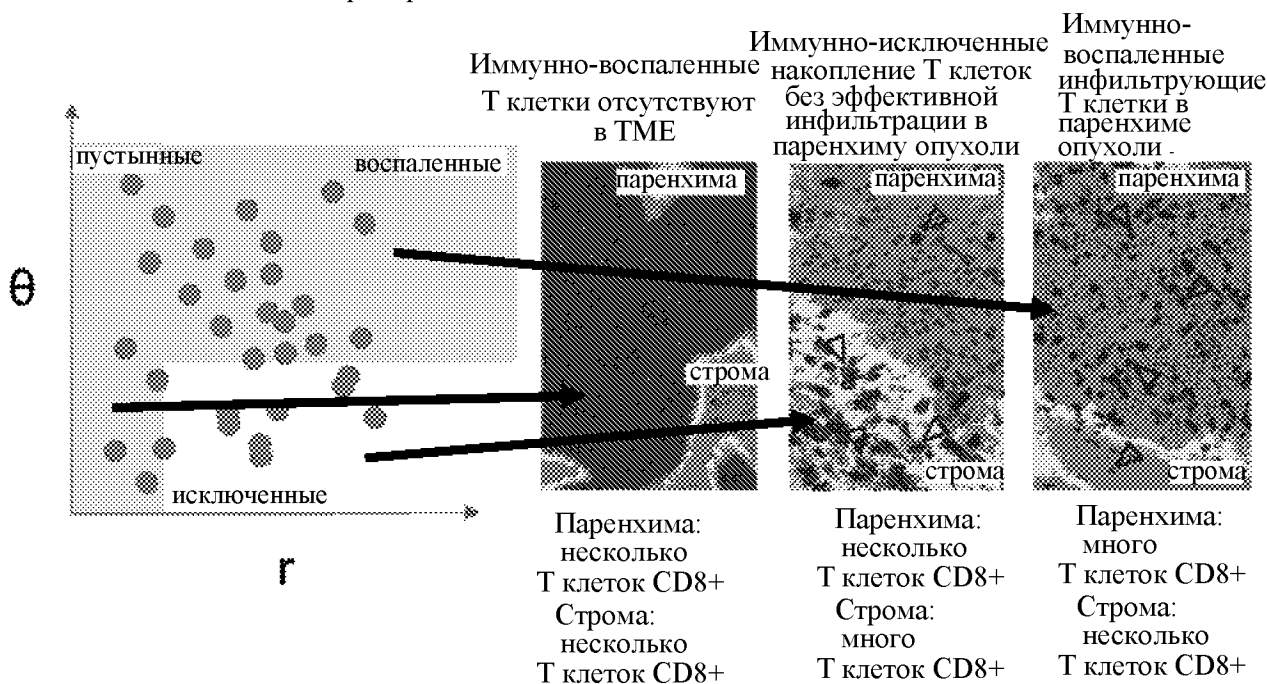


(3) Машинное обучение

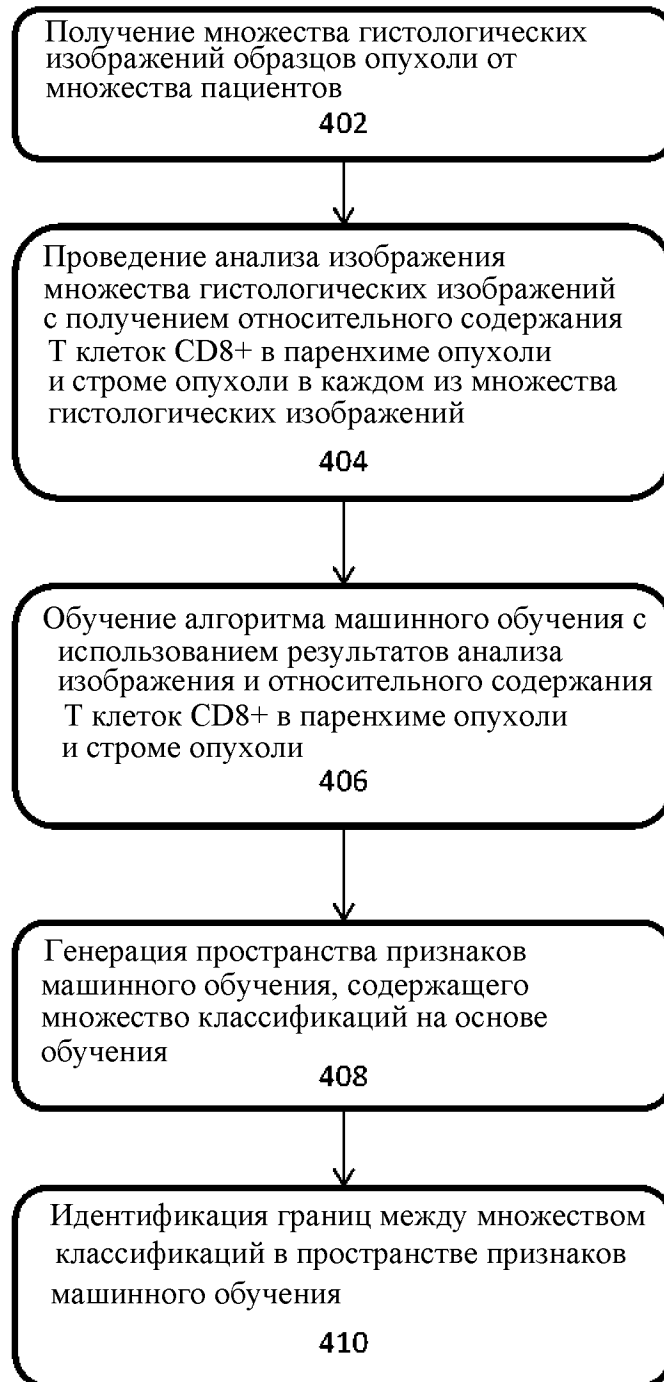
обучение классификатора случайного леса с использованием разработанных признаков и топологии CD8, определенной специалистом по лабораторной диагностике

(4) Прогноз

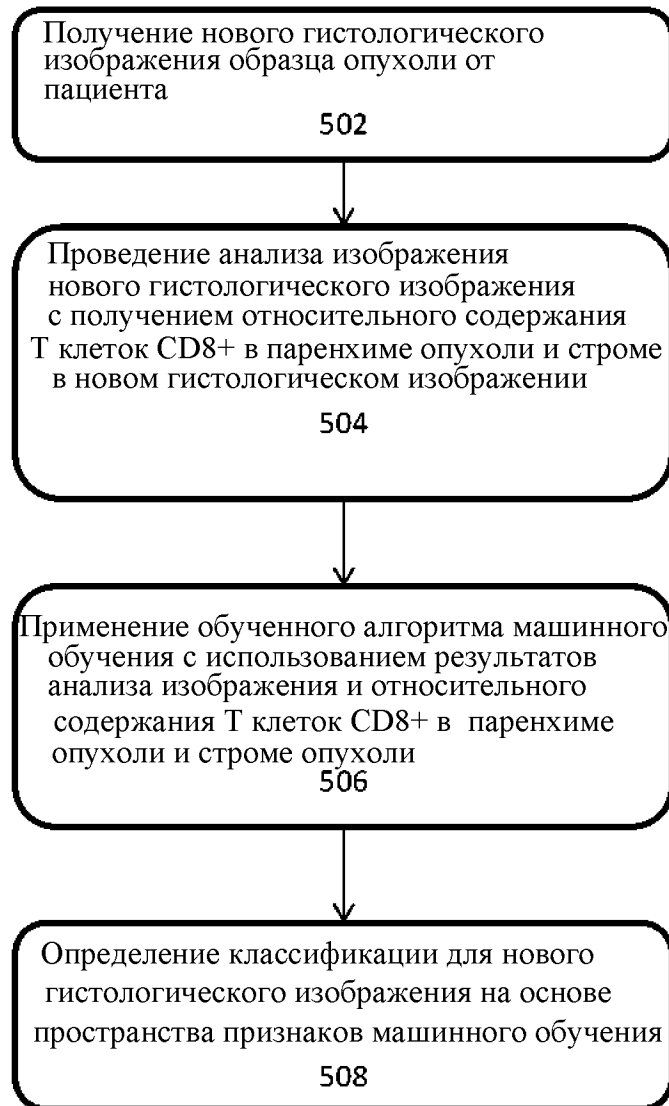
классификация изображения как холодного, исключенного или воспаленного паттерна



Фиг. 3

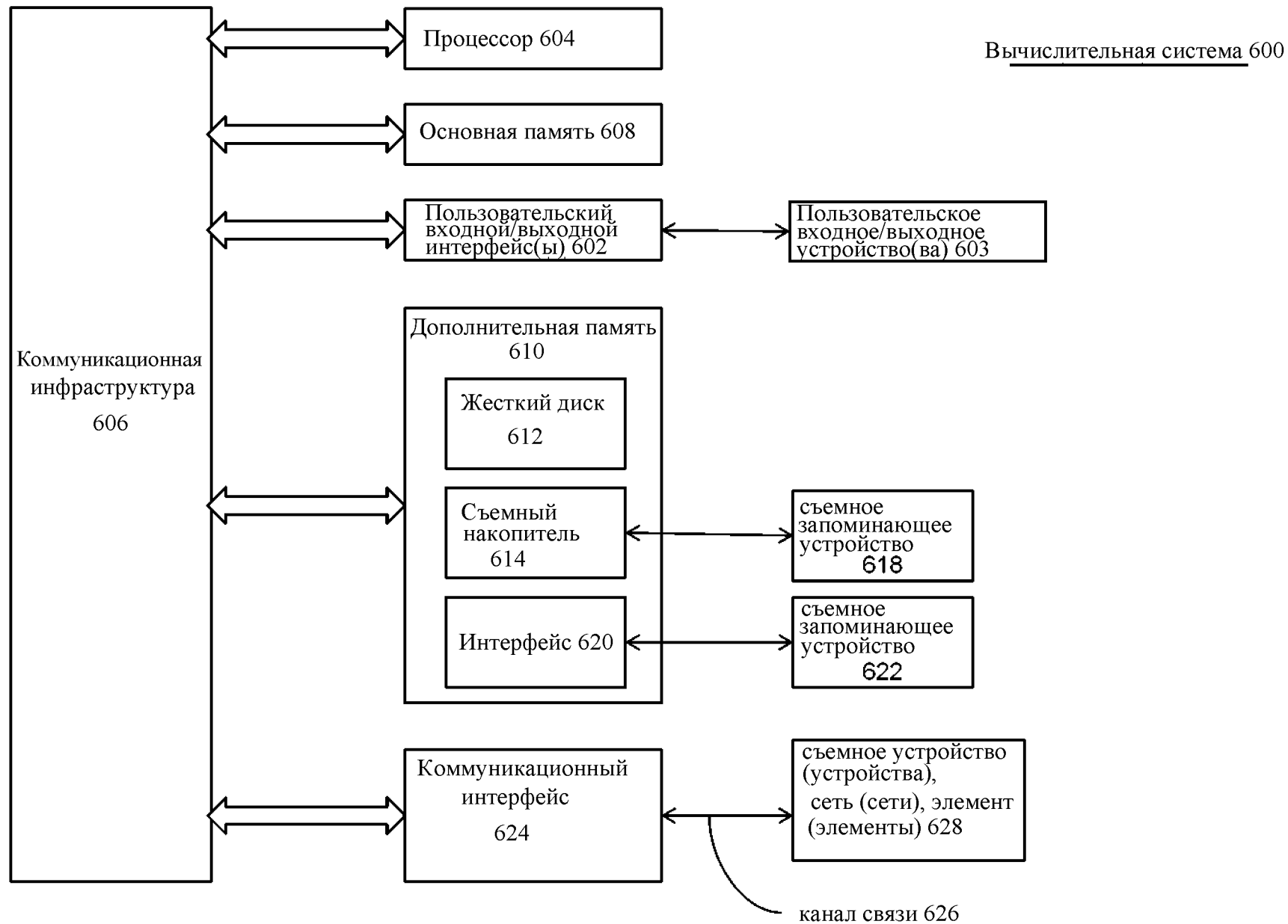


Фиг. 4



Фиг. 5

FIG. 5



Фиг. 6