

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392142** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.10.03

(22) Дата подачи заявки
2022.02.25

(51) Int. Cl. **G06V 10/42** (2022.01)
G06V 10/77 (2022.01)
G06V 20/69 (2022.01)
G06T 7/00 (2017.01)

(54) **КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ТОПОЛОГИИ БИОМАРКЕРОВ НА ОСНОВЕ
РЕАКЦИИ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ НЕСКОЛЬКИХ ТИПОВ ТКАНЕЙ**

(31) **63/153,723**

(32) **2021.02.25**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/017840**

(87) **WO 2022/182952 2022.09.01**

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

(72) Изобретатель:

**Ли Джордж К., 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., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)**

(57) В настоящем документе описаны способы и компьютерные системы для классификации топологии CD8 Т-клеток с использованием модели линейных отсечек, основанной на реакции пациента. Компьютерная система принимает множество гистологических изображений образцов тканей от множества пациентов. Анализ изображений множества гистологических изображений выполняют для получения показателя содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли в каждом из множества гистологических изображений. Реальные оценки воспаления и оценки инфильтрации опухоли определяют на основе трансформации полярных координат содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли. На основе реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли создают пространство признаков и на основе реальных оценок воспаления, оценок инфильтрации опухоли и данных о реакции пациента определяют линейные границы или линейные отсечки между множеством классов в пространстве признаков.

A1

202392142

202392142

A1

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ТОПОЛОГИИ БИОМАРКЕРОВ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ НЕСКОЛЬКИХ ТИПОВ ТКАНЕЙ

ОПИСАНИЕ

[0001] Настоящая заявка РСТ испрашивает приоритет предварительной заявки США № 63/153723, поданной 25 февраля 2021 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники настоящего изобретения

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0002] Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам и устройствам для количественного определения, классификации и оценки топологии тканевых биомаркеров с использованием линейных отсечек и модели, основанной на реакции пациента.

Уровень техники

[0003] Биомаркеры можно использовать для выявления и оценки биологических процессов в организме. Биомаркеры все шире используются для оценки вероятности исходов у конкретного пациента при различных видах лечения, чтобы данному пациенту могло быть предоставлено правильное лечение (например, медикаментозное, фармацевтическое и т.п.). Некоторые биомаркеры генерируются как реакция иммунной системы, например, на присутствие раковых клеток или опухолей, на фиброз, желудочно-кишечные расстройства, болезни 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 числа CD8+ лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TIL), может быть надежным маркером для оценки иммунного ответа пациента на рак и для определения того, является ли данный пациент реагирующим на различные противораковые иммунотерапии или будет ли он реагировать на различные противораковые иммунотерапии.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0005] В вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем документе, описаны способы и системы для использования оценок воспаления и инфильтрации опухоли, а также реакции пациента, для классификации топологии

биомаркеров в любом количестве клинических и коммерческих образцов для различных видов рака.

[0006] В одном варианте осуществления изобретения описан реализуемый на компьютере способ классификации топологии CD8 опухоли. Способ предусматривает получение множества гистологических изображений образцов опухоли у множества пациентов, выполнение анализа изображений множества гистологических изображений для получения показателя содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли на каждом из множества гистологических изображений, определение по меньшей мере одним процессором реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли на основе преобразования полярных координат содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли, создание пространства признаков на основе реальных оценок оценки воспаления и инфильтрации опухоли, и идентификацию линейных отсечек (пороговых значений) или линейных границ между множеством классов в пространстве признаков на основе реальных оценок воспаления, оценок инфильтрации опухоли и данных о реакции пациента.

[0007] Другой вариант осуществления изобретения включает систему классификации топологии CD8 опухолей. Система может включать память и процессор, соединенный с памятью. В одном варианте осуществления изобретения процессор сконфигурирован для приема множества гистологических изображений образцов опухолей от множества пациентов, анализа изображений множества гистологических изображений для получения показателя содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли каждого из множества гистологических изображений, определения реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли на основе преобразования полярных координат содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли, создания пространства признаков на основе реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли, идентифицирования линейных отсечек или линейных границ между множеством классов в пространстве признаков на основе реальных оценок воспаления, оценок инфильтрации опухоли и данных о реакции пациента, а также сохранения пространства признаков и данных, касающиеся линейных отсечек или линейных границ в памяти.

[0008] Дополнительный вариант осуществления изобретения включает машиночитаемый носитель длительного хранения, в котором хранятся инструкции, по которым один или несколько процессоров устройства выполняют операции. В одном варианте осуществления изобретения операции включают получение множества гистологических изображений образцов опухоли от множества пациентов, выполнение анализа изображений множества гистологических изображений для получения показателя

содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли в каждом из множества гистологических изображений, определение по меньшей мере одним процессором реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли на основе преобразования полярных координат содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли, генерируя пространство признаков на основе реальной оценки воспаления и оценки инфильтрации опухоли, а также идентификацию линейных отсечек или линейных границ между множеством классов в пространстве признаков на основе реальных оценок воспаления, оценок инфильтрации опухоли и данных о реакции пациента.

[0009] Описан дополнительный вариант осуществления изобретения, включающий реализуемый компьютером способ классификации топологии биомаркеров. Способ предусматривает получение множества гистологических изображений образцов опухоли у множества пациентов, выполнение анализа изображения множества гистологических изображений для получения информации о биомаркере в каждом из множества гистологических изображений, определение реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли на основе преобразования полярных координат содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли, создания пространства признаков на основе реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли, а также определения линейных отсечек или линейных границ между множеством классов в пространстве признаков на основе реальных оценок воспаления, оценках инфильтрации опухоли и данных о реакции пациента.

[0010] Дополнительный вариант осуществления изобретения включает способ, предусматривающий прием по меньшей мере одним процессором вычислительного устройства информации, содержащей параметр о стромальных CD8+ Т-клетках и параметр о паренхиматозных CD8+ Т-клетках для каждого из множества классифицированных гистологических изображений, получение посредством по меньшей мере одним процессором информации о содержании CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли для каждого из множества гистологических изображений, определение при помощи по меньшей мере одного процессора реальных оценки воспаления и оценки инфильтрации опухоли на основе преобразования полярных координат содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли, создание пространства признаков на основе реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли и идентификацию по меньшей мере одним процессором линейных отсечек или линейных границ между множеством классификаций в пространстве признаков, основанное на реальных оценках воспаления, оценках инфильтрации опухоли и данных о реакции пациента.

[0011] Дополнительные признаки и преимущества, а также конструкция и реализация различных вариантов осуществления изобретения подробно описаны ниже со ссылкой на прилагаемые фигуры. Следует отметить, что конкретные варианты осуществления изобретения, описанные здесь, не предназначены для ограничения. Такие варианты осуществления изобретения представлены здесь только в иллюстративных целях. Дополнительные варианты осуществления изобретения будут очевидны специалистам в соответствующих областях техники на основе сведений, представленных в настоящем документе.

Краткое описание фигур

[0012] Прилагаемые фигуры, которые включены в настоящий документ и составляют часть описания, иллюстрируют варианты осуществления настоящего изобретения, и они вместе с описанием дополнительно служат для объяснения принципов изобретения, что позволяет специалисту в соответствующей области техники реализовать на практике и использовать настоящее изобретение.

[0013] На фигуре 1 показаны иллюстративные изображения образцов опухолевой ткани различных классов на основании гистологических изображений CD8+, полученных с помощью иммунного окрашивания, в соответствии с иллюстративными вариантами осуществления изобретения.

[0014] На фигуре 2 показана иллюстративная диаграмма, отражающая методологию анализа изображений и использование модели реакции пациента для классификации топологии опухоли в соответствии с иллюстративными вариантами осуществления изобретения.

[0015] На фигуре 3 показана еще одна иллюстративная диаграмма, отражающая методологию классификации топологии опухоли с использованием анализа изображений и подходов с линейной отсечкой на основе реакции пациента в соответствии с иллюстративными вариантами осуществления изобретения.

[0016] На фигуре 4 показана блок-схема, иллюстрирующая процесс классификации топологии CD8 опухоли в соответствии с иллюстративными вариантами осуществления изобретения.

[0017] На фигуре 5 показана блок-схема, иллюстрирующая процесс классификации топологии CD8 опухоли на гистологическом изображении с использованием пространства признаков, полученного при использовании модели реакции пациента и подходов с линейной отсечкой в соответствии с иллюстративными вариантами осуществления изобретения.

[0018] На фигуре 6 показана блок-схема иллюстративных компонентов устройства в соответствии с иллюстративными вариантами осуществления изобретения.

[0019] Варианты осуществления изобретения настоящего изобретения будут описаны со ссылкой на прилагаемые фигуры.

Подробное описание настоящего изобретения

[0020] Следующее подробное описание изобретения сопровождается фигурами, иллюстрирующими некоторые варианты осуществления настоящего изобретения. Это подробное описание раскрывает общий принцип изобретения с достаточной полнотой, чтобы другие специалисты могли, применяя знания в соответствующей области(ях), легко модифицировать и/или адаптировать иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения для различных применений без излишнего экспериментирования, не отходя от сущности и объема настоящего изобретения. Таким образом, предполагается, что такие адаптации и модификации изобретения будут полностью соответствовать сущности настоящего изобретения и множеству эквивалентов иллюстративных вариантов осуществления изобретения, основываясь на раскрытиях и указаниях, представленных в настоящем документе. Следует понимать, что фразеология или терминология, используемая в настоящем документе, предназначена для целей описания, а не для ограничения, и эта терминология и фразеология должна интерпретироваться специалистами в данной области техники с учетом раскрытой здесь сущности настоящего изобретения.

Определения

[0021] Для того чтобы настоящее изобретение можно было легче понять, здесь ниже приводятся определения некоторых терминов. При использовании этих терминов для описания настоящего изобретения, если иное не указано в явном виде, каждый из используемых терминов имеет значение, указанное ниже. Дополнительные определения изложены по тексту описания.

[0022] Подразумевается, что всякий раз, когда в настоящем документе описываются аспекты и варианты осуществления изобретения с использованием формулировки «содержащий», «включающий» и т.п., также предполагаются аналогичные аспекты и варианты, описываемые с использованием формулировок таких как «состоящий из» и/или «состоящий по существу из», или аналогичных.

[0023] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значение, которое обычно понимается специалистом в

области техники, к которой относится настоящее изобретение. Например, многие термины, используемые в настоящем документе, представлены в следующих справочниках и словарях: 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 Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press.

[0024] Единицы, префиксы и символы обозначаются в форме, определенной Systeme International de Unites (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Когда указан диапазон значений, следует понимать, что каждое промежуточное целое значение и каждое дробное значение 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 независимо включаться в диапазон или исключаться из него, и каждый диапазон, в который не включены один из пределов или оба предела, также охватывается раскрытием. Таким образом, диапазоны, указанные здесь, понимаются 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 в явном виде, то следует понимать, что значения, которые иллюстративно имеют такое же количество или величину, что и указанное значение, также входят в объем изобретения. Если раскрыта комбинация, то следует понимать, что каждая подкомбинация из элементов этой комбинации также конкретно раскрыта и находится в объеме изобретения. И наоборот, когда различные элементы или группы элементов раскрыты индивидуально, то следует понимать, что также раскрыты их комбинации. Если какой-либо элемент изобретения раскрыт как имеющий множество альтернатив, то следует понимать что здесь также раскрыты примеры такого выполнения изобретения, в котором каждая альтернатива исключена отдельно или в любой комбинации с другими альтернативами; при этом более одного элемента изобретения могут иметь такие исключения, и, таким образом, здесь раскрыты 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 приводит к образованию злокачественных опухолей, которые проникают в соседние ткани, а также могут метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровотоки.

[0027] Термин «иммуноterapia» относится к лечению субъекта, зараженному или подверженному риску заражения или страдающего рецидивом заболевания, где лечение осуществляется способом, включающим индукцию, усиление, подавление или иное изменение иммунного ответа. «Лечение» или «терапия» субъекта относится к любому типу вмешательства или процессу, осуществляемого в отношении субъекта, или к введению активного агента субъекту с целью реверсии заболевания, улучшения, облегчения состояния, подавления, замедления или предотвращения начала развития, прогрессирования, развития, тяжести заболевания или рецидива симптомов, осложнений, или состояний, или биохимических признаков, связанных с заболеванием.

[0028] Термин «субъект» включает любого человека или животного, отличного от человека. Термин «животное, отличное от человека» включает, но не ограничивается ими, позвоночных, таких как приматы, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. В предпочтительных аспектах изобретения субъект представляет собой человека. Термины «субъект» и «пациент» используются здесь взаимозаменяемо.

[0029] Термин «биологический образец», используемый в настоящем документе, относится к биологическому материалу, выделенному от субъекта. Биологический образец может содержать любой биологический материал, подходящий для определения экспрессии целевого гена, выполняемого, 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. В одном аспекте осуществления изобретения образец представляет собой образец опухоли. В некоторых аспектах изобретения образец опухоли может быть получен из биопсии опухолевой ткани, например, опухолевой ткани, фиксированной формалином, залитой в парафин (FFPE), или свежемороженой опухолевой ткани и т.п. В другом аспекте осуществления изобретения биологический образец представляет собой жидкую биопсию, которая, в некоторых аспектах изобретения, содержит одно или несколько из крови, сыворотки, плазмы, циркулирующих опухолевых клеток, экзоРНК, цоДНК и вкДНК.

[0030] Термин «образец опухоли», используемый в настоящем документе, относится к биологическому образцу, который содержит опухолевую ткань. В некоторых аспектах изобретения образец опухоли представляет собой биопсию опухоли. В некоторых аспектах изобретения образец опухоли содержит опухолевые клетки и одну или более неопухолевых клеток, присутствующих в микроокружении опухоли (ТМЕ). Для целей настоящего изобретения считается, что ТМЕ состоит по меньшей мере из двух

областей. «Паренхима» опухоли представляет собой область ТМЕ, включающую преимущественно опухолевые клетки, например, часть (или части) ТМЕ, включающую 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. В некоторых аспектах образец опухоли содержит всю или часть паренхимы опухоли и одну или несколько клеток стромы. В некоторых аспектах изобретения образец опухоли получают из паренхимы. В некоторых аспектах изобретения образец опухоли получают из стромы. В других аспектах изобретения образец опухоли получают из паренхимы и стромы.

[0031] В некоторых аспектах изобретения ТМЕ можно классифицировать как иммунно-опустошенную, иммунно-исключенную, иммунно-воспаленную или иммунно-сбалансированную. Термин «иммунно-опустошенный» указывает на то, что количество Т-клеток минимально или они отсутствуют в ТМЕ. В некоторых вариантах осуществления изобретения класс ТМЕ, определенный как «иммунно-опустошенный», может упоминаться здесь как «опустошенный» класс или «низкий» класс. Термин «иммунно-исключенный» указывает на то, что Т-клетки накапливаются в строме опухоли без эффективной инфильтрации паренхимы опухоли. В некоторых вариантах осуществления изобретения класс, определенный как «иммунно-исключенный» может упоминаться здесь как «стромальный» класс. Термин «иммунно-воспаленное» ТМЕ указывает на то, что Т-клетки проникли в паренхиму опухоли. В некоторых вариантах осуществления изобретения класс ТМЕ, определенный как «иммунно-воспаленный», может упоминаться здесь как «паренхиматозный» класс. Термин «иммуно-сбалансированное» ТМЕ указывает на промежуточный уровень классификации между классом «иммунно-исключенным» и классом «иммунно-воспаленным», при котором может быть одинаковое количество Т-клеток, накопленных в строме опухоли, и Т-клеток, накопленных в паренхиме опухоли.

[0032] Использование альтернативы (например, «или») следует понимать как означающее одну, обе или любую комбинацию альтернатив. Используемые здесь термины, представленные в единственном числе, следует понимать как относящиеся к «одному или более» любому из перечисленных или указанных элементов.

[0033] Термины «приблизительно» или «содержащий по существу» относятся к значению или элементу, которые находятся в допустимом диапазоне погрешности для конкретного значения или элемента, как понятно специалисту в данной области, и это будет частично зависеть от того, как значение или элемент измеряется или определяется, т.е. в зависимости ограничения системы измерения. Например, «приблизительно» или

«содержащий по существу» может означать в пределах 1-го или более чем 1-го стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области техники. В качестве альтернативы, «приблизительно» или «содержащий по существу» может означать диапазон до 10%. Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, эти термины могут означать до порядка величины или до 5-кратного значения. Когда в описании и формуле изобретения указаны конкретные значения или элементы, и если не указано иное, то значение, определенное как «приблизительно» или «содержащий по существу», следует понимать как находящееся в допустимом диапазоне ошибок для этого конкретного значения или элемента.

[0034] Как описано в настоящем документе, любой диапазон концентраций, диапазон процентных значений, диапазон отношений или диапазон для целых чисел следует понимать как включающий значение любого целого числа в пределах указанного диапазона и, при необходимости, дробные части (например, одну десятую и одну сотую долю целого числа), если не указано другое.

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

Типовое исследование классификации топологии CD8 на основе реакции пациента

[0036] В настоящем документе описаны способы классификации топологии CD8 на основе реакции пациента на множестве биопсий и резекций опухолей с использованием линейных отсечек, и анализа слайдов и гистологических изображений CD8, полученных иммуноокрашиванием. Идентификация содержания CD8+ Т-клеток и топология CD8 могут быть особенно полезными для стратификации исходов у пациентов с солидными опухолями на основе пространственных паттернов CD8+ клеток. Понимание роли топологии CD8 в различных клинических условиях может обеспечить более персонализированные варианты лечения пациентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения воспроизводимое проведение таких исследований может быть затруднительным, поскольку ручная интерпретация этих сложных паттернов подвержена значительной изменчивости между исследователями. Однако оптимизация с использованием линейных отсечек и ретроспективных клинических данных и подходов, основанных на реакциях пациентов, может быть полезна для количественной оценки топологии CD8, и способ будет воспроизводимым и масштабируемым биологически значимым методом. В частности, линейная оптимизация отсечки для пространства признаков и использование методологии, основанной на реакции пациента, могут

использоваться для оценки топологии CD8 для любого количества клинических и коммерческих слайдов гистологии CD8 и для различных видов рака.

[0037] Хотя здесь представлены примеры в контексте CD8, однако описанные здесь способы также могут быть использованы для идентификации и классификации топологии других антигенов и биомаркеров при обнаружении дополнительных опухолей или раковых клеток. Биомаркеры включают, но без ограничения, такие как PD-L1, PD-1, LAG3, CLTA-4, TIGIT, TIM3, NKG2a, CSF1R, OX40, ICOS, MICA, MICB, CD137, KIR, TGFO, IL-10, IL-8, B7-H4, лиганд Fas, CXCR4, мезотелин, CD27, GITR и любую их комбинацию. Маркеры могут также включать морфологически идентифицированные маркеры без окрашивающего антитела, такие как лимфоциты, фибробласты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы или любая их комбинация. Аналогичным образом, хотя приведенные здесь примеры описаны в контексте опухолей, описанные здесь способы, основанные на реакции пациента, также могут быть применимы для других типов тканей для различных терапевтических показаний, таких как фиброз, кардиология, желудочно-кишечные и другие онкологические заболевания и прочие неонкологические терапевтические состояния.

Типовые варианты оптимизации отсечки и оценки топологии опухоли на основе реакции пациента

[0038] Воспаление микроокружения опухоли (TME), характеризующееся инфильтрацией CD8⁺ Т-клеток, связано с улучшением клинических результатов при нескольких типах опухолей. Паренхиматозная инфильтрация CD8⁺ Т-клеток связана с улучшением выживаемости при иммуноонкологическом лечении (I-O), а внутриопухолевая локализация также влияет на исход, что подчеркивает важность пространственного анализа CD8⁺ Т-клеток в TME. Паттерны CD8⁺ Т-клеток в опухолях, оцениваемые с помощью иммуноокрашивания гистологических изображений, варьируются, и они могут быть классифицированы в следующие классы: (i) «иммунно-опустошенный» класс (минимальная инфильтрация Т-клеток); (ii) «иммунно-исключенный» класс (Т-клетки ограничены стромой опухоли или инвазивным краем); и (iii) «иммунно-воспаленный» класс (Т-клетки проникли в опухолевую паренхиму и они расположены вблизи опухолевых клеток). Для характеристики паренхиматозных и стромальных отделов опухоли в TME можно использовать анализ изображений на основе искусственного интеллекта (ИИ).

[0039] На фигуре 1 показаны иллюстративные изображения образцов опухолевой ткани различных классов с использованием гистологических изображений CD8⁺,

полученных посредством иммуноокрашивания, согласно иллюстративным вариантам осуществления изобретения. Изображения опухолей относятся к различным классам паттернов CD8⁺ Т-клеток в ТМЕ. Изображения, показанные в верхнем ряду на фигуре 1, относятся к классам «иммунно-опустошенный» и «иммунно-исключенный», а изображения, показанные в нижнем ряду на фигуре 1, относятся к классу «иммунно-воспаленный».

[0040] Класс «иммунно-опустошенный» указывает на то, что количество Т-клеток минимально или они отсутствуют в ТМЕ. В некоторых вариантах осуществления изобретения класс «иммунно-опустошенный» в отношении ТМЕ может упоминаться здесь как «опустошенный» или «низкий». Класс «иммунно-исключенный» в отношении ТМЕ указывает на то, что Т-клетки накапливаются в строме опухоли без эффективной инфильтрации паренхимы опухоли. В некоторых вариантах осуществления изобретения класс «иммунно-исключенный» в отношении ТМЕ может упоминаться здесь как «стромальный». Класс «иммунно-воспаленный» в отношении ТМЕ указывает на то, что Т-клетки проникли в паренхиму опухоли. В некоторых вариантах осуществления изобретения класс «иммунно-воспаленный» может упоминаться здесь как «паренхиматозный».

[0041] В некоторых вариантах осуществления изобретения классы «иммунно-исключенный» и «иммунно-воспаленный» могут иметь разные уровни в рамках классификаций ТМЕ (например, первый и второй уровни «иммунно-исключенного» класса, первый, второй и третий уровни «иммунно-воспаленного» класса и т.п.) в зависимости от прогрессии Т-клеток, мигрирующих внутри ТМЕ. В некоторых вариантах осуществления изобретения третий уровень «иммунно-воспаленного» класса может указывать на большее количество Т-клеток, инфильтрирующих паренхиму, чем количество Т-клеток, инфильтрирующих паренхиму на первом уровне «иммунно-воспаленного» класса. Хотя это не показано на фигуре 1, может иметь место промежуточная классификация между «иммунно-исключенного» класса ТМЕ и «иммунно-воспаленного» класса ТМЕ, именуемая здесь как «сбалансированный» класс. Термин «сбалансированный» указывает на промежуточный уровень классификации между «иммунно-исключенным» и «иммунно-воспаленным» классом, при котором количество Т-клеток, накопленных в строме опухоли, и Т-клеток, накопленных в паренхиме опухоли, может быть одинаковым.

[0042] В некоторых вариантах осуществления изобретения образец опухоли на гистологических изображениях, полученных иммуноокрашиванием, может быть получен путем биопсии ткани и/или путем резекции опухолевой ткани. В некоторых вариантах

осуществления изобретения образец опухоли представляет собой биопсию опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления изобретения образец опухоли представляет собой фиксированную формалином, залитую в парафин опухолевую ткань или свежемороженную опухолевую ткань. В некоторых вариантах осуществления изобретения образец опухоли получают из стромы опухоли. В некоторых вариантах осуществления изобретения гистологические изображения, полученные иммуноокрашиванием, могут называться здесь гистологическими изображениями.

[0043] В некоторых вариантах осуществления изобретения методы топологии CD8 могут быть не стандартизированы, что приводит к вариабельности результатов между разными патологами, просматривающих гистологические изображения. Интерпретация топологии CD8 из гистологических изображений может быть затруднена за счет различных факторов, таких как различные типы опухолей, ограниченная архитектура опухоли из биопсии или полученных образцов, неоднородность воспаления в образце опухоли и т.п.

[0044] Для решения этих проблем варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, предоставляют решение, которое обеспечивает стандартизированный, масштабируемый подход с использованием анализа изображений и методов, основанных на реакции пациента, облегчения тем самым обзор и оценку топологии CD8 опухолевой ткани у пациентов.

[0045] На фигуре 2 представлена схема, иллюстрирующая методологию анализа изображений и подходы, основанные на реакции пациента, для классификации топологии опухоли в соответствии с иллюстративными вариантами осуществления изобретения. В частности, на фигуре 2 показаны три различных стадии способа, включая анализ изображений, преобразование полярных координат и применение модели, основанной на реакции пациента. Изображения, используемые для стадии анализа изображений, могут включать гистологические изображения, полученные с помощью иммуноокрашивания, которые показывают паттерны CD8+ Т-клеток в ТМЕ для множества пациентов. Эти изображения могли быть помечены подготовленными топологами как классифицированные по различным категориям. В некоторых вариантах осуществления изобретения классификационными категориями являются такие классы как «опустошенный», «исключенный» и «стромальный». В некоторых вариантах осуществления изобретения классификационные категории включают класс «сбалансированный». В некоторых вариантах осуществления изобретения классификационная категория «иммунно-опустошенный» может называться здесь как

«низкий» класс, а классификационная категория «стромальный» может называться здесь как «воспаленный» класс.

[0046] На первой стадии способа гистологические изображения обрабатываются для извлечения информации из каждого гистологического изображения. В некоторых вариантах осуществления изобретения в процессе анализа изображения идентифицируют и выводят множество параметров для каждого изображения. В некоторых вариантах осуществления изобретения параметры изображения уже известны, и в процессе анализа изображения выбирают подмножество параметров для дальнейшего анализа. Такие параметры могут включать, например, количество стромальных CD8⁺ Т-клеток, количество паренхиматозных CD8⁺ Т-клеток и количество всех CD8⁺ Т-клеток на каждом изображении. Другие параметры могут включать плотность стромальных CD8⁺ Т-клеток и плотность паренхиматозных CD8⁺ Т-клеток на каждом изображении, что может быть особенно полезно, если общее количество всех CD8⁺ Т-клеток неизвестно или не может быть определено.

[0047] В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ изображения может включать определение содержания CD8⁺ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли на каждом гистологическом изображении. В некоторых вариантах осуществления изобретения количество CD8⁺ Т-клеток может быть отображено посредством графического представления взаимосвязи между процентом стромальных CD8⁺ Т-клеток и процентом паренхиматозных CD8⁺ Т-клеток по отношению к общему количеству Т-клеток, присутствующим на каждом из множества гистологических изображений, как показано на фигуре 2 как «вывод анализа изображения». В некоторых вариантах осуществления изобретения графическое представление может отражать плотность, процентное содержание и/или количество стромальных CD8⁺ Т-клеток и паренхиматозных CD8⁺ Т-клеток на каждом изображении. В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ изображения может включать любой алгоритм(ы) распознавания, обработки и/или анализа изображения. В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ изображения может быть выполнен путем применения искусственной нейронной сети (например, нейронной сети свертки) к множеству гистологических изображений.

[0048] На второй стадии способа можно выполнить преобразование полярных координат для результатов анализа изображения, чтобы преобразовать график вывода анализа изображения в полярный график с полярными координатами. В некоторых вариантах осуществления изобретения преобразование в полярных координатах может

включать математическое преобразование признаков, полученных во время анализа изображения, в пространство признаков в полярных координатах.

[0049] На третьей стадии способа может быть применена модель реакции пациента к преобразованным результатам анализа изображения и численности CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли. В некоторых вариантах осуществления изобретения модель реакции пациента может включать вычисления для определения реальных значений воспаления (r) и значений инфильтрации опухоли (t) на основе преобразования полярных координат, и определения линейных отсечек или линейных границ между множеством классификаций в пространстве признаков на основе на реальных оценках воспаления, оценках инфильтрации опухоли и данных о реакции пациентов.

[0050] В некоторых вариантах осуществления изобретения реальные оценки воспаления (r) и оценки инфильтрации опухоли (t) определяют с преобразованием полярных координат по оси x , показывающей процент стромальных CD8+ Т-клеток, и по оси y , показывающей процент паренхиматозных CD8+ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения процент стромальных CD8+ Т-клеток представляет собой количество CD8+ Т-клеток в строме, деленное на общее количество Т-клеток в строме, а процент паренхиматозных CD8+ Т-клеток представляет собой количество CD8+ Т-клеток в паренхиме, деленное на общее количество Т-клеток в паренхиме. В некоторых вариантах осуществления изобретения для категоризации топологии CD8 может включать множество классов, таких как «воспаленный», «опустошенный/низкий» или «исключенный». В некоторых вариантах осуществления изобретения пространство признаков может быть создано путем нанесения на график значений реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли. В некоторых вариантах осуществления изобретения множество классификаций в пространстве признаков может быть определено путем идентификации линейных границ или линейных отсечек по полученным реальным оценкам воспаления и инфильтрации опухоли. В некоторых вариантах осуществления изобретения гистологические изображения могут быть классифицированы как «низкий» класс, «исключенный» класс или «воспаленный» класс, с использованием классификаций в пространстве признаков. В некоторых вариантах осуществления изобретения гистологическое изображение может быть классифицировано как «низкий» класс, если значение реальной оценки воспаления меньше заданного значения по оси X графика пространства признаков. В некоторых вариантах осуществления изобретения гистологическое изображение может быть классифицировано как «исключенный» класс, если значение реальной оценки воспаления больше или равно предварительно определенному значению по оси X графика пространства признаков и значению оценки

инфильтрации опухоли меньше заданного значения по оси Y графика пространства признаков. В некоторых вариантах осуществления изобретения гистологическое изображение может быть классифицировано как «воспаленный» класс, если значение реальной оценки воспаления больше или равно предварительно определенному значению по оси X графика пространства признаков и если значение дополнительной оценки инфильтрации опухоли превышает заданное значение по оси Y графика пространства признаков.

[0051] В дополнение к реальным оценкам воспаления и инфильтрации опухоли, для определения линейных границ или линейных отсечек между множеством классификаций в пространстве признаков могут использоваться данные в отношении реакции пациента. В некоторых вариантах осуществления изобретения данные о реакции пациента могут включать данные о клиническом ответе, такие как ретроспективные данные о клиническом ответе, указывающие, является ли каждый пациент из множества пациентов реагирующим на конкретное лечение или терапию. В некоторых вариантах осуществления изобретения граничные значения для реального воспаления и инфильтрации опухоли могут итеративно подбираться в пространстве признаков до тех пор, пока не будут оптимизированы линейные границы или линейная отсечка между множеством классификаций, руководствуясь данными о реакции пациента.

[0052] В некоторых вариантах осуществления изобретения рекомендация по иммунотерапии или лечению опухоли пациента может быть выработана на основе определения класса по меньшей мере для одного гистологического изображения опухоли пациента с использованием пространства признаков, полученного из модели реакции пациента.

[0053] На фигуре 3 представлена еще одна иллюстративная диаграмма, иллюстрирующая методологию классификации топологии опухоли с использованием анализа изображений и подходов, основанных на реакции пациента, в соответствии с иллюстративными вариантами осуществления изобретения. В отношении некоторых вариантов осуществления изобретения на фигуре 3 показаны дополнительные детали варианта осуществления изобретения по методике, представленной на фигуре 2. На фигуре 3 показаны четыре стадии классификации топологии опухоли и классификации новых изображений с использованием модели реакции пациента, где стадии включают анализ изображения, извлечение признаков, модель реакции пациента и прогнозирование.

[0054] Во-первых, как показано на фигуре 3-(1), можно проводить анализ изображений для идентификации CD8-положительных клеток и сегментации паренхиматозных и стромальных компартментов на гистологических изображениях

опухолей. В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ изображения может включать применение нейронной сети (например, нейронной сети свертки) к множеству гистологических изображений для оценки CD8⁺ Т-клеток в различных частях опухоли (например, в опухолевом эпителии, строме и паренхиме) на каждом изображении. Анализ изображения может привести к идентификации значений для множества различных параметров для каждого изображения из множества гистологических изображений. В некоторых вариантах осуществления изобретения для дальнейшего анализа можно выбрать два параметра (например, количество стромальных CD8⁺ Т-клеток и количество паренхиматозных CD8⁺ Т-клеток). В некоторых вариантах осуществления изобретения содержание CD8⁺ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли для множества гистологических изображений может быть получено посредством анализа изображения.

[0055] Далее, как показано на фигуре 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. В некоторых вариантах осуществления изобретения выделение признаков может быть частью процесса анализа изображения для выявления взаимосвязи между стромальными CD8⁺ Т-клетками и паренхиматозными CD8⁺ Т-клетками.

[0056] После математического преобразования, как показано на фигуре 3-(3), может быть применена модель реакции пациента для определения линейных отсечек (пороговых значений) для карты признаков для определения топологии CD8 на основе реальных оценок воспаления, оценок инфильтрации опухоли и ретроспективных данных о клиническом ответе. В некоторых вариантах осуществления изобретения применение модели реакции пациента может включать создание пространства признаков, включающего множество классов (например, «воспаленный» класс, «опустошенный/низкий» класс или «исключенный» класс). В некоторых вариантах осуществления изобретения определение линейных отсечек или линейных границ для множества классов может обеспечить адаптивную идентификацию соответствующих популяций пациентов для стратификации. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы, описанные в настоящем документе, могут позволить оптимизировать стратификацию ответов на лечение.

[0057] После создания пространства признаков, как показано на фигуре 3-(4), модель реакции пациента может классифицировать топологию CD8 на новых гистологических изображениях как «воспаленный» класс, «опустошенный» класс или «исключенный» класс. Такая классификация изображения от данного пациента затем может быть использована для диагностики состояния пациента, определения иммунного

ответа пациента и/или для рекомендации или исключения вариантов лечения этого пациента.

[0058] На фигуре 4 представлена блок-схема, иллюстрирующая процесс классификации топологии CD8 опухоли в соответствии с иллюстративными вариантами осуществления изобретения. Способ 400 может выполняться посредством логической обработки, которая может предусматривать использование аппаратных средств (например, схемы обработки, схемы со специализированной логикой, с программируемой логикой, схемы с микрокодированием и т.п.), программного обеспечения (например, инструкции, выполняемые на устройстве обработки) или их комбинацию. Следует понимать, что не все операции могут быть необходимы для осуществления изобретения, описанного в настоящем документе. Кроме того, некоторые из операций могут выполняться одновременно или в другом порядке, а не как показано на фигуре 4, что понятно специалисту в данной области техники.

[0059] В операции 402 множество гистологических изображений образцов опухолей у множества пациентов может быть получено по меньшей мере одним процессором вычислительного устройства. В некоторых вариантах осуществления изобретения гистологические изображения могут включать образцы опухолевой ткани, полученные с использованием методов иммуноокрашивания CD8+, и отражающие структуру CD8+ Т-клеток в ТМЕ у множества пациентов.

[0060] В операции 404 может быть выполнен анализ изображения множества гистологических изображений для получения показателя содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли на каждом из множества гистологических изображений. В некоторых вариантах осуществления изобретения выполнение анализа изображения множества гистологических изображений включает применение искусственной нейронной сети (например, нейронной сети свертки) к множеству гистологических изображений. В некоторых вариантах осуществления изобретения количество CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли может быть отображено посредством графического представления зависимости между процентом стромальных CD8+ Т-клеток и процентом паренхиматозных CD8+ Т-клеток по отношению к общему количеству Т-клеток, присутствующих на каждом из множества гистологических изображений.

[0061] В операции 406 реальные оценки воспаления и оценки инфильтрации опухоли могут быть определены на основе преобразования полярных координат содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли. В некоторых вариантах осуществления изобретения преобразование полярных координат может быть применено к графическому представлению взаимосвязи между стромальными CD8+ Т-клетками и

паренхиматозными CD8+ Т-клетками, и полученный полярный график может быть использован для определения реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли.

[0062] В операции 408 пространство признаков может быть сгенерировано на основе реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли.

[0063] В операции 410 линейные границы или линейные осечки между множеством классов в пространстве признаков могут быть идентифицированы на основе реальных оценок воспаления, оценок инфильтрации опухоли и данных о реакции пациента. В некоторых вариантах осуществления изобретения множество классов в отношении иммунного статуса ТМЕ включают классы «воспаленный», «опустошенный» или «исключенный». В некоторых вариантах осуществления изобретения пространство признаков и данные, касающиеся линейных отсечек или линейных границ между множеством классов в пространстве признаков, могут храниться в памяти вычислительного устройства или компьютерной системы. В некоторых вариантах осуществления изобретения данные о реакции пациента включают данные о клиническом ответе, такие как ретроспективные данные о клиническом ответе, показывающие, отвечает ли каждый пациент из множества пациентов на лечение или терапию.

[0064] На фигуре 5 представлена блок-схема, иллюстрирующая процесс классификации топологии CD8 опухоли на гистологическом изображении с использованием пространства признаков, полученного с применением модели реакции пациента и подходов с линейной отсечкой, в соответствии с иллюстративными вариантами осуществления изобретения. Способ 500 может выполняться посредством логической обработки, которая может включать использование аппаратных средств (например, схемы обработки, схемы со специализированной логикой, с программируемой логикой, схемы с микрокодированием и т.п.), программного обеспечения (например, инструкции, выполняемые на устройстве обработки) или их комбинацию. Следует понимать, что не все операции могут быть необходимы для осуществления изобретения, описанного в настоящем документе. Кроме того, некоторые из операций могут выполняться одновременно или в другом порядке, а не как показано на фигуре 5, что понятно специалисту в данной области техники.

[0065] В операции 502 новое гистологическое изображение образца опухоли пациента может быть получено по меньшей мере одним процессором вычислительного устройства. В некоторых вариантах осуществления изобретения новое гистологическое изображение может включать образец опухолевой ткани, полученный с использованием методов иммунного окрашивания CD8+, отражающий паттерны CD8+ Т-клеток в ТМЕ.

[0066] В операции 504 может быть выполнен анализ изображения нового гистологического изображения для получения показателя содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме 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, как показано на фигуре 4.

[0067] В операции 506 реальная оценка воспаления и оценка инфильтрации опухоли могут быть определены на основе преобразования полярных координат содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли на новом гистологическом изображении.

[0068] В операции 508 классификация нового гистологического изображения может быть выполнена путем сопоставления значения реальной оценки воспаления и значения оценки инфильтрации опухоли, с использованием множества классов в пространстве признаков. В некоторых вариантах осуществления изобретения пространство признаков и линейные границы или линейные отсечки между множеством классов в пространстве признаков могут быть сгенерированы способом 400, показанном на фигуре 4. В некоторых вариантах осуществления изобретения модель реакции пациента может позволить определить, где образцы стромальных CD8+ Т-клеток и паренхиматозных CD8+ Т-клеток на новом гистологическом изображении попадают в границы множества классов в пространстве признаков. На основе этого сопоставления модель реакции пациента может позволить определить класс для нового гистологического изображения.

[0069] На фигуре 6 представлена блок-схема иллюстративных компонентов компьютерной системы 600. Одна или несколько компьютерных систем 600 могут использоваться, например, для выполнения любого из обсуждаемых здесь вариантов осуществления изобретения, а также их комбинаций и подкомбинаций. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или несколько компьютерных систем 600 могут использоваться для осуществления изобретения по способам 400 и 500, показанных на фигуре 4 и 5 соответственно. Компьютерная система 600 может включать один или несколько процессоров (также называемых центральными процессорами или ЦП), таких как процессор 604. Процессор 604 может быть подключен к коммуникационной инфраструктуре или шине 606.

[0070] Компьютерная система 600 может также включать интерфейс(ы) 602 пользовательского ввода/вывода, такие как мониторы, клавиатуры, индикаторные устройства и т.д., которые могут взаимодействовать с коммуникационной

инфраструктурой 606 через интерфейс(ы) с устройством 603 пользовательского ввода/вывода.

[0071] Один или несколько процессоров 604 могут быть графическим процессором (GPU). В одном варианте осуществления изобретения GPU может быть процессором, представляющим собой специализированную электронную схему, предназначенную для обработки приложений, интенсивно использующих математические методы. Графический процессор может иметь параллельную структуру, которая эффективна для параллельной обработки больших блоков данных, таких как математически интенсивные данные, общих приложений для компьютерной графики, изображений, видео и т.п.

[0072] Компьютерная система 600 может также включать основную или первичную память 608, такую как оперативная память (ОЗУ). Основная память 608 может включать один или несколько уровней кэш-памяти. В основной памяти 608 может храниться управляющая логика (т.е. компьютерное программное обеспечение) и/или данные.

[0073] Компьютерная система 600 также может включать одно или несколько дополнительных запоминающих устройств или вторичную память 610. Вторичная 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 компьютером запоминающее устройство, на котором хранится компьютерное программное обеспечение (логика управления) и/или данные. Съемное запоминающее устройство 618 для хранения может представлять собой программный картридж и интерфейс картриджа (например, такой как используется в устройствах для видеоигр), съемную микросхему памяти (такую как EPROM или PROM) и соответствующий разъем, карту памяти 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 и/или записывать на съемный накопитель 618.

[0075] Вторичная память 610 может включать другие средства, устройства, компоненты, средства или другие приспособления, позволяющие компьютерной системе 600 осуществлять доступ к компьютерным программам и/или другим инструкциям и/или данным. Такие средства, устройства, компоненты, средства или другие приспособления 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, тот, который имеется в устройствах для видеоигр), съемную микросхему памяти (такую как EPROM или PROM)

и соответствующий разъем, карту памяти и порт USB, карту памяти и соответствующий слот для карты памяти и/или любое другое съемное запоминающее устройство и соответствующий интерфейс.

[0076] Компьютерная система 600 может дополнительно включать коммуникационный или сетевой интерфейс 624. Коммуникационный интерфейс 624 может позволять компьютерной системе 600 связываться и взаимодействовать с любой комбинацией внешних устройств, внешних сетей, внешних объектов и т.п. (отдельно и коллективно обозначаемых ссылочным номером 628). Например, интерфейс 624 может позволять компьютерной системе 600 связываться с внешними или удаленными устройствами 628 по каналу 626 связи, который может быть проводным и/или беспроводным (или их комбинацией), и который может включать любую комбинацию из LAN, WAN, интернета и т.п. Логика управления и/или данные могут передаваться в компьютерную систему 600 и из нее по каналу связи 626.

[0077] Компьютерная система 600 в качестве нескольких неограничивающих примеров также может представлять собой персональный цифровой помощник (PDA), настольную рабочую станцию, ноутбук или портативный компьютер, нетбук, планшет, смартфон, смарт-часы или другие носимые устройств, часть интернета и/или встроенную систему, или любую их комбинацию.

[0078] Компьютерная система 600 может быть клиентом или сервером, осуществляющим доступ или хостинг любых приложений и/или данных посредством любой парадигмы доставки, включая, помимо прочего, решения для удаленных или распределенных облачных вычислений; локальное программное обеспечение («локальные» облачные решения); модели «услуг» (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), настольный компьютер как услуга (DaaS), платформа как услуга (FaaS), серверная часть как услуга (BaaS), мобильная серверная часть как услуга (MBaaS), инфраструктура как услуга (IaaS) и т.п.); и/или представлять собой гибридную модель, включающую любую комбинацию приведенных выше примеров или других услуг или парадигм доставки.

[0079] Любые применимые структуры данных, форматы файлов и схемы в компьютерной системе 600 могут быть получены из обычных стандартов, включая, но без ограничений, нотацию объектов JavaScript (JSON), расширяемый язык разметки (XML), еще один язык разметки (YAML), расширяемый язык разметки гипертекста (XHTML), язык разметки для беспроводных систем (WML), пакет сообщений MessagePack, XML язык интерфейса пользователя (XUL) или любые другие функционально аналогичные

представления по отдельности или в комбинации. В качестве альтернативы могут использоваться собственные структуры данных, форматы или схемы, либо отдельно, либо в сочетании с известными или открытыми стандартами.

[0080] В некоторых вариантах осуществления изобретения материальное постоянное устройство или промышленное изделие, содержащее материальный постоянный, используемый компьютером или читаемый носитель, на котором хранится управляющая логика (программное обеспечение), также может упоминаться в настоящем документе как компьютерный программный продукт или устройство для хранения программ. Это устройство включает, но без ограничения, компьютерную систему 600, основную память 608, дополнительную память 610 и съемные блоки хранения 618 и 622, а также материальные изделия, реализующие и использующие любую комбинацию из вышеизложенного. Такая управляющая логика, когда она выполняется одним или несколькими устройствами обработки данных (такими как компьютерная система 600), приводит к тому, что такие устройства обработки данных будут работать, как описано здесь.

[0081] Ссылки, приведенные в настоящем описании на «один иллюстративный вариант осуществления изобретения», «иллюстративный вариант изобретения», «иллюстративный пример» и т.п. указывают на то, что описанный иллюстративный вариант осуществления изобретения может включать конкретный признак, структуру или характеристику, но каждый иллюстративный вариант осуществления изобретения может не обязательно включать конкретный признак, структуру или характеристику. Кроме того, такие фразы и указания не обязательно относятся к одному и тому же иллюстративному варианту осуществления изобретения. Кроме того, когда конкретный признак, структура или характеристика описывается в связи с иллюстративным вариантом осуществления изобретения, специалисты в соответствующей области техники могут использовать такой признак, структуру или характеристику в связи с другими иллюстративными вариантами осуществления изобретения, независимо от того, описаны ли они в явном виде.

[0082] Описанные здесь иллюстративные варианты осуществления изобретения представлены в иллюстративных целях и не являются ограничивающими. Возможны и другие иллюстративные варианты осуществления изобретения, и в иллюстративные варианты осуществления изобретения могут быть внесены модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения. Поэтому подробное описание не предназначено для ограничения изобретения. Объем настоящего изобретения определяется только в соответствии с формулой изобретения и ее эквивалентами.

[0083] Варианты осуществления изобретения могут быть реализованы в аппаратных средствах (например, схемах), программно-аппаратных средствах, программном обеспечении или любой их комбинации. Варианты осуществления изобретения также могут быть реализованы в виде инструкций, 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 машиночитаемой форме (например, для передачи в вычислительное устройство). Например, машиночитаемый носитель может включать постоянное запоминающее устройство (ПЗУ); оперативная память (ОЗУ); носители информации на магнитных дисках; оптические носители информации; устройства типа флэш-памяти; электрические, оптические, акустические или другие формы распространяемых сигналов (например, несущие волны, инфракрасные сигналы, цифровые сигналы и т.п.) и другие. Кроме того, микропрограммы, программное обеспечение, подпрограммы, инструкции могут быть описаны здесь как выполнение определенных действий. Однако следует понимать, что такие описания предназначены только для удобства и что такие действия на самом деле являются результатом работы вычислительных устройств, процессоров, контроллеров или других устройств, выполняющих микропрограмму, программное обеспечение, процедуры, инструкции и т.п. Кроме того, любые варианты осуществления изобретения могут выполняться компьютером общего назначения, как описано выше.

[0084] Варианты осуществления изобретения описаны здесь с помощью функциональных стандартных блоков, иллюстрирующих реализацию определенных функций и их взаимосвязей. Границы этих функциональных блоков определены здесь произвольно только для удобства описания. Могут быть определены альтернативные границы, если указанные функции и отношения (или их эквиваленты) выполняются надлежащим образом. Кроме того, в альтернативных вариантах осуществления изобретения могут выполняться функциональные блоки, стадии, операции, способы и т.п. с использованием отличного от описанного здесь порядка.

[0085] Приведенное выше описание конкретных вариантов осуществления изобретения настолько полно раскрывает общий характер изобретения, что другие могут, применяя знания в рамках данной области техники, легко модифицировать и/или адаптировать для различных применений такие конкретные варианты осуществления изобретения без ненужных экспериментов, не выходя за рамки из общей концепции настоящего изобретения. Таким образом, предполагается, что такие адаптации и модификации находятся в пределах определений и диапазона эквивалентов раскрытых

здесь вариантов осуществления изобретения, основанных на принципах и рекомендациях, представленных в настоящем документе. Следует понимать, что фразеология или терминология в настоящем документе предназначены для описания, а не для ограничения, так что терминология или фразеология настоящего описания должны интерпретироваться специалистом в данной области техники в свете раскрытий и указаний, представленных в настоящем документе.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ, предусматривающий:

прием по меньшей мере одним процессором вычислительного устройства множества гистологических изображений образцов опухоли от множества пациентов;

выполнение по меньшей мере одним процессором анализа множества гистологических изображений для получения показателя содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли для каждого изображения из множества гистологических изображений;

определение с помощью по меньшей мере одного процессора реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли на основе преобразования полярных координат содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли;

формирование по меньшей мере одним процессором пространства признаков на основе реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли; и

идентификацию по меньшей мере одним процессором линейных границ или линейных отрезков между множеством классов в пространстве признаков на основе реальных оценок воспаления, оценок инфильтрации опухоли и данных о реакции пациента.

2. Способ по п.1, в котором выполнение анализа множества гистологических изображений включает применение искусственной нейронной сети в отношении множества гистологических изображений.

3. Способ по п.1, в котором количество CD8+ Т-клеток отображается посредством графического представления зависимости между процентом стромальных CD8+ Т-клеток и процентом паренхиматозных CD8+ Т-клеток по отношению к общему количеству Т-клеток, присутствующих на каждом из множества гистологических изображений.

4. Способ по п.3, в котором процент стромальных CD8+ Т-клеток включает число CD8+ Т-клеток в строме, деленное на общее количество Т-клеток в строме, и процент паренхиматозных CD8+ Т-клеток включает количество CD8+ Т-клеток в паренхиме, деленное на общее количество Т-клеток в паренхиме.

5. Способ по п.3, дополнительно предусматривающий:

преобразование по меньшей мере одним процессором вычислительного устройства полярных координат графического представления, получая в результате полярную диаграмму; и

использование полярной диаграммы для создания пространства признаков.

6. Способ по п.1, дополнительно предусматривающий:

определение класса для каждого из множества гистологических изображений на основе пространства признаков, при этом множество классов включает классы «воспаленный», «низкий» и «исключенный».

7. Способ по п.1, в котором данные о реакции пациента содержат ретроспективные данные о клиническом ответе, указывающие, реагирует ли каждый пациент из множества пациентов на лечение или терапию.

8. Способ по п.7, в котором идентификация линейных границ или линейных отсечек между множеством классов в пространстве признаков дополнительно предусматривает:

итеративную подгонку реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли в пространстве признаков, и использование данных о реакции пациента для определения линейных границ или линейных отсечек между множеством классов.

9. Способ по п.1, дополнительно предусматривающий:

прием по меньшей мере одним процессором вычислительного устройства дополнительного гистологического изображения, где дополнительное гистологическое изображение соответствует конкретному пациенту;

выполнение дополнительного анализа дополнительного гистологического изображения, и получение дополнительного показателя содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли на дополнительном гистологическом изображении;

определение дополнительной реальной оценки воспаления и дополнительной оценки инфильтрации опухоли на основе преобразования полярных координат дополнительного содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли на дополнительном гистологическом изображении; и

определение класса для дополнительного гистологического изображения путем сопоставления значения дополнительной оценки реального воспаления и значения дополнительной оценки инфильтрации опухоли с использованием множества классов в пространстве признаков.

10. Способ по п.9, в котором классы дополнительного гистологического изображения включают классы «воспаленный», «низкий» и «исключенный».

11. Способ по п.10, в котором дополнительное гистологическое изображение классифицируется как «низкий» класс, если значение дополнительной оценки реального воспаления меньше заданного значения на первой оси графика пространства признаков.

12. Способ по п.10, в котором дополнительное гистологическое изображение классифицируется как «исключенный» класс, если значение дополнительной оценки реального воспаления больше или равно заданному значению на первой оси графика

пространства признаков, и если значение дополнительной оценки инфильтрации опухоли меньше заданного значения на второй оси графика характеристического пространства.

13. Способ по п.10, в котором дополнительное гистологическое изображение классифицируется как «воспаленный» класс, если значение дополнительной оценки реального воспаления больше или равно заданному значению на первой оси графика пространства признаков, и если значение дополнительной оценки инфильтрации опухоли больше заданного значения на второй оси графика характеристического пространства.

14. Система, включающая:

память; и

процессор, соединенный с памятью, причем процессор сконфигурирован для:

получения множества гистологических изображений образцов опухолей от множества пациентов;

выполнения анализа изображений множества гистологических изображений для получения показателя содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли для каждого изображения из множества гистологических изображений;

определения реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли на основе трансформации полярных координат содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли;

создания пространства признаков на основе реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли;

идентифицирования линейных границ или линейных отсечек между множеством классов в пространстве признаков на основе реальных оценок воспаления, оценок инфильтрации опухоли и данных о реакции пациента; и

хранения пространства признаков и данных о линейных границах или линейных отсечках в памяти.

15. Система по п.14, в которой выполнение анализа изображения из множества гистологических изображений включает применение искусственной нейронной сети к множеству гистологических изображений.

16. Система по п.14, в которой количество CD8+ Т-клеток отображается посредством графического представления взаимосвязи между процентным содержанием стромальных CD8+ Т-клеток и процентным содержанием паренхиматозных CD8+ Т-клеток по отношению к общему количеству Т-клеток, присутствующих на каждом изображении из множества гистологических изображений.

17. Система по п.14, в которой процессор дополнительно сконфигурирован для:

получения дополнительного гистологического изображения, где дополнительное гистологическое изображение соответствует конкретному пациенту;

выполнения дополнительного анализа дополнительного гистологического изображения и получения дополнительного показателя количества CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли на дополнительном гистологическом изображении;

определения дополнительной реальной оценки воспаления и дополнительной оценки инфильтрации опухоли на основании преобразования полярных координат дополнительного содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли на дополнительном гистологическом изображении; и

определения класса для дополнительного гистологического изображения путем сопоставления значения дополнительной оценки реального воспаления и значения дополнительной оценки инфильтрации опухоли с использованием множества классов в пространстве признаков.

18. Система по п.17, в которой класс дополнительного гистологического изображения включает классы «воспаленный», «низкий» и «исключенный».

19. Система по п.18, в которой дополнительное гистологическое изображение классифицируется как низкое, если значение дополнительной оценки реального воспаления меньше заданного значения на первой оси графика пространства признаков.

20. Система по п.18, в которой дополнительное гистологическое изображение классифицируется как «исключенный» класс, если значение дополнительной оценки реального воспаления больше или равно заданному значению на первой оси графика пространства признаков, и если значение дополнительной оценки инфильтрации опухоли меньше заранее определенного значения на второй оси графика пространства признаков.

21. Система по п.18, в которой дополнительное гистологическое изображение классифицируется как «воспаленный» класс, если значение дополнительной оценки реального воспаления больше или равно заданному значению на первой оси графика признакового пространства, и если значение дополнительной оценки показателя инфильтрации опухоли превышает заранее определенное значение на второй оси графика пространства признаков.

22. Система по п.14, в которой данные о реакции пациента содержат ретроспективные данные о клиническом ответе, указывающие, реагирует ли каждый пациент из множества пациентов на лечение или терапию.

23. Система по п.22, в которой идентификация линейных границ или линейных отсечек между множеством классификаций в пространстве признаков дополнительно включает:

итеративную подгонку реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли в пространстве признаков, и использование данных о реакции пациента для определения линейных границ или линейных отсечек между множеством классификаций.

24. Машиночитаемый носитель длительного хранения, на котором хранятся инструкции, выполнение которых одним или несколькими процессорами устройства заставляет один или несколько процессоров выполнять операции, включающие:

получение множества гистологических изображений образцов опухоли от множества пациентов;

выполнение анализа изображения множества гистологических изображений для получения показателя содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли на каждом из множества гистологических изображений;

определение с помощью по меньшей мере одного процессора реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли на основе преобразования полярных координат содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли;

создание пространства признаков на основе реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли; и

идентификацию линейных границ или линейных отсечек между множеством классификаций в пространстве признаков на основе реальных оценок воспаления, оценок инфильтрации опухоли и данных о реакции пациента.

25. Машиночитаемый носитель длительного хранения по п.24, в котором выполнение анализа изображения множества гистологических изображений включает применение искусственной нейронной сети к множеству гистологических изображений.

26. Машиночитаемый носитель длительного хранения по п.24, в котором данные о реакции пациента содержат ретроспективные данные о клиническом ответе, указывающие, реагирует ли каждый пациент из множества пациентов на лечение или терапию.

27. Машиночитаемый носитель длительного хранения по п.26, в котором идентификация линейных границ или линейных отсечек между множеством классов в пространстве признаков дополнительно включает:

итеративную подгонку реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли в пространстве признаков и использование данных о реакции пациента для определения линейных границ или линейных отсечек между множеством классов.

28. Машиночитаемый носитель длительного хранения по п.24, в котором содержание CD8+ Т-клеток отображается посредством графического представления соотношения между процентным содержанием стромальных CD8+ Т-клеток и

процентным содержанием паренхимальных CD8+ Т-клеток относительно общего количества Т-клеток, присутствующих в каждом из множества гистологических изображений.

29. Машиночитаемый носитель длительного хранения по п.24, где операции дополнительно включают:

получение дополнительного гистологического изображения, где дополнительное гистологическое изображение соответствует конкретному пациенту;

выполнение дополнительного анализа дополнительного гистологического изображения и получение дополнительного показателя содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли на дополнительном гистологическом изображении;

определение дополнительной реальной оценки воспаления и дополнительной оценки инфильтрации опухоли на основе преобразования полярных координат дополнительного содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли на дополнительном гистологическом изображении; и

определение класса для дополнительного гистологического изображения путем сопоставления значения дополнительной оценки реального воспаления и значения дополнительной оценки инфильтрации опухоли с использованием множества классов в пространстве признаков.

30. Машиночитаемый носитель длительного хранения по п.29, в котором класс дополнительного гистологического изображения включает классы «воспаленный», «низкий» и «исключенный».

31. Машиночитаемый носитель длительного хранения по п.30, в котором дополнительное гистологическое изображение относится к классу «низкий», если значение дополнительной оценки реального воспаления меньше заданного значения на первой оси графика пространства признаков.

32. Машиночитаемый носитель длительного хранения по п.30, в котором дополнительное гистологическое изображение относится к классу «исключенный», если значение дополнительной оценки реального воспаления больше или равно заранее определенному значению на первой оси графика пространства признаков, и если значение дополнительной оценки инфильтрации опухоли меньше заданного значения на второй оси графика пространства признаков.

33. Машиночитаемый носитель длительного хранения по п.30, в котором дополнительное гистологическое изображение относится к классу «воспаленный», если значение дополнительной оценки реального воспаления больше или равно заранее определенному значению на первой оси графика пространства признаков, и если значение

дополнительной оценки инфильтрации опухоли превышает заданное значение на второй оси графика пространства признаков.

34. Способ, предусматривающий:

прием по меньшей мере одним процессором вычислительного устройства множества гистологических изображений образцов опухолей от множества пациентов;

выполнение по меньшей мере одним процессором анализа множества гистологических изображений для получения информации, касающейся биомаркера в каждом из множестве гистологических изображений;

определение с помощью по меньшей мере одного процессора реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли на основе преобразования полярных координат содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли;

формирование по меньшей мере одним процессором пространства признаков на основе реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли; и

идентификацию по меньшей мере одним процессором линейных границ или линейных отсечек между множеством классов в пространстве признаков на основе реальных оценок воспаления, оценок инфильтрации опухоли и данных о реакции пациента.

35. Способ, предусматривающий:

прием по меньшей мере одним процессором вычислительного устройства информации, содержащей параметр в отношении стромальных CD8+ Т-клеток и параметр в отношении паренхиматозных CD8+ Т-клеток для каждого из множества классов гистологических изображений;

получение по меньшей мере одним процессором показателя содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли для каждого из множества гистологических изображений;

определение с помощью по меньшей мере одного процессора реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли на основе преобразования полярных координат содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли;

формирование по меньшей мере одним процессором пространства признаков на основе реальных оценок воспаления и оценок инфильтрации опухоли; и

идентификацию по меньшей мере одним процессором, линейных границ или линейных отсечек между множеством классов в пространстве признаков на основе реальных оценок воспаления, оценок инфильтрации опухоли и данных о реакции пациента.

36. Способ по п.35, дополнительно предусматривающий:

прием по меньшей мере одним процессором информации, содержащей параметр в отношении стромальных CD8+ Т-клеток и параметр в отношении паренхиматозных CD8+ Т-клеток для дополнительного гистологического изображения, где дополнительное гистологическое изображение соответствует конкретному пациенту;

получение с помощью по меньшей мере одного процессора показателя содержания CD8+ Т-клеток в паренхиме и строме опухоли для нового гистологического изображения;
и

идентификацию по меньшей мере одним процессором класса нового гистологического изображения путем сравнения содержания CD8+ Т-клеток для нового гистологического изображения с границами в пространстве признаков.

37. Способ по любому из пп. 9 и 36, дополнительно предусматривающий:

определение статуса заболевания конкретного пациента на основе класса нового гистологического изображения.

38. Способ по любому из пп. 9 и 36, дополнительно предусматривающий:

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

39. Способ по любому из пп. 9 и 36, дополнительно предусматривающий:

определение реакции конкретного пациента на данное лечение на основе класса нового гистологического изображения.

40. Способ по любому из пп. 9 и 36, дополнительно предусматривающий:

предоставление рекомендаций в отношении конкретного лечения для конкретного пациента на основе класса нового гистологического изображения.

41. Способ по любому из пп. 1-8, 34 и 35, дополнительно предусматривающий:

определение статуса заболевания конкретного пациента на основе класса нового гистологического изображения.

42. Способ по любому из пп. 1-8, 34 и 35, дополнительно предусматривающий:

определение вероятности реакции конкретного пациента на данное лечение на основе класса нового гистологического изображения.

43. Способ по любому из пп. 1-8, 34 и 35, дополнительно предусматривающий:

определение реакции конкретного пациента на данное лечение на основе класса нового гистологического изображения.

44. Способ по любому из пп. 1-8, 34 и 35, дополнительно предусматривающий:

предоставление рекомендаций в отношении определенного лечения для конкретного пациента на основе класса нового гистологического изображения.

45. Система по п. 17, в которой процессор дополнительно сконфигурирован для:

определения статуса заболевания конкретного пациента на основе класса нового гистологического изображения.

46. Система по любому из пп. 14-16, в которой процессор дополнительно сконфигурирован для:

определения статуса заболевания конкретного пациента на основе класса нового гистологического изображения.

47. Система по п.17, в которой процессор дополнительно сконфигурирован для:

определения вероятности реакции конкретного пациента на данное лечение на основе класса нового гистологического изображения.

48. Система по любому из пп. 14-16, в которой процессор дополнительно сконфигурирован для:

определения вероятности реакции конкретного пациента на данное лечение на основе класса нового гистологического изображения.

49. Система по п.17, в которой процессор дополнительно сконфигурирован для:

определения реакции конкретного пациента на данное лечение на основе класса нового гистологического изображения.

50. Система по любому из пп. 14-16, в которой процессор дополнительно сконфигурирован для:

определения реакции конкретного пациента на данное лечение на основе класса нового гистологического изображения.

51. Система по п.17, в которой процессор дополнительно сконфигурирован для:

предоставление рекомендаций в отношении конкретного лечение для конкретного пациента на основе класса нового гистологического изображения.

52. Система по любому из пп. 14-16, в которой процессор дополнительно сконфигурирован для:

предоставления рекомендаций в отношении конкретного лечения для конкретного пациента на основе класса нового гистологического изображения.

53. Машиночитаемый носитель длительного хранения по п.29, операции в котором дополнительно включают:

определение статуса заболевания конкретного пациента на основе класса дополнительного гистологического изображения.

54. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп. 25-28, где операции дополнительно включают:

определение статуса заболевания конкретного пациента на основе класса нового гистологического изображения.

55. Машиночитаемый носитель длительного хранения по п.29, где операции дополнительно включают:

определение вероятности ответа конкретного пациента на данное лечение на основе класса дополнительного гистологического изображения.

56. Машиночитаемый носитель длительного хранения по любому из пп. 25-28, где операции дополнительно включают:

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

57. Машиночитаемый носитель длительного хранения по п.29, где операции дополнительно включают:

определение реакции конкретного пациента на данное лечение на основе класса дополнительного гистологического изображения.

58. Машиночитаемый носитель длительного хранения по любому из пп. 25-28, где операции дополнительно включают:

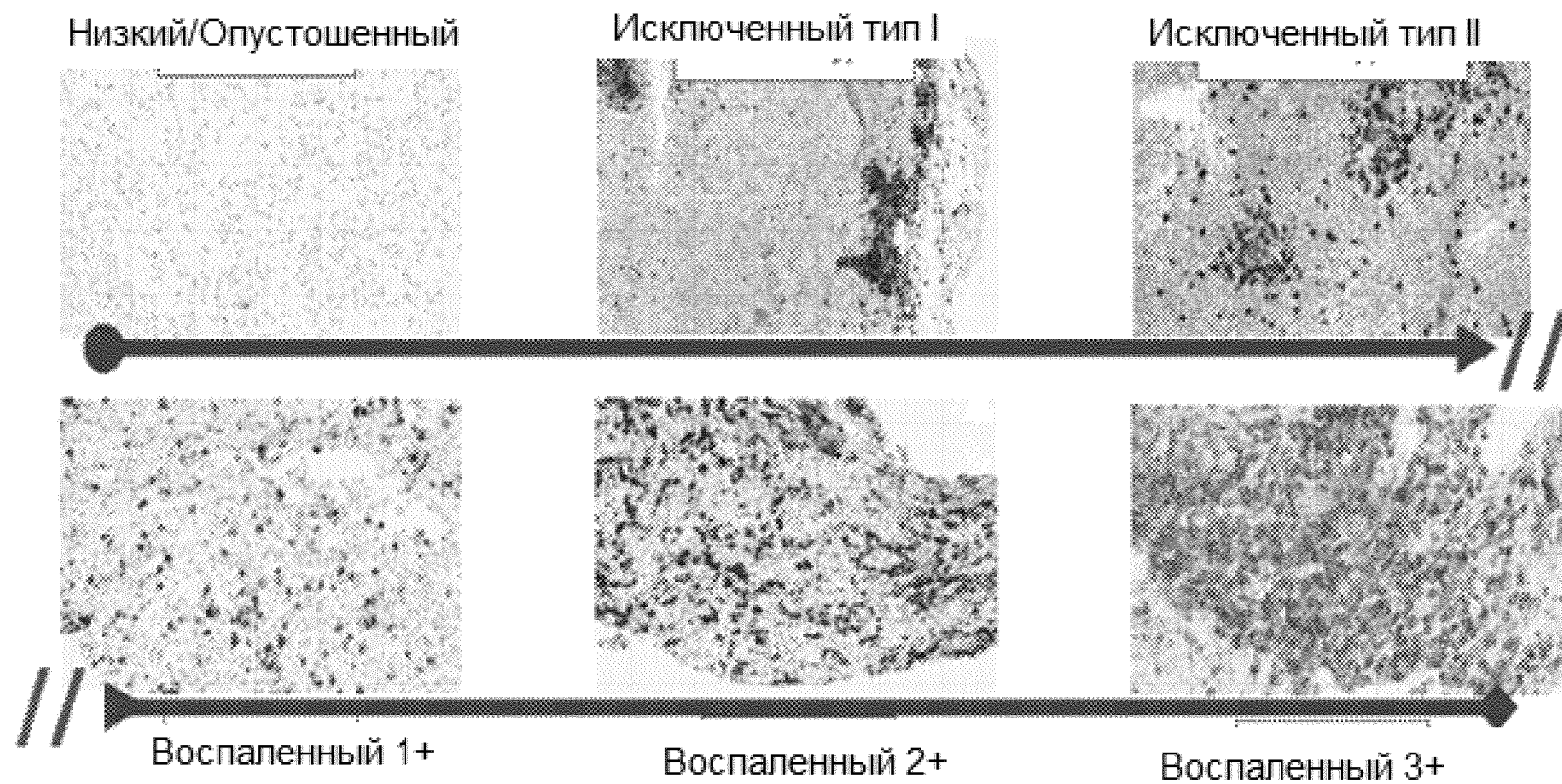
определение реакции конкретного пациента на данное лечение на основе класса нового гистологического изображения.

59. Машиночитаемый носитель длительного хранения по п.29, где операции дополнительно включают:

предоставление рекомендаций в отношении конкретного лечения для конкретного пациента на основе класса дополнительного гистологического изображения.

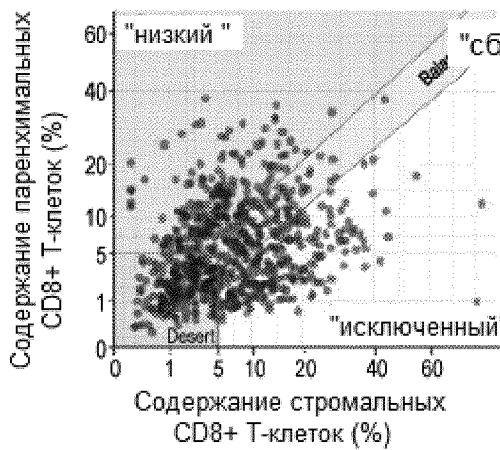
60. Машиночитаемый носитель длительного хранения по любому из пп. 25-28, где операции дополнительно включают:

предоставление рекомендаций в отношении конкретного лечения для конкретного пациента на основе класса нового гистологического изображения.



Фигура 1

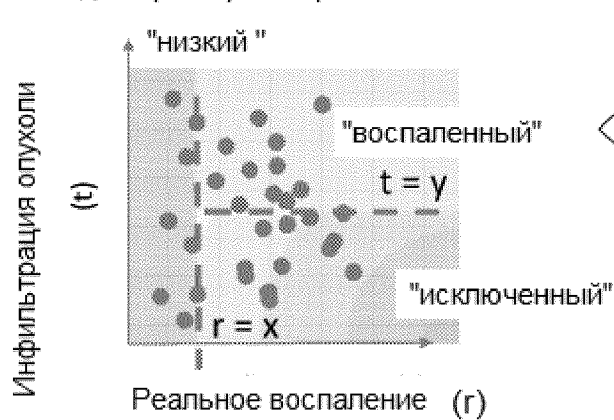
Вывод анализа изображения



Преобразование в полярные координаты



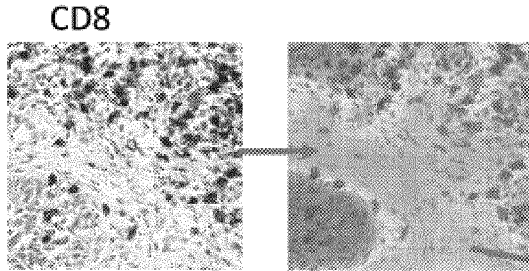
Модель реакции пациента



Фигура 2

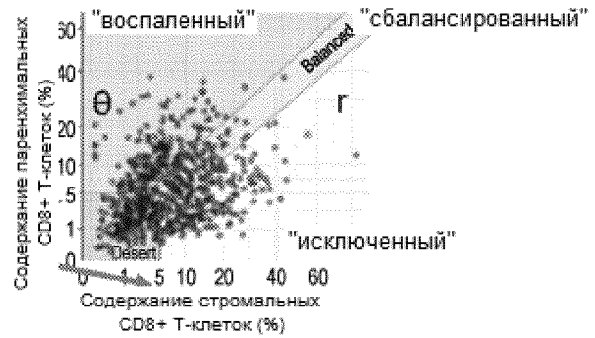
(1) Анализ изображения

Анализ изображений для идентификации CD8-положительных клеток и сегментации паренхиматозных и стромальных компарментов



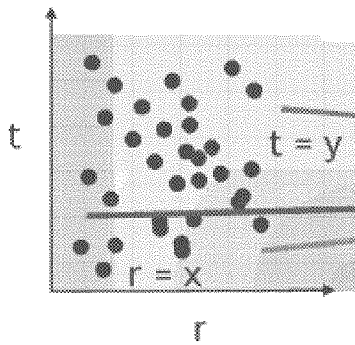
(2) Извлечение признаков

Математическое преобразование объектов, полученных из анализа изображений, в пространство объектов в полярных координатах



(3) Модель реакции пациента

Оптимизация линейных границ для карты признаков на основе ретроспективных данных клинического ответа



Иммуно-опустошенный
Т-клетки в TME отсутствуют

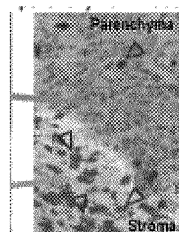


Паренхима: мало CD8+ Т-клеток
Строма: мало CD8+ Т-клеток

(4) Прогнозирование

Классификация изображения по классам паттерна «низкий», «исключенный» или «воспаленный».

Иммуно-исключенный
Накопленные Т-клетки без эффективной инфильтрации паренхимы опухоли



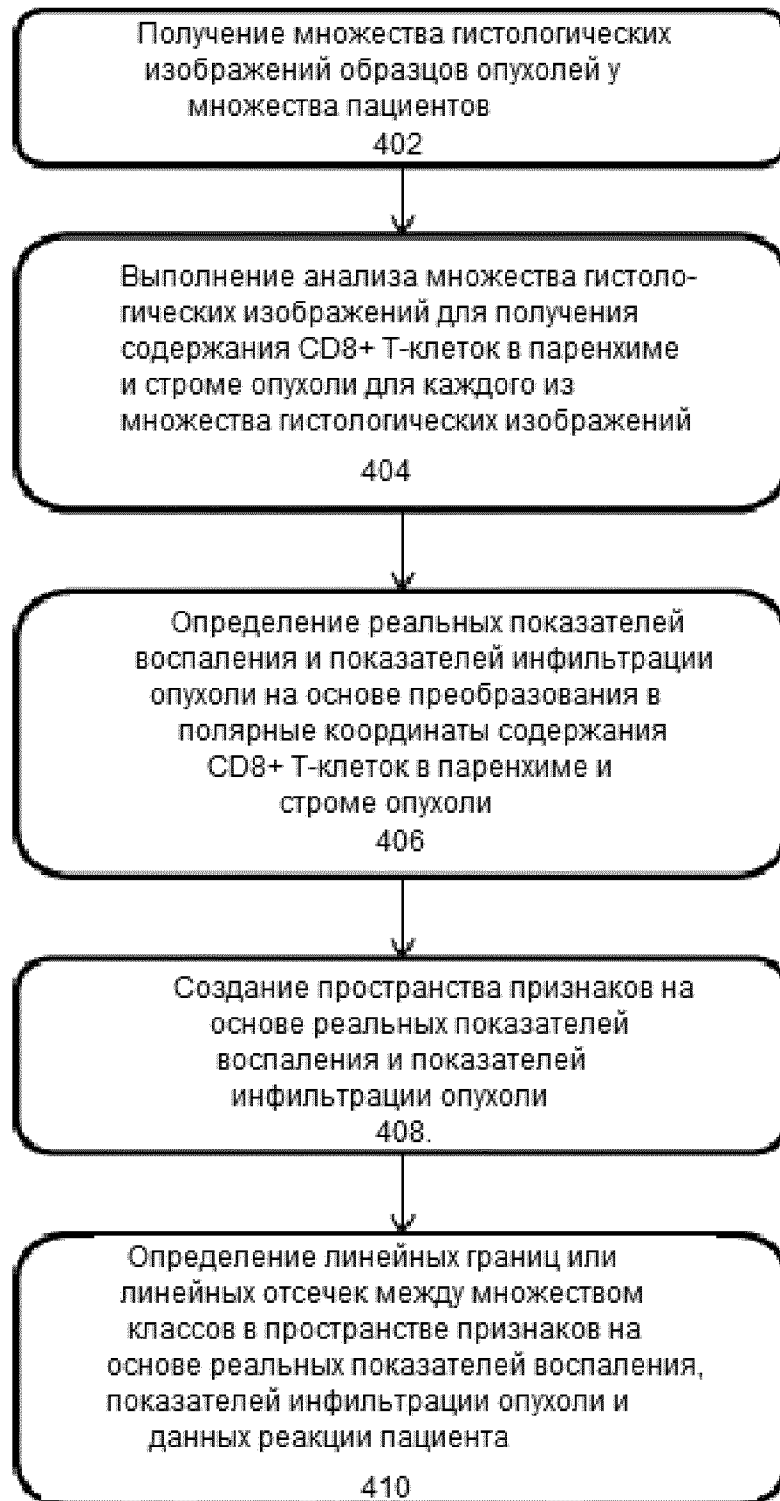
Паренхима: мало CD8+ Т-клеток
Строма: много CD8+ Т-клеток

Иммуно-воспаленный
Инфильтрованные Т-клетки в паренхиме опухоли

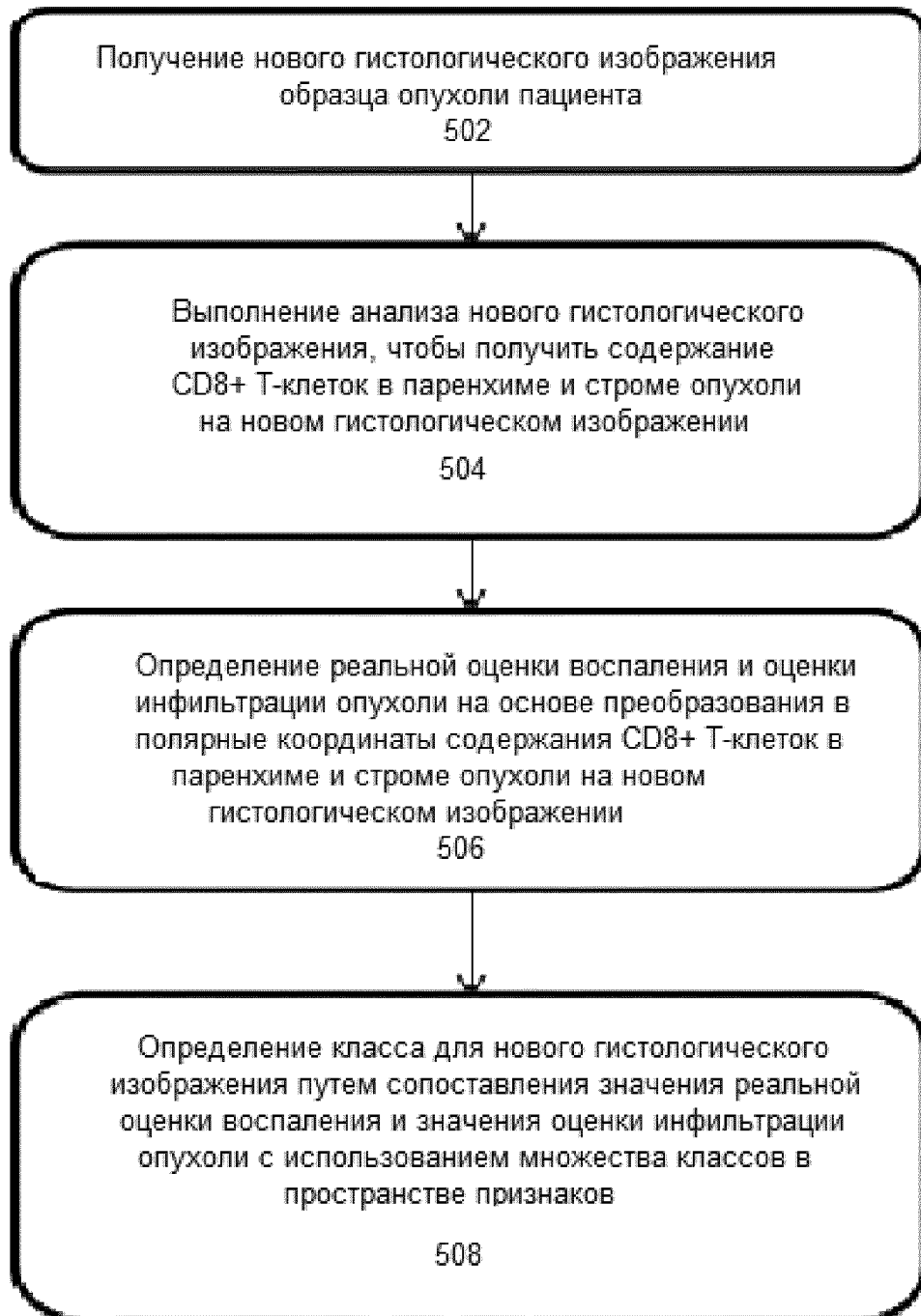


Паренхима: много CD8+ Т-клеток
Строма: мало CD8+ Т-клеток

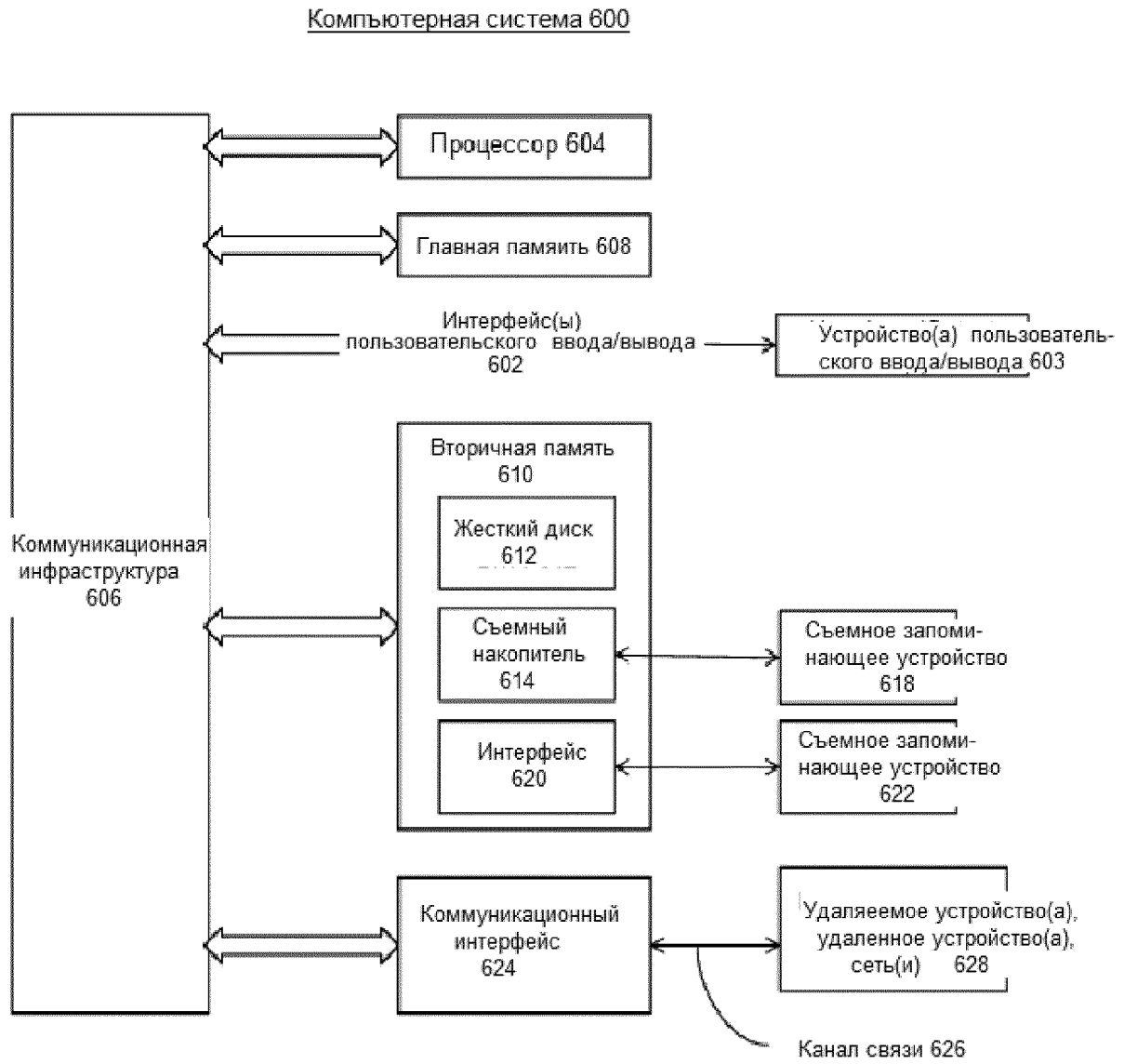
Фигура 3



Фигура 4



Фигура 5



Фигура 6