

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **048045**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.10.22

(51) Int. Cl. **G06T 7/00** (2017.01)

(21) Номер заявки
202391607

(22) Дата подачи заявки
2021.11.30

(54) **МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАКОВОГО ПОРАЖЕНИЯ
ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ**

(31) **63/120,102**

(32) **2020.12.01**

(33) **US**

(43) **2023.08.21**

(86) **PCT/IB2021/061125**

(87) **WO 2022/118190 2022.06.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ДЖОНСОН ЭНД ДЖОНСОН
ЭНТЕРПРАЙЗ ИННОВЕЙШН ИНК.
(US)**

(56) **US-A1-2019254611**

WANG XIANG ET AL.: "Can peritumoral radiomics increase the efficiency of the prediction for lymph node metastasis in clinical stage T1 lung adenocarcinoma on CT?", EUROPEAN RADIOLOGY, SPRINGER BERLIN HEIDELBERG, BERLIN/HEIDELBERG, vol. 29, no. 11, 18 March 2019 (2019-03-18), pages 6049-6058, XP036906601, ISSN: 0938-7994, DOI:10.1007/S00330-019-06084-0 [retrieved on 2019-03-18] abstract, page 6052-6053

(72) Изобретатель:
**Уошко, мл., Джордж, Эстепар Рауль
Сан Хосе, Кинзи Чарльз Мэттью,
Стивенсон Кристофер Скотт (US)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) В изобретении описаны способы определения риска метастатического рака на уровне субъекта, включающие обучение и/или развертывание моделей для определения: 1) риска поражения отдельных лимфатических узлов на уровне лимфатических узлов и/или 2) риска поражения лимфатических узлов на уровне субъекта. Таким образом, посредством способов можно определить пациентов, которые подвержены высокому или низкому риску наличия заболевания с поражением лимфатических узлов, и необязательно возможно управляемое вмешательство для пациентов с раком, например, посредством лечения.

B1

048045

048045

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает преимущество и приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/120,102, поданной 01 декабря 2020 г., описание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки для всех целей.

Предпосылки создания изобретения

Клиническим стандартом для обследования лиц, подверженных риску рака легких, стала визуализация грудной клетки методом компьютерной томографии (КТ). Эти меры сфокусированы на обнаружении узелков в легких, которые могут указывать на заболевание на самых ранних и наиболее излечимых стадиях. Обнаружение такого узелка в легких служит основанием для запуска более обширной клинической оценки, чтобы определить, является ли он раковым, и в случае положительного ответа - распространялся ли он на другие структуры в грудной клетке или даже удаленных участках тела. Таким образом можно определить стадию рака легких, которая в свою очередь определяет план терапевтического вмешательства.

Одним из аспектов определения стадии рака легких является определение его наличия или отсутствия в лимфатических узлах грудной клетки (статуса узлов). Современная стандартная терапия включает в себя ступенчатый подход, в рамках которого сначала определяют, является ли узелок доброкачественным или злокачественным, а впоследствии проводят дополнительное обследование, такое как сканирование методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), а также хирургический, эндоскопический или бронхоскопический отбор образцов лимфатических узлов. Процедуры отбора образцов ткани увеличивают риск, стоимость и время обследования. Для уменьшения этих рисков и сокращения времени между диагностикой и лечением необходимы новые неинвазивные способы. Как более подробно описано в настоящем документе, методики на основе машинного обучения и глубокого обучения, применяемые к исходному КТ-сканированию грудной клетки, используемому для скрининга на рак легких, могут удовлетворить эти потребности.

Обнаружение, определение стадии и планирование лечения рака легких представляет собой многоэтапный процесс, который может занимать недели или месяцы. Помимо риска и затрат на такое клиническое обследование дополнительное время, необходимое для этого процесса, приводит к значительной тревоге у пациента и увеличению вероятности возникновения интервальных метастазов. Фактически более длительные промежутки времени от диагностики до лечения ассоциируются с худшей общей выживаемостью. Примером подхода для устранения этих проблем является подход, который позволяет почти одновременно осуществлять диагностику рака, определение стадии и, в случае бронхоскопических подходов к терапии, лечение.

Изложение сущности изобретения

Варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, основаны на анализе КТ-снимков грудной клетки, используемых для скрининга на рак легких в популяциях с высоким риском. В некоторых аспектах определяют пациентов с высоким риском рака, который метастазировал в по меньшей мере один лимфатический узел (ЛУ) в грудной клетке и, следовательно, требует дополнительных обследований, таких как ПЭТ-сканирование и биопсия лимфатических узлов. Это позволяет поставщикам медицинских услуг приоритизировать обследование в пользу тех, кто наиболее в этом нуждается. И наоборот, пациенты с подозрением на рак легких, которые подвержены низкому риску наличия метастазов в лимфатические узлы, могут перейти непосредственно к немедленной терапии, такой как хирургическая резекция или комбинированная бронхоскопическая диагностика и лечение. Это позволит сократить время между диагностикой заболевания и терапией. В частности, варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, способствуют определению пациентов, которые подвержены высокому или низкому риску наличия заболевания с поражением лимфатических узлов, чтобы клинические специалисты таким образом могли либо приоритизировать дополнительное обследование у субъектов с высоким риском, либо направлять пациентов с раком легких с низким метастатическим риском напрямую на подтверждающую бронхоскопическую биопсию, за которой непосредственно следует осуществляемая бронхоскопическим путем терапия.

В настоящем документе описан способ определения риска метастатического рака у субъекта на уровне субъекта, при этом способ включает этапы, на которых получают одно или более изображений, захваченных у субъекта, содержащих множество лимфатических узлов субъекта; и прогнозируют риск метастатического рака на уровне субъекта посредством применения модели риска к извлеченным признакам полученного одного или более изображений, причем модель риска обучена прогнозированию рисков метастатического рака на уровне лимфатических узлов (ЛУ) для лимфатических узлов на изображениях, при этом модель риска обучают с использованием по меньшей мере меток, полученных из импутированных рисков метастатического рака на уровне ЛУ для набора лимфатических узлов референсного индивида, причем импутированные риски на уровне ЛУ для набора лимфатических узлов определяют с использованием по меньшей мере модели импутации, которая дифференцирует раковые и нераковые лимфатические узлы на обучающих изображениях. В различных вариантах осуществления прогнозирование риска метастатического рака на уровне субъекта дополнительно включает: выбор одного или более из множества лимфатических узлов на основе их риска метастатического рака на уровне ЛУ,

спрогнозированного посредством модели риска; и определение риска метастатического рака на уровне субъекта с использованием риска метастатического рака на уровне ЛУ, спрогнозированного для одного или более лимфатических узлов. В различных вариантах осуществления выбор одного или более из множества лимфатических узлов включает определение лимфатического узла с наивысшей вероятностью риска на уровне ЛУ, и при этом определение риска метастатического рака на уровне субъекта включает назначение наивысшей вероятности риска на уровне ЛУ в качестве риска метастатического рака на уровне субъекта. В различных вариантах осуществления модель риска прогнозирует риски метастатического рака на уровне ЛУ с большим диапазоном вероятностей, чем импутированные риски на уровне ЛУ, спрогнозированные моделью импутации. В различных вариантах осуществления набор лимфатических узлов референсного индивида выбирают посредством: определения медианного значения риска; и сравнения импутированных рисков на уровне ЛУ для лимфатических узлов референсного индивида с медианным значением риска. В различных вариантах осуществления набор лимфатических узлов референсного индивида дополнительно выбирают посредством: включения одного или более лимфатических узлов с рисками на уровне ЛУ, превышающими медианное значение риска в наборе лимфатических узлов. В различных вариантах осуществления один или более лимфатических узлов с рисками на уровне ЛУ ниже, чем медианное значение риска в наборе лимфатических узлов, исключены из набора лимфатических узлов.

В различных вариантах осуществления медианное значение риска представляет собой медианный внутрисубъектный риск на уровне ЛУ у референсного индивида. В различных вариантах осуществления одно или более изображений представляет собой изображение компьютерной томографии (КТ). В различных вариантах осуществления одно или более изображений получены из КТ-снимка грудной клетки. В различных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают определение стадии рака в соответствии со спрогнозированным риском метастатического рака на уровне субъекта. В различных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают выбор диагностики или лечения для субъекта в соответствии со спрогнозированным риском метастатического рака на уровне субъекта. В различных вариантах осуществления выбор диагностики или лечения для субъекта включает выбор либо хирургической резекции опухоли, либо комбинированной бронхоскопической или эндоскопической диагностики и лечения, когда спрогнозированный риск метастатического рака на уровне субъекта ниже порогового значения риска. В различных вариантах осуществления выбор диагностики или лечения для субъекта включает выбор дополнительного диагностического обследования посредством одного или обоих из выполнения ПЭТ или ПЭТ-КТ-снимка или выполнения биопсии лимфатических узлов, когда спрогнозированный риск метастатического рака на уровне субъекта выше порогового значения риска. В различных вариантах осуществления модель импутации обучают с использованием обучающих изображений, полученных из КТ-снимков грудной клетки. В различных вариантах осуществления обучающие изображения, полученные из КТ-снимков грудной клетки, содержат один или более лимфатических узлов. В различных вариантах осуществления модель импутации обучают с использованием обучающих изображений из Национального исследования по скринингу на рак легких (NLST). В различных вариантах осуществления модель импутации обучают с использованием обучающих изображений из пользовательского набора данных. В различных вариантах осуществления модель импутации обучают посредством генерирования двух или более радиомных панелей по меньшей мере из одного из обучающих изображений. В различных вариантах осуществления две или более радиомных панелей включают преобразование обучающего изображения путем вычисления лапласиана над гауссианом и вейвлет-преобразование обучающего изображения. В различных вариантах осуществления модель импутации дополнительно обучают посредством извлечения признаков из каждой из двух или более радиомных панелей; и обучения модели импутации с использованием по меньшей мере извлеченных признаков. В различных вариантах осуществления модель импутации дополнительно обучают посредством: определения представляющей интерес области (ROI) в радиомных панелях, причем определенная представляющая интерес область содержит лимфатический узел; извлечения признаков из ROI в радиомных панелях; и обучения модели импутации с использованием по меньшей мере извлеченных признаков. В различных вариантах осуществления извлеченные признаки включают в себя одну или более категорий признаков для признаков первого порядка, признаков формы, признаков матрицы 1 смежности уровней серого (GLCM), признаков матрицы длин серий уровней серого (GLRLM), признаков матрицы размерных зон уровней серого (GLSZM) и признаков матрицы разности расположенных рядом тонов серого (NGTDM).

В различных вариантах осуществления модель импутации дополнительно обучают с использованием референсных эталонных значений, указывающих на наличие или отсутствие метастазов на обучающих изображениях. В различных вариантах осуществления референсные эталонные значения получают из значений ковариат узловой стадии, указывающих на стадию рака, причем стадия 0 или 1 рака указывает на отсутствие метастазов, и при этом стадия 2 или 3 рака указывает на наличие метастазов. В различных вариантах осуществления референсные эталонные значения указывают, являются ли отдельные лимфатические узлы раковыми или нераковыми. В различных вариантах осуществления референсные эталонные значения, указывающие, являются ли отдельные лимфатические узлы раковыми или нерако-

выми, получают посредством обратных вычислений из значений ковариат узловых стадии на основе характеристик опухоли или лимфатических узлов.

В различных вариантах осуществления модель импутации представляет собой классификатор на основе алгоритма случайного леса или классификатор на основе оператора наименьшей абсолютной усадки и выбора (LASSO). В различных вариантах осуществления модель риска представляет собой классификатор на основе алгоритма случайного леса или классификатор на основе LASSO. В различных вариантах осуществления модель риска обучают с использованием методов контролируемого обучения. В различных вариантах осуществления множество лимфатических узлов содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 лимфатический узел. В различных вариантах осуществления множество лимфатических узлов содержит от 8 до 20 лимфатических узлов, от 10 до 19 лимфатических узлов, от 12 до 18 лимфатических узлов или от 14 до 16 лимфатических узлов. В различных вариантах осуществления метастатический рак представляет собой метастатический рак легких. В различных вариантах осуществления модель риска показывает производительность с по меньшей мере площадью под кривой (AUC) = 78%, чувствительностью = 82% или специфичностью = 60%. Кроме того, в настоящем документе описан способ обучения модели риска по любому из пп.1-35, при этом способ включает этапы, на которых: применяют модель импутации для генерирования импутированных рисков на уровне ЛУ для множества лимфатических узлов на обучающих изображениях; выбирают набор лимфатических узлов, причем лимфатические узлы в наборе имеют риски на уровне ЛУ, которые превышают медианное значение риска; используют риски на уровне ЛУ для лимфатических узлов в наборе лимфатических узлов в качестве референсных эталонов для обучения модели риска, причем модель риска способна прогнозировать риски на уровне ЛУ с большим диапазоном вероятностей, чем импутированные риски на уровне ЛУ, спрогнозированные моделью импутации. В различных вариантах осуществления модель риска дополнительно обучают посредством извлечения признаков из одной или более радиомных панелей; и обучения модели риска с использованием по меньшей мере извлеченных признаков. В различных вариантах осуществления извлечение признаков из двух или более радиомных панелей включает: определение представляющей интерес области (ROI) в одной или более радиомных панелях, причем определенная представляющая интерес область содержит лимфатический узел; извлечение признаков из ROI в одной или более радиомных панелях. В различных вариантах осуществления извлеченные признаки включают в себя одну или более категорий признаков для признаков первого порядка, признаков формы, признаков матрицы 1 смежности уровней серого (GLCM), признаков матрицы длин серий уровней серого (GLRLM), признаков матрицы размерных зон уровней серого (GLSZM) и признаков матрицы разности расположенных рядом тонов серого (NGTDM). Кроме того, в настоящем документе описана система для выполнения описанных выше способов. В различных вариантах осуществления система для определения риска метастатического рака у субъекта на уровне субъекта включает: устройство визуализации, выполненное с возможностью захвата одного или более изображений субъекта; и компьютерное устройство, выполненное с возможностью осуществления этапов: получения одного или более изображений, захваченных у субъекта, содержащих множество лимфатических узлов субъекта; и прогнозирования риска метастатического рака на уровне субъекта посредством применения модели риска к извлеченным признакам полученного одного или более изображений, причем модель риска обучена прогнозированию рисков метастатического рака на уровне лимфатических узлов (ЛУ) для лимфатических узлов на изображениях, при этом модель риска обучают с использованием по меньшей мере меток, полученных из импутированных рисков метастатического рака на уровне ЛУ для набора лимфатических узлов референсного индивида, причем импутированные риски на уровне ЛУ для набора лимфатических узлов определяют с использованием по меньшей мере модели импутации, которая дифференцирует раковые и нераковые лимфатические узлы на обучающих изображениях.

Кроме того, в настоящем документе описаны энергонезависимые машиночитаемые носители для выполнения описанного выше способа. В различных вариантах осуществления энергонезависимый машиночитаемый носитель содержит инструкции, которые при выполнении процессором приводят к тому, что процессор: получает одно или более изображений, захваченных у субъекта, содержащих множество лимфатических узлов субъекта; и прогнозирует риск метастатического рака на уровне субъекта посредством применения модели риска к извлеченным признакам полученного одного или более изображений, причем модель риска обучена прогнозированию рисков метастатического рака на уровне лимфатических узлов (ЛУ) для лимфатических узлов на изображениях, при этом модель риска обучают с использованием по меньшей мере меток, полученных из импутированных рисков метастатического рака на уровне ЛУ для набора лимфатических узлов референсного индивида, причем импутированные риски на уровне ЛУ для набора лимфатических узлов определяют с использованием по меньшей мере модели импутации, которая дифференцирует раковые и нераковые лимфатические узлы на обучающих изображениях.

Краткое описание графических материалов

Эти и другие признаки, аспекты и преимущества настоящего изобретения станут более понятными со ссылкой на следующее описание и прилагаемые графические материалы.

На фиг. 1А показан обзор системной среды для определения стадии рака посредством определения риска метастатического рака у субъекта на уровне субъекта в соответствии с вариантом осуществления.

На фиг. 1Б показана блок-схема системы определения стадии рака в соответствии с вариантом осуществления.

На фиг. 2А показан пример карты лимфатических узлов, определяющей участки лимфатических узлов, в соответствии с вариантом осуществления.

На фиг. 2Б показан пример аннотации лимфатических узлов в соответствии с вариантом осуществления.

На фиг. 3А показан пример варианта реализации модели импутации и модели риска в соответствии с вариантом осуществления.

На фиг. 3Б более подробно показан вариант реализации модели риска в соответствии с вариантом осуществления.

На фиг. 4 проиллюстрирован пример компьютера для осуществления элементов, показанных на фиг. 1А, 1Б, 2А, 2Б, 3А и 3Б.

На фиг. 5А-5Т показаны примеры тепловых карт корреляции различных радиомных признаков лимфатических узлов.

На фиг. 6 показана производительность модели импутации на уровне лимфатических узлов.

На фиг. 7А и 7Б показана производительность на уровне субъекта с использованием наивысшей оценки вероятности, спрогнозированной классификатором на уровне ЛУ.

На фиг. 8 показана производительность модель импутации на уровне лимфатических узлов при двухэтапном бутстрэп-методе.

На фиг. 9А и 9Б показана производительность на уровне субъекта с использованием бутстрэп-метода.

Следует отметить, что по возможности на чертежах могут использоваться одинаковые или схожие идентификационные номера, которые могут обозначать одинаковые или схожие функциональные элементы. Например, буква после идентификационного номера, например "субъект 315А", указывает, что текст относится непосредственно к элементу, имеющему этот конкретный идентификационный номер. Идентификационный номер в тексте без последующей буквы, например "субъект 315", относится к любому или всем элементам на фигурах, имеющим этот идентификационный номер (например, "субъект 315" в тексте относится к идентификационным номерам "субъекта 315А", "субъекта 315В", "субъекта 315С" и "субъекта 315D" на фигурах).

Подробное описание

I. Определения.

Термины, используемые в формуле изобретения и описании, определены нижеуказанным образом, если не указано иное.

Термин "субъект" охватывает клетку, ткань или организм, человека или не человека, *in vivo*, *ex vivo* или *in vitro*, мужского или женского пола. Термин "млекопитающее" охватывает как людей, так и не людей, и он включает в себя, без ограничений, людей, не являющихся людьми приматов, собачьих, кошачьих, мышинных, бычьих, лошадиных и свинообразных.

Термин "образец" в контексте "тестируемого образца" может включать в себя одну клетку, или множество клеток, или фрагменты клеток, или аликвоту жидкости организма, например образец крови, взятый у субъекта с помощью средств, включающих в себя венепункцию, экскрецию, эякуляцию, массаж, биопсию, отобранный шприцем аспират, образец лаважной жидкости, соскоб, хирургический разрез, или вмешательство, или другие средства, известные в данной области. Примеры аликвоты жидкости организма включают в себя амниотическую жидкость, внутриглазную жидкость, желчь, лимфу, грудное молоко, интерстициальную жидкость, кровь, плазму крови, серу (ушную серу), Куперову жидкость (предэякуляционную жидкость), хилус, химус, женский эякулят, менструальную кровь, слизь, слюну, мочу, рвоту, слезы, вагинальную смазку, пот, сыворотку, семенную жидкость, секрет слюнных желез, гной, плевральную жидкость, спинномозговую жидкость, синовиальную жидкость, внутриклеточную жидкость и жидкость стекловидного тела. Термин "референтный индивид" относится к субъекту с известной стадией рака. Например, референтные индивиды могут включать в себя здоровых субъектов (например, контрольных индивидов). В качестве другого примера референтные индивиды могут включать в себя индивидов, у которых ранее был диагностирован рак и определена стадия заболевания. В качестве другого примера референтные индивиды включают в себя индивидов с ранее диагностированным раком, который метастазировал в лимфатические узлы, например, раком стадии IV. Термин "получение одного или более изображений" охватывает получение одного или более изображений, захваченных у субъекта, или получение одного или более изображений, захваченных у образца, полученного от субъекта. Получение одного или более изображений может охватывать выполнение этапов захвата одного или более изображений у субъекта или образца, полученного от субъекта. Фраза может также охватывать получение одного или более изображений, например от третьей стороны, которая выполнила этапы захвата одного или более изображений у субъекта или образца, полученного от субъекта. Одно или более изображений могут быть получены специалистом в данной области посредством различных известных способов, включая изображения, сохраненные в памяти для хранения данных. Термины "поражение лимфатических узлов", "метастазы в лимфатические узлы" или "рак лимфатического узла" относятся к наличию

или отсутствию метастазировавшего рака в одном или более лимфатических узлах субъекта. Термины "риск метастазирования в лимфатические узлы", "риск на уровне лимфатических узлов" и "риск на уровне ЛУ" используются взаимозаменяемо и по существу относятся к риску метастатического рака в определенном лимфатическом узле.

Фраза "риск метастатического рака на уровне субъекта" или "риск метастатического рака на уровне пациента" используются взаимозаменяемо и относятся к вероятности появления метастаз у субъекта с раком. В различных вариантах осуществления рак у субъекта представляет собой рак легких, который метастазировал в один или более лимфатических узлов субъекта. Термин "стадия рака" относится к стадии рака у субъекта. Стадия рака может относиться к системе определения стадии "опухоль, узлы, метастазы" (TNM), которая включает в себя стадии 0-4. Кроме того, стадия рака может относиться к узловым стадиям 0-3 рака. Узловая стадия 0 рака указывает на отсутствие поражения лимфатических узлов, узловая стадия 1 рака указывает на поражение прикорневых лимфатических узлов, а узловые стадии 2 или 3 указывают на поражение медиастинальных лимфатических узлов.

Необходимо отметить, что в описании использование форм единственного числа включает в себя объекты во множественном числе, если из контекста явно не следует иное.

II. Обзор системной среды.

На фиг. 1А показан обзор 100 системной среды для определения стадии рака посредством определения риска метастатического рака у субъекта на уровне субъекта в соответствии с вариантом осуществления. Системная среда 100 обеспечивает контекст для представления субъекта 110, устройства 120 визуализации и системы 130 определения стадии рака для определения прогноза 140 рака. В различных вариантах осуществления прогноз 140 рака, определенный системой 130 определения стадии рака, служит в качестве определения стадии рака для субъекта 110. В различных вариантах осуществления прогноз 140 рака, определенный системой 130 определения стадии рака, представляет собой спрогнозированный уровень риска для субъекта 110 и служит в качестве основы для определения стадии рака для субъекта 110. В различных вариантах осуществления субъект является здоровым. Таким образом, способы определения стадии рака, описанные в настоящем документе, могут быть полезными для раннего обнаружения рака у здорового субъекта. В различных вариантах осуществления у субъекта ранее был диагностирован рак. В различных вариантах осуществления субъект является здоровым, но предположительно имеет форму рака (например, субъект, который демонстрирует симптомы, ассоциированные с раком). В конкретных вариантах осуществления тип рака у субъекта представляет собой рак легких. Таким образом, способы определения стадии рака, описанные в настоящем документе, могут быть полезными для определения и дифференциации субъектов, которые подвержены высокому риску метастатического рака, включая поражение лимфатических узлов, и субъектов с подозрением на рак легких, которые подвержены низкому риску наличия метастазов в лимфатические узлы. Субъекты, подверженные высокому риску метастатического рака, могут проходить дополнительные обследования, такие как ПЭТ-сканирование и биопсия лимфатических узлов, в то время как субъекты, подверженные низкому риску наличия метастазов в лимфатические узлы, могут проходить немедленную терапию, такую как хирургическая резекция рака легких или комбинированная бронхоскопическая диагностика и лечение.

В различных вариантах осуществления устройство 120 визуализации захватывает изображение у субъекта 110 для дополнительного анализа. В различных вариантах осуществления устройство 120 визуализации захватывает изображение у тестируемого образца, полученного от субъекта 110. Изображение и/или образец могут быть получены лицом или третьей стороной, например поставщиком медицинского обслуживания или медицинским работником. Примеры медицинских работников включают в себя врачей, медицинских техников по оказанию неотложной помощи, медицинских сестер, первых лиц, оказывающих помощь, психологов, флеботомистов, медицинских физиков, практикующих медицинских сестер, хирургов, дантистов и любого другого очевидного медицинского специалиста, как будет понятно специалисту в данной области.

В некоторых вариантах осуществления устройство 120 визуализации захватывает изображение анатомической области субъекта 110. Примеры анатомических областей субъекта могут включать в себя легкие, полость грудной клетки, почку, печень, поджелудочную железу, головной мозг, желудок, кишечник, бедро, колени, ноги, руки и лицо. В различных вариантах осуществления устройство 120 визуализации захватывает изображение полости грудной клетки субъекта 110. В различных вариантах осуществления устройство 120 визуализации захватывает изображение одного или более лимфатических узлов субъекта 110. В различных вариантах осуществления устройство 120 визуализации захватывает изображение полости грудной клетки, включая один или более лимфатических узлов субъекта 110. В различных вариантах осуществления устройство 120 визуализации представляет собой одно из сканера компьютерной томографии (СТ), сканера магнитно-резонансной томографии (МРТ), сканера позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), рентгеновского сканера или устройства ультразвуковой визуализации. В конкретных вариантах осуществления устройство 120 визуализации представляет собой КТ-сканер, который захватывает одно или более изображений субъекта 110. В конкретных вариантах осуществления устройство 120 визуализации представляет собой КТ-сканер, который захватывает одно или более КТ-изображений полости грудной клетки, включая один или более лимфатических узлов субъекта 110. По

существом система 130 определения стадии рака анализирует одно или более изображений (например, изображения, захваченные устройством 120 визуализации) и генерирует прогноз 140 рака. В различных вариантах осуществления прогноз 140 рака может представлять собой спрогнозированную стадию рака у субъекта 110. В различных вариантах осуществления прогноз 140 рака может представлять собой спрогнозированную вероятность ракового поражения лимфатических узлов у субъекта 110. В различных вариантах осуществления прогноз 140 рака может включать рекомендованный клинический подход (например, дополнительные обследования, такие как ПЭТ-сканирование и биопсия лимфатических узлов) или терапию (например, хирургическую резекцию и/или лекарственную терапию). Система 130 определения стадии рака может включать один или более компьютеров, выполненных в виде компьютерной системы 400, как описано ниже в отношении фиг. 4. Таким образом, в различных вариантах осуществления этапы, описанные в отношении системы 130 определения стадии рака, выполняют *in silico*.

В различных вариантах осуществления устройство 120 визуализации и система 130 определения стадии рака используются различными сторонами. Например, первая сторона использует устройство 120 визуализации для захвата одного или более изображений у субъекта 110, а впоследствии обеспечивает одно или более захваченных изображений второй стороне, которая реализует систему 130 определения стадии рака для определения прогноза 140 рака.

На фиг. 1B показана блок-схема, иллюстрирующая компьютерные логические компоненты системы 130 определения стадии рака в соответствии с вариантом осуществления. В частности, система 130 определения стадии рака может включать в себя модуль 145 признаков лимфатического узла, импутационный модуль 150, модуль 155 обучения для риска, модуль 160 развертывания для риска, модуль 165 прогнозирования рака и хранилище 170 обучающих данных. По существу модуль 145 признаков лимфатического узла экстрагирует признаки из изображений, полученных от субъектов или обучающих субъектов. Импутационный модуль 150 обучает и развертывает модель импутации. Модель импутации анализирует извлеченные признаки и определяет риск рака на уровне лимфатических узлов для каждого лимфатического узла на изображениях. Модуль 155 обучения для риска обучает модель риска с использованием обучающих данных, включая по меньшей мере риск рака на уровне лимфатических узлов, определенный посредством модели импутации. Модуль 160 развертывания для риска реализует модель риска для анализа признаков, извлеченных из изображений, полученных у субъекта (например, субъекта 110 на фиг. 1A), для определения прогноза рака, такого как прогноз риска метастазирования на уровне субъекта или стадии рака для субъекта 110. Другими словами, система 130 определения стадии рака обучает и реализует по меньшей мере две модели (например, модель импутации и модель риска). Таким образом, посредством этой многоэтапной реализации, которая включает в себя по меньшей мере две модели, система 130 определения стадии рака генерирует прогноз рака, такой как риск метастазирования на уровне субъекта или прогноз стадии рака для субъекта.

Реализация обеих из модели импутации и модели риска приводит к улучшенному прогнозу рака. В частности, модель импутации обучается на основе узловой стадии на уровне субъекта из обучающих данных и применяется к признакам, извлеченным из лимфатических узлов, для определения того, какие лимфатические узлы будут с вероятностью указывать на положительную узловую стадию. Впоследствии модель риска обучается более точной вероятности риска метастазирования в лимфатические узлы на основе импутированных данных. В данном случае модель риска прогнозирует риски метастатического рака на уровне ЛУ с более широким диапазоном вероятностей, чем импутированные риски на уровне ЛУ, спрогнозированные моделью импутации. Это обеспечивает более точное определение риска метастатического рака на уровне субъекта.

Компоненты системы 130 определения стадии рака далее в настоящем документе описаны в отношении двух фаз: 1) фазы обучения и 2) фазы развертывания. Более конкретно, фаза обучения относится к формированию и обучению одной или более моделей на основе обучающих данных, таких как обучающие изображения, захваченные у референсных индивидов (например, индивидов с известной стадией рака). Таким образом, модели обучены с использованием обучающих данных таким образом, что во время фазы развертывания реализация моделей позволяет прогнозировать стадию рака для субъекта (например, субъекта 110 на фиг. 1A). В различных вариантах осуществления импутационный модуль 150 также может быть реализован для обучения и развертывания модели, далее в настоящем документе упоминаемой как модель импутации. Таким образом, импутационный модуль 150 обучает модель импутации во время фазы обучения и развертывает модель импутации во время фазы развертывания.

В некоторых вариантах осуществления компоненты системы 130 определения стадии рака применяют во время одной из фазы обучения и фазы развертывания. Например, модуль 155 обучения для риска и хранилище 170 обучающих данных применяют во время фазы обучения для обучения модели риска. Дополнительно модуль 160 развертывания для риска применяют во время фазы развертывания. В различных вариантах осуществления компоненты системы 130 определения стадии рака могут выполняться различными сторонами в зависимости от того, применяются ли компоненты во время фазы обучения или фазы развертывания. В таких сценариях обучение и развертывание модели прогнозирования выполняются различными сторонами. Например, модуль 155 обучения для риска и хранилище 170 обучающих данных, применяемые во время фазы обучения, могут использоваться первой стороной (например, для обу-

чения модели риска), а модуль 160 развертывания для риска, применяемый во время фазы развертывания, может использоваться второй стороной (например, для развертывания модели риска). Аналогичным образом импутационный модуль 150 может применяться для обучения модели импутации первой стороной, и импутационный модуль 150 может применяться для развертывания модели импутации второй стороной.

III. Способы определения стадии рака.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, включают в себя способы определения стадии рака путем анализа одного или более изображений, захваченных у субъекта, и применения одной или более моделей для определения риска метастатического рака с поражением лимфатических узлов на уровне субъекта. Такие способы могут выполняться системой 130 определения стадии рака, описанной на фиг. 1Б.

Что касается модулей системы 130 определения стадии рака на фиг. 1Б, модуль 145 признаков лимфатического узла анализирует одно или более изображений и извлекает признаки из одного или более изображений. В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла извлекает признаки из обучающих изображений, полученных от референсных индивидов. Эти признаки, извлеченные из обучающих изображений, можно использовать для обучения одной или более моделей, таких как модель импутации, как более подробно описано ниже. В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла извлекает признаки изображений, полученных от субъекта (например, субъекта ПО на фиг. 1А). Эти признаки, извлеченные из изображений, полученных от субъекта, можно проанализировать посредством развертывания модели, такой как модель риска, как более подробно описано ниже.

В различных вариантах осуществления одно или более изображений или обучающих изображений включают в себя один или более лимфатических узлов на изображении. Например, изображение или обучающее изображение может представлять собой изображение полости грудной клетки, включая один или более лимфатических узлов. В различных вариантах осуществления изображение включает в себя по меньшей мере 2 лимфатических узла. В различных вариантах осуществления изображение включает в себя 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 лимфатический узел. В различных вариантах осуществления изображение включает в себя 1-10 лимфатических узлов, 1-15 лимфатических узлов, 2-10 лимфатических узлов, 2-15 лимфатических узлов, 2-20 лимфатических узлов, 4-10 лимфатических узлов, 4-15 лимфатических узлов, 4-20 лимфатических узлов, 5-10 лимфатических узлов, 5-15 лимфатических узлов, 5-20 лимфатических узлов, 8-15 лимфатических узлов, 8-20 лимфатических узлов, 10-15 лимфатических узлов, 10-20 лимфатических узлов, 12-15 лимфатических узлов или 15-20 лимфатических узлов. В различных вариантах осуществления множество изображений захватывают от одного субъекта или референсного индивида. Множество изображений может захватывать различные лимфатические узлы субъекта или референсного индивида. В различных вариантах осуществления множество изображений включает в себя по меньшей мере 2 лимфатических узла. В различных вариантах осуществления множество изображений включает в себя 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 лимфатический узел. В различных вариантах осуществления множество изображений включает в себя от 8 до 20 лимфатических узлов. В различных вариантах осуществления множество изображений включает в себя от 10 до 19 лимфатических узлов, от 12 до 18 лимфатических узлов или от 14 до 16 лимфатических узлов. На фиг. 2А показан пример карты лимфатических узлов, определяющей участки лимфатических узлов, в соответствии с вариантом осуществления. Более конкретно, фиг. 2А представляет собой изображение классификаций регионарных лимфатических узлов, основанных на схеме картирования Американского торакального общества. В данном случае участки лимфатических узлов аннотированы для отображения местоположения и классификации каждого лимфатического узла. В частности, аннотации представляют собой следующее: (1) надключичные узлы, (2R/2L) верхние паратрахеальные узлы, (3А) превазкулярные узлы, (3Р) превертебральные узлы, (4R/4L) нижние паратрахеальные узлы, (5) субаортальные узлы, (6) парааортальные узлы, (7) субкаринальные узлы, (8) параэзофагеальные узлы, (9) узлы легочной связки, (10) бронхопульмональные узлы, (11) междольевые узлы, (12) долевы узлы, (13) сегментарные узлы и (14) субсегментарные узлы). Модуль 145 признаков лимфатического узла аннотирует один или более лимфатических узлов на изображении. В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла аннотирует один или более лимфатических узлов посредством определения области вокруг лимфатического узла. В различных вариантах осуществления определенная область вокруг лимфатического узла представляет собой сферическую область. В различных вариантах осуществления сферическая область имеет радиус X мм. В различных вариантах осуществления составляет 5 мм. В различных вариантах осуществления составляет 7,5 мм. В некоторых вариантах осуществления составляет 0,5 мм, 1 мм, 1,5 мм, 2 мм, 2,5 мм, 3 мм, 3,5 мм, 4 мм, 4,5 мм, 5,5 мм, 6 мм, 6,5 мм, 7 мм, 8 мм, 8,5 мм, 9 мм, 9,5 мм, 10 мм, 10,5 мм, 11 мм, 11,5 мм, 12 мм, 12,5 мм, 13 мм, 13,5 мм, 14 мм, 14,5 мм или 15 мм. В различных вариантах осуществления X составляет от 1 до 15 мм. В различных вариантах осуществления X составляет от 2 до 12 мм. В различных вариантах осуществления X составляет от 3 до 10 мм. В различных вариантах осуществления X составляет от 4 до 8 мм. В различных вариантах осуществления X составляет от 5 до 7,5 мм. В различных вариантах осуществле-

ниях составляет от 4 до 6 мм. В различных вариантах осуществления составляет от 6 до 8 мм. В различных вариантах осуществления составляет от 7 до 8 мм. В различных вариантах осуществления X составляет от 10 до 15 мм.

В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла аннотирует один или более лимфатических узлов посредством определения двух или более сферических областей вокруг лимфатических узлов. Например, модуль 145 признаков лимфатического узла аннотирует один или более лимфатических узлов посредством определения первой сферической области на 5 мм вокруг лимфатического узла и второй сферической области на 7,5 мм вокруг лимфатического узла. На фиг. 2Б показан пример аннотации лимфатических узлов в соответствии с вариантом осуществления. В частности, на фиг. 2Б показаны две определенные сферические области вокруг двух верхних паратрахеальных узлов 2R.

В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла извлекает признаки из каждой определенной области вокруг лимфатического узла. В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла выполняет преобразование исходных входных данных для генерирования преобразованного изображения, из которого впоследствии извлекаются дополнительные признаки. В одном варианте осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла выполняет вейвлет-преобразование исходного изображения. В одном варианте осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла выполняет вычисление лапласиана над гауссианом (LoG) исходного изображения. Таким образом, модуль 145 признаков лимфатического узла может извлекать признаки из определенных областей вокруг лимфатических узлов на преобразованном изображении. В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла извлекает признаки из определенных областей вокруг лимфатических узлов на исходном изображении и преобразованном изображении.

В конкретных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла выполняет два преобразования исходного изображения (например, оба из вейвлет-преобразования исходного изображения и вычисления лапласиана над гауссианом исходного изображения). Таким образом, модуль 145 признаков лимфатического узла может извлекать признаки из определенных областей вокруг лимфатических узлов на обоих из первого преобразованного изображения и второго преобразованного изображения. В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла извлекает признаки из определенных областей вокруг лимфатических узлов на исходном изображении, первом преобразованном изображении и втором преобразованном изображении. Примеры категорий признаков из исходного изображения, первого преобразованного изображения и/или второго преобразованного изображения могут включать в себя признаки первого порядка, признаки формы, признаки матрицы 1 смежности уровней серого (GLCM), признаки матрицы длин серий уровней серого (GLRLM), признаки матрицы размерных зон уровней серого (GLSZM) и признаки матрицы разности расположенных рядом тонов серого (NGTDM). Признаки первого порядка относятся к признакам статистики первого порядка значений интенсивности. Признаки GLCM получают из гистограммы смежных значений серой шкалы при заданном смещении относительно изображения. Признаки GLRLM включают в себя статистику матрицы длин серий уровней серого. Признаки GLSZM включают в себя статистику матрицы размерных зон уровней серого. Признаки NGTDM включают в себя статистику матрицы разности расположенных рядом тонов серого. Примеры признаков в разных категориях признаков включают в себя признаки корреляции, LMC2, MCC, разницу в энтропии, общую энтропию, суммарную энтропию, выпуклость кластера, среднюю разницу, общее среднее, суммарное среднее, автокорреляцию, разницу вариации, контраст, кластерную тенденцию, сумму квадратов, LDMN, LDN, тень кластера, LMC1, обратную вариацию, LD, LDM, общую энергию и максимальную вероятность.

В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла извлекает из изображения по меньшей мере 50 признаков. В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла извлекает по меньшей мере 100 признаков, по меньшей мере 150 признаков, по меньшей мере 200 признаков, по меньшей мере 250 признаков, по меньшей мере 300 признаков, по меньшей мере 350 признаков, по меньшей мере 400 признаков, по меньшей мере 450 признаков, по меньшей мере 500 признаков, по меньшей мере 550 признаков, по меньшей мере 600 признаков, по меньшей мере 650 признаков, по меньшей мере 700 признаков, по меньшей мере 750 признаков, по меньшей мере 800 признаков, по меньшей мере 850 признаков, по меньшей мере 900 признаков, по меньшей мере 950 признаков, по меньшей мере 1000 признаков, по меньшей мере 1100 признаков, по меньшей мере 1200 признаков, по меньшей мере 1300 признаков, по меньшей мере 1400 признаков, по меньшей мере 1500 признаков, по меньшей мере 1600 признаков, по меньшей мере 1700 признаков, по меньшей мере 1800 признаков, по меньшей мере 1900 признаков, по меньшей мере 2000 признаков, по меньшей мере 3000 признаков, по меньшей мере 4000 признаков, по меньшей мере 5000 признаков, по меньшей мере 6000 признаков, по меньшей мере 7000 признаков, по меньшей мере 8000 признаков, по меньшей мере 9000 признаков или по меньшей мере 10 000 признаков из изображения. В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла извлекает от 10 признаков до 100,00 признаков. В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла извлекает от 100 признаков до 1000 признаков. В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лим-

фатического узла извлекает от 300 признаков до 900 признаков. В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла извлекает от 500 признаков до 1000 признаков. В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла извлекает от 500 признаков до 900 признаков. В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла извлекает от 700 признаков до 1000 признаков. В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла извлекает от 700 признаков до 900 признаков. В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла извлекает от 800 признаков до 1000 признаков. В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла извлекает от 800 признаков до 900 признаков.

В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла передает извлеченные признаки в импутационный модуль 150 для обучения или развертывания модели импутации. Например, если извлеченные признаки получены из обучающих изображений, захваченных у референсных индивидов, модуль 145 признаков лимфатического узла передает извлеченные признаки в импутационный модуль 150. В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла передает извлеченные признаки в модуль 155 обучения для риска для обучения модели риска. Например, если извлеченные признаки получены из обучающих изображений, захваченных у референсных индивидов, модуль 145 признаков лимфатического узла передает извлеченные признаки в модуль 155 обучения для риска для обучения модели риска. В различных вариантах осуществления модуль 145 признаков лимфатического узла передает извлеченные признаки в модуль 160 развертывания для риска для развертывания модели риска. Например, если извлеченные признаки получены из изображений, захваченных у субъекта (например, субъекта 110 на фиг. 1А), модуль 145 признаков лимфатического узла передает извлеченные признаки в модуль 160 развертывания для риска.

III.A. Обучение модели ампутации.

Импутационный модуль 150 обучает и развертывает модель импутации. По существу модель импутации структурирована таким образом, что она анализирует признаки, извлеченные из изображения, включающего в себя один или более лимфатических узлов, и прогнозирует вероятности того, что лимфатические узлы являются раковыми, для одного или более лимфатических узлов. Таким образом, на основе извлеченных признаков из изображения, включающего в себя один или более лимфатических узлов, модель импутации импугирует вероятность для каждого из лимфатических узлов, причем импугированная вероятность указывает на вероятность того, что лимфатический узел является раковым (например, метастатическим раком). Другими словами, модель импутации дифференцирует раковые и нераковые лимфатические узлы посредством определения рисков метастатического рака на уровне лимфатических узлов.

В различных вариантах осуществления модель импутации представляет собой любое одно из модели регрессии (например, линейной регрессии, логистической регрессии или полиномиальной регрессии), дерева принятия решений, случайного леса, машины опорных векторов, наивной байесовской модели, кластера k-средних или нейронной сети (например, сетей прямого распространения, сверточных нейронных сетей (CNN), глубоких нейронных сетей (DNN), автоэнкодерных нейронных сетей, генеративно-состязательных сетей или рекуррентных сетей (например, сетей с долгой краткосрочной памятью (LSTM), двунаправленных рекуррентных сетей, глубоких двунаправленных рекуррентных сетей) или любой их комбинации. В конкретных вариантах осуществления модель импутации представляет собой классификатор на основе алгоритма случайного леса или классификатор на основе оператора наименьшей абсолютной усадки и выбора (LASSO). В различных вариантах осуществления модель импутации представляет собой модель машинного обучения. В различных вариантах осуществления модель импутации представляет собой модель машинного обучения с градиентным бустингом (например, xgboost).

Модель импутации может быть обучена с использованием реализованного способа машинного обучения, такого как любой из алгоритма линейной регрессии, алгоритма логистической регрессии, алгоритма дерева решений, классификации машины опорных векторов, наивной байесовской классификации, классификации k-ближайших соседей, алгоритма случайного леса, алгоритма глубокого обучения, алгоритма градиентного бустинга и методов снижения размерности, таких как обучение на основе многообразий, анализ главных компонент, факторный анализ, регуляризация автоэнкодера и анализ независимых компонент или их комбинаций. В различных вариантах осуществления модель импутации обучают с использованием алгоритмов контролируемого обучения, алгоритмов неконтролируемого обучения, алгоритмов полуконтролируемого обучения (например, частичного обучения), обучения со слабой разметкой, переноса, многозадачного обучения или любой их комбинации.

В различных вариантах осуществления модель импутации имеет один или более параметров, таких как гиперпараметры или параметры модели. Гиперпараметры по существу устанавливают перед обучением. Примеры гиперпараметров включают в себя скорость обучения, глубину или листья дерева принятия решений, количество скрытых слоев в глубокой нейронной сети, количество кластеров в кластере k-средних, штраф в модели регрессии и параметр регуляризации, ассоциированный с функцией стоимости. Параметры модели по существу регулируют во время обучения. Примеры параметров модели включают в себя весовые коэффициенты, ассоциированные с узлами в слоях нейронной сети, опорные векторы в

машине опорных векторов и коэффициенты в модели регрессии. Параметры модели для модели импутации обучают (например, регулируют) с использованием обучающих данных для улучшения прогностической способности модели импутации.

Импутационный модуль 150 обучает модель импутации с использованием обучающих данных. Обучающие данные могут храниться и/или извлекаться из хранилища 170 обучающих данных. В различных вариантах осуществления обучающие данные включают в себя извлеченные признаки из обучающих изображений, включая один или более лимфатических узлов, полученных от референсных индивидов. В различных вариантах осуществления референсные индивиды включают в себя здоровых субъектов (например, контрольных индивидов). В различных вариантах осуществления референсные индивиды включают в себя субъектов с ранее диагностированным раком. В различных вариантах осуществления референсные индивиды включают в себя субъектов с ранее диагностированным раком, который метастазировал в лимфатические узлы. Таким образом, изображения, захваченные у таких индивидов, включают в себя один или более раковых лимфатических узлов.

В различных вариантах осуществления обучающие данные, используемые для обучения модели импутации, включают в себя референсные эталонные значения, которые указывают, является ли лимфатический узел раковым (далее в настоящем документе также упоминается как "положительный" или "+") или является ли лимфатический узел нераковым (далее в настоящем документе также упоминается как "отрицательный" или "-"). В различных вариантах осуществления референсные эталонные значения в обучающих данных представляют собой двоичные значения, такие как 1 или 0. Например, положительный лимфатический узел, который является раковым, может быть определен в обучающих данных с помощью значения 1, тогда как отрицательный лимфатический узел, который является нераковым, может быть определен в обучающих данных с помощью значения 0. В целом импутационный модуль 150 обучает модель импутации с использованием обучающих данных для сведения к минимуму функции потери таким образом, что модель импутации может лучше прогнозировать результат (например, вероятность метастатического рака лимфатических узлов для лимфатического узла) на основе входных данных (например, извлеченных признаков лимфатического узла). В различных вариантах осуществления функция потери сконструирована для любой из регрессии на основе оператора наименьшей абсолютной усадки и выбора (LASSO), гребневой регрессии или регрессии ElasticNet.

В различных вариантах осуществления обучающие данные могут быть взяты и/или получены из общедоступной базы данных. Например, обучающие данные могут быть взяты и/или получены из Национального исследования по скринингу на рак легких (NLST), которое включает в себя информацию о раке на узловой стадии для референсных индивидов. В некоторых вариантах осуществления обучающие данные могут быть взяты и собраны независимо от общедоступных баз данных, например путем захвата изображений одного или более лимфатических узлов у множества референсных индивидов. Например, такие обучающие данные могут представлять собой пользовательский набор данных. Обучающие данные пользовательского набора данных могут быть получены во время лечения пациента и, следовательно, могут содержать соответствующую информацию о хирургическом отборе образцов для лимфатических узлов. Обучающие данные могут включать в себя информацию о раке на узловой стадии для референсных индивидов, например информацию об узловой стадии, ранее диагностированной клиническим специалистом на основании результатов визуализации и/или биопсии, для референсных индивидов. В различных вариантах осуществления референсные эталоны, которые указывают на то, является ли лимфатический узел раковым, представляют собой информацию об узловой стадии, которая получена из данных о клинической стадии. Например, общедоступный набор данных NLST включает в себя информацию о клинических стадиях (например, стадиях 1a, 1b, 2a, 2b, 3a и т.п.) для референсных индивидов, но не включает в себя специфическую информацию о лимфатических узлах. Другими словами, набор данных NLST не проводит различий с точки зрения того, являются ли отдельные лимфатические узлы раковыми или нераковыми. В таких вариантах осуществления референсные эталоны, которые указывают на то, является ли лимфатический узел раковым, можно получить посредством обратных вычислений на основании информации об узловой стадии и других особенностей рака (например, размера опухоли, местоположения опухоли, формы опухоли и/или плотности опухоли) и/или лимфатического узла (например, размера лимфатического узла, плотности лимфатического узла и/или формы лимфатического узла) у референсного индивида. В качестве первого примера референсный индивид с узловой стадией 0 или 1 еще не имеет раковых метастазов, и, следовательно, лимфатические узлы этого референсного индивида назначаются референсным эталоном "отрицательных" или нераковых. В качестве другого примера референсный индивид с узловой стадией 2 или 3 имеет раковые метастазы. Таким образом, на основании особенностей опухоли и/или лимфатического узла лимфатический узел назначается референсным эталоном "положительного" или "отрицательного".

III.B. Развертывание модели ампутации.

Импутационный модуль 150 развертывает обученную модель импутации для анализа признаков, извлеченных из изображения, включающего в себя один или более лимфатических узлов, и прогнозирования вероятностей того, что лимфатические узлы являются раковыми, для одного или более лимфатических узлов. В различных вариантах осуществления обученную модель импутации развертывают на тес-

товом наборе данных. В различных вариантах осуществления тестовый набор данных и обучающий набор данных, используемые для обучения модели импутации, могут быть получены из общего набора данных. Например, общий набор данных может быть разделен на два подмножества для обучения и тестирования модели импутации. В некоторых вариантах осуществления общий набор данных подвергают разбиению на обучающий и тестовый наборы данных в соотношении 50:50. В некоторых вариантах осуществления общий набор данных подвергают разбиению на обучающий и тестовый наборы данных в соотношении 60:40. В некоторых вариантах осуществления общий набор данных подвергают разбиению на обучающий и тестовый наборы данных в соотношении 80:20.

Развертывание обученной модели импутации дает вероятности (например, непрерывные вероятности от 0 до 1) для лимфатических узлов, причем каждая вероятность указывает, существует ли вероятность того, что соответствующий лимфатический узел является раковым. В различных вариантах осуществления импутационный модуль 150 обеспечивает один или более рисков метастазирования в лимфатические узлы для лимфатических узлов, спрогнозированных моделью импутации, для использования для обучения модели риска. В различных вариантах осуществления импутационный модуль 150 обеспечивает все риски метастазирования в лимфатические узлы для лимфатических узлов, спрогнозированные моделью импутации, для использования для обучения модели риска. В различных вариантах осуществления импутационный модуль 150 выполняет процесс выбора для определения подмножества рисков метастазирования в лимфатические узлы для лимфатических узлов, спрогнозированных моделью импутации. Таким образом, подмножество рисков метастазирования в лимфатические узлы впоследствии используют для обучения модели риска.

В некоторых вариантах осуществления импутационный модуль 150 выбирает подмножество рисков метастазирования в лимфатические узлы посредством сравнения рисков метастазирования в лимфатические узлы с пороговым значением. Если риск метастазирования в лимфатические узлы для лимфатического узла выше порогового значения, риск метастазирования в лимфатические узлы для лимфатического узла выбирают для включения в подмножество для обучения модели риска. Если риск метастазирования в лимфатические узлы для лимфатического узла ниже порогового значения, риск метастазирования в лимфатические узлы для лимфатического узла исключают из подмножества и, следовательно, не используют для обучения модели риска.

В различных вариантах осуществления пороговое значение представляет собой фиксированное значение. В различных вариантах осуществления пороговое значение представляет собой риск метастатического рака 50%. В различных вариантах осуществления пороговое значение представляет собой риск метастатического рака 30%, 35%, 40%, 45%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99%. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение составляет от 30 до 70%. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение составляет от 40 до 60%. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение составляет от 45 до 55%. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение составляет от 48 до 52%. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение составляет от 49 до 51%. В различных вариантах осуществления пороговое значение представляет собой медианную внутрисубъектную вероятность наличия рака. Импутационный модуль 150 обеспечивает подмножество рисков метастазирования в лимфатические узлы для модуля 155 обучения для риска для обучения модели риска.

III.C. Обучение модели риска.

Модуль 155 обучения для риска обучает модель риска с использованием обучающих данных, включая по меньшей мере один или более рисков метастазирования в лимфатические узлы для лимфатических узлов, спрогнозированных моделью импутации. В данном случае один или более рисков метастазирования в лимфатические узлы могут представлять собой подмножество рисков метастазирования в лимфатические узлы, выбранных импутационным модулем 150, как описано выше. Подмножество рисков метастазирования в лимфатические узлы для обучения модели риска представляет собой очищенный обучающий набор данных по сравнению с обучающим набором данных, который использовали для обучения модели импутации. В частности, очищенный обучающий набор данных включает в себя подмножество лимфатических узлов, которые с большей вероятностью являются раковыми, тогда как лимфатические узлы, которые с меньшей вероятностью являются раковыми (но в остальном могут давать ложноположительные результаты или быть противоречивыми для обучения модели риска), удаляют из очищенного обучающего набора данных. Таким образом, посредством обучения модели риска с этим очищенным обучающим набором данных модель риска прогнозирует более широкий диапазон вероятностей для всех лимфатических узлов у этих субъектов с метастатическим заболеванием. Более конкретно, модель риска с большей вероятностью назначает лимфатическим узлам с вероятностью наличия рака более высокий риск метастазирования в лимфатические узлы и лимфатическим узлам с отсутствием вероятности наличия рака более низкий риск метастазирования в лимфатические узлы.

В различных вариантах осуществления модель риска анализирует признаки, извлеченные из изображения, включающего в себя один или более лимфатических узлов, и прогнозирует непрерывную вероятность того, что лимфатический узел является раковым, для каждого из одного или более лимфатических узлов. Таким образом, на основе извлеченных признаков из изображения, включающего в себя один

или более лимфатических узлов, модель риска определяет вероятность для каждого из лимфатических узлов, причем определенная вероятность указывает на вероятность того, что лимфатический узел является раковым (например, метастатическим раком). В данном случае модель риска определяет риски метастатического рака на уровне лимфатических узлов. В различных вариантах осуществления модель риска аналогична модели импутации в том, что обе модели анализируют признаки, извлеченные из изображений, и прогнозируют риски метастатического рака на уровне лимфатических узлов. Однако модель риска обучают с использованием прогнозов модели импутации, например, одного или более рисков на уровне лимфатических узлов, спрогнозированных моделью импутации. В целом это позволяет модели риска прогнозировать риски метастатического рака на уровне ЛУ с более широким диапазоном вероятностей, чем импутированные риски на уровне ЛУ, спрогнозированные моделью импутации.

Модель риска обучают с использованием обучающих данных, которые включают в себя по меньшей мере один или более рисков метастазирования в лимфатические узлы, спрогнозированных моделью импутации. В данном случае один или более рисков метастазирования в лимфатические узлы могут служить в качестве референсных эталонов для обучения модели риска. В различных вариантах осуществления обучающие данные могут дополнительно включать в себя извлеченные признаки из обучающих изображений, включая один или более лимфатических узлов, полученных от референсных индивидов. В некоторых вариантах осуществления обучающие изображения, используемые для обучения модели риска, могут представлять собой те же обучающие изображения, которые ранее использовали для обучения модели импутации. В некоторых вариантах осуществления обучающие изображения, используемые для обучения модели риска, отличаются от обучающих изображений, которые ранее использовали для обучения модели импутации. В различных вариантах осуществления обучающие данные включают в себя отдельные обучающие примеры, так что модель риска обучают с использованием каждого обучающего примера. Например, каждый обучающий пример может включать в себя извлеченные признаки одного или более лимфатических узлов конкретного обучающего изображения, а также референсный эталон (например, риск метастазирования в лимфатические узлы для одного и того же одного или более лимфатических узлов конкретного обучающего изображения). Таким образом, для каждого обучающего примера модель риска обучают для сведения к минимуму функции потерь (например, функции потерь для любой из регрессии на основе оператора наименьшей абсолютной усадки и выбора (LASSO), гребневой регрессии или регрессии ElasticNet).

В различных вариантах осуществления модель риска представляет собой любое одно из модели регрессии (например, линейной регрессии, логистической регрессии или полиномиальной регрессии), дерева принятия решений, случайного леса, машины опорных векторов, наивной байесовской модели, кластера k -средних или нейронной сети (например, сетей прямого распространения, сверточных нейронных сетей (CNN), глубоких нейронных сетей (DNN), автоэнкодерных нейронных сетей, генеративно-состязательных сетей или рекуррентных сетей (например, сетей с долгой краткосрочной памятью (LSTM), двунаправленных рекуррентных сетей, глубоких двунаправленных рекуррентных сетей) или любой их комбинации. В конкретных вариантах осуществления модель риска представляет собой классификатор на основе алгоритма случайного леса или классификатор на основе оператора наименьшей абсолютной усадки и выбора (LASSO). В различных вариантах осуществления модель риска представляет собой модель машинного обучения.

Модель риска может быть обучена с использованием реализованного способа машинного обучения, такого как любое из алгоритма линейной регрессии, алгоритма логистической регрессии, алгоритма дерева решений, классификации машины опорных векторов, наивной байесовской классификации, классификации k -ближайших соседей, алгоритма случайного леса, алгоритма глубокого обучения, алгоритма градиентного бустинга и методов снижения размерности, таких как обучение на основе многообразий, анализ главных компонент, факторный анализ, регуляризация автоэнкодера и анализ независимых компонент или их комбинаций. В различных вариантах осуществления модель риска обучают с использованием алгоритмов контролируемого обучения, алгоритмов неконтролируемого обучения, алгоритмов полуконтролируемого обучения (например, частичного обучения), обучения со слабой разметкой, переноса, многозадачного обучения или любой их комбинации. В различных вариантах осуществления модель риска имеет один или более параметров, таких как гиперпараметры или параметры модели. Гиперпараметры по существу устанавливают перед обучением. Примеры гиперпараметров включают в себя скорость обучения, глубину или листья дерева принятия решений, количество скрытых слоев в глубокой нейронной сети, количество кластеров в кластере k -средних, штраф в модели регрессии и параметр регуляризации, ассоциированный с функцией стоимости. Параметры модели по существу регулируют во время обучения. Примеры параметров модели включают в себя весовые коэффициенты, ассоциированные с узлами в слоях нейронной сети, опорные векторы в машине опорных векторов и коэффициенты в модели регрессии. Параметры модели для модели риска обучают (например, регулируют) с использованием обучающих данных для улучшения прогностической способности модели риска.

III.C. Развертывание модели риска.

Модуль 160 развертывания для риска развертывает модель риска для определения риска метастатического рака у субъекта (например, субъекта 110, описанного выше на фиг. 1A) на уровне субъекта. В

данном случае модуль 160 развертывания для риска обеспечивает извлеченные признаки изображений, включая один или более лимфатических узлов, захваченных у субъекта, в качестве входных данных для обученной модели риска. Обученная модель риска анализирует извлеченные признаки и выводит вероятности для лимфатических узлов, которые указывают, существует ли вероятность того, что отдельные лимфатические узлы являются раковыми.

В различных вариантах осуществления после развертывания модели риска модуль 160 развертывания для риска переходит от отдельных рисков метастатического рака на уровне лимфатических узлов, спрогнозированных моделью риска, к риску метастатического рака у субъекта на уровне субъекта. В различных вариантах осуществления модуль 160 развертывания для риска объединяет отдельные риски метастатического рака на уровне лимфатических узлов для определения риска метастатического рака на уровне субъекта. В различных вариантах осуществления модуль 160 развертывания для риска выполняет статистическую операцию для рисков метастатического рака на уровне лимфатических узлов. Статистическая операция может определять максимальное значение, минимальное значение, среднее значение, медианное значение или модальное значение для отдельных рисков метастатического рака на уровне лимфатических узлов. В конкретных вариантах осуществления статистическая операция представляет собой максимальное значение для отдельных рисков метастатического рака на уровне лимфатических узлов. Таким образом, лимфатический узел с наивысшим риском метастатического заболевания на уровне лимфатических узлов назначается в качестве риска развития метастатического заболевания у субъекта на уровне субъекта.

Модуль 165 определения стадии рака определяет стадию рака для субъекта на основании риска метастатического заболевания у субъекта на уровне субъекта. В различных вариантах осуществления модуль 165 определения стадии рака определяет стадию рака для субъекта посредством сравнения риска метастатического заболевания у субъекта на уровне субъекта с одним или более пороговыми значениями риска. Эти пороговые значения риска могут служить в качестве граничных значений для определения вероятности того, относится ли рак у субъекта к любой из стадии 0, стадии 1, стадии 2 или стадии 3.

В некоторых вариантах осуществления, если риск на уровне субъекта составляет более 30%, то субъект классифицируется как имеющий рак по меньшей мере стадии 3. В некоторых вариантах осуществления, если риск на уровне субъекта представляет собой риск более 40%, более 50%, более 60%, более 70%, более 80% или более 90%, то субъект классифицируется как имеющий рак по меньшей мере стадии 3. В различных вариантах осуществления пороговые значения риска определяют диапазоны риска, соответствующие одной или более стадиям рака. Таким образом, пороговые значения риска устанавливают верхнюю и нижнюю границы диапазонов риска. В некоторых вариантах осуществления, если риск на уровне субъекта составляет от 30% до 100%, то субъект классифицируется как имеющий рак узловой стадии 3. В некоторых вариантах осуществления, если риск на уровне субъекта составляет от 40% до 100%, то субъект классифицируется как имеющий рак узловой стадии 3. В некоторых вариантах осуществления, если риск на уровне субъекта составляет от 50% до 100%, то субъект классифицируется как имеющий рак узловой стадии 3. В некоторых вариантах осуществления, если риск на уровне субъекта составляет от 10% до 40%, то субъект классифицируется как имеющий рак узловой стадии 2. В некоторых вариантах осуществления, если риск на уровне субъекта составляет от 15% до 40%, то субъект классифицируется как имеющий рак узловой стадии 2. В некоторых вариантах осуществления, если риск на уровне субъекта составляет от 20% до 40%, то субъект классифицируется как имеющий рак узловой стадии 2. В некоторых вариантах осуществления, если риск на уровне субъекта составляет от 30% до 40%, то субъект классифицируется как имеющий рак узловой стадии 2. В некоторых вариантах осуществления, если риск на уровне субъекта составляет от 15% до 30%, то субъект классифицируется как имеющий рак узловой стадии 2. В некоторых вариантах осуществления, если риск на уровне субъекта составляет от 20% до 30%, то субъект классифицируется как имеющий рак узловой стадии 2.

В некоторых вариантах осуществления, если риск на уровне субъекта составляет от 5% до 20%, то субъект классифицируется как имеющий рак либо узловой стадии 0, либо узловой стадии 1. В некоторых вариантах осуществления, если риск на уровне субъекта составляет от 10% до 20%, то субъект классифицируется как имеющий рак узловой стадии 0 или рак узловой стадии 1. В некоторых вариантах осуществления, если риск на уровне субъекта составляет от 5% до 15%, то субъект классифицируется как имеющий рак узловой стадии 0 или рак узловой стадии 1. В некоторых вариантах осуществления, если риск на уровне субъекта составляет от 8% до 12%, то субъект классифицируется как имеющий рак узловой стадии 0 или рак узловой стадии 1.

IV. Пример способа определения стадии рака.

На фиг. 3А показан пример варианта реализации модели импутации и модели риска в соответствии с вариантом осуществления. В данном случае референсные индивиды 305А и 305В могут быть определены с помощью конкретной узловой стадии. Например, референсный индивид 305А определен как отрицательный по узловой стадии, что указывает на то, что референсный индивид 305А не демонстрирует признаков ракового поражения лимфатических узлов. Референсный индивид 305В определен как положительный по узловой стадии, что указывает на то, что референсный индивид 305В демонстрирует признаки ракового поражения лимфатических узлов. Однако узловая стадия на уровне субъекта не проводит

различий между конкретными лимфатическими узлами и с точки зрения того, являются ли отдельные лимфатические узлы раковыми или нераковыми. Модель 310 импутации импугирует метастатический риск для каждого лимфатического узла (например, риск метастазирования в лимфатические узлы), тем самым обеспечивая дифференциацию между лимфатическими узлами с метастатическим раком и лимфатическими узлами, которые являются нераковыми. В различных вариантах осуществления модель 310 импутации прогнозирует вероятность для каждого лимфатического узла, которая представляет вероятность того, что лимфатический узел является раковым.

Как показано на фиг. 3А, выходные данные модели 310 импутации могут определить, что индивид 305С (соответствующий референсному индивиду 305А) не демонстрирует признаков поражения лимфатических узлов. Другими словами, ни для одного из лимфатических узлов субъекта 305С нет вероятности того, что он является раковым. Это подтверждает отрицательное определение по узловой стадии. Дополнительно выходные данные модели 310 импутации могут определять, что индивид 305D (соответствующий референсному индивиду 305В) демонстрирует признаки поражения лимфатических узлов для одного или более лимфатических узлов. Например, модель 310 импутации может импугировать вероятности таким образом, что точно один лимфатический узел у индивида 305D определяется как раковый, тогда как другие лимфатические узлы у индивида 305D являются нераковыми. В различных вариантах осуществления для обучения модели 320 риска используют один или более рисков метастазирования в лимфатические узлы для лимфатических узлов, спрогнозированных моделью 310 импутации. В различных вариантах осуществления для обучения модели 320 риска используют все риски метастазирования в лимфатические узлы для лимфатических узлов, спрогнозированных моделью 310 импутации. В различных вариантах осуществления подмножество риска метастазирования в лимфатические узлы, соответствующего подмножеству лимфатических узлов, используют для обучения модели 320 риска, таким образом позволяя модели риска прогнозировать более широкий диапазон вероятностей для всех лимфатических узлов у этих субъектов с метастатическим заболеванием.

После обучения модель 320 риска развертывают для прогнозирования риска метастатического рака на уровне субъекта у одного или более субъектов 315. Таким образом, модель 320 риска развертывают для перехода от рисков метастатического заболевания на уровне лимфатических узлов к риску метастатического заболевания на уровне субъекта. Как показано на фиг. 3А, модель 320 риска развертывают для анализа признаков, извлеченных из изображений, захваченных у субъектов 315. Модель 320 риска прогнозирует риски метастатического рака на уровне индивида для охвата субъектов 315. Например, модель 320 риска прогнозирует риск метастатического рака 20% для субъекта 315А, риск метастатического рака 30% для субъекта 315В, риск метастатического рака 50% для субъекта 315С и риск метастатического рака 60% для субъекта 315D. Таким образом, субъекты 315А и 315В могут быть классифицированы как имеющие рак более ранней стадии (например, стадии 0 или 1), тогда как субъекты 315С и 315D могут быть классифицированы как имеющие рак более поздней стадии (например, стадии 2, 3 или 4). Субъекты 315 могут получать различные виды лечения в соответствии с их риском метастатического заболевания на уровне субъекта. Например, субъекты 315А и 315В, которые подвержены низкому риску наличия метастазов в лимфатические узлы, могут перейти непосредственно к немедленной терапии, такой как хирургическая резекция или комбинированная бронхоскопическая диагностика и лечение. В качестве другого примера субъекты 315С и 315D, которые подвержены более высокому риску наличия метастазов в лимфатические узлы, могут проходить дополнительные обследования, такие как ПЭТ-сканирование и биопсия лимфатических узлов. На фиг. 3Б более подробно показан вариант реализации модели 320 риска в соответствии с вариантом осуществления. В данном случае модель 320 риска анализирует извлеченные признаки из изображения, захваченного у субъекта 350, и выводит вероятности для каждого из одного или более лимфатических узлов для субъекта. Как показано на фиг. 3Б, модель 320 риска выводит вероятности для трех лимфатических узлов. В других вариантах осуществления модель 320 риска может выводить дополнительное или меньшее количество вероятностей для лимфатических узлов для субъекта 350.

Как показано на фиг. 3Б, модель 320 риска прогнозирует, что первый лимфатический узел имеет вероятность того, что он является раковым, 20% и при этом вероятность того, что он является нераковым, 80%. Дополнительно модель 320 риска прогнозирует, что второй лимфатический узел имеет вероятность того, что он является раковым, 30% и в то же время вероятность того, что он является нераковым, 70%. Дополнительно модель 320 риска прогнозирует, что третий лимфатический узел имеет вероятность того, что он является раковым, 60% и в то же время вероятность того, что он является нераковым, 40%. Для определения риска метастатического рака на уровне субъекта анализируют отдельные вероятности для лимфатических узлов. В этом примере максимальная вероятность метастатического рака для лимфатических узлов принимается за вероятность метастатического рака на уровне субъекта. Третий лимфатический узел с вероятностью того, что он является раковым, 60% представляет собой высшую вероятность среди лимфатических узлов. Таким образом, вероятность метастатического рака на уровне субъекта для субъекта 350 составляет 60%.

V. Виды рака.

Способы, описанные в настоящем документе, включают определение стадии рака посредством оп-

ределения риска рака у субъекта на уровне субъекта. В различных вариантах осуществления рак у субъекта может включать в себя одно или более из: лимфомы, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, фунгоидного микоза, болезни Ходжкина, миелоидного лейкоза, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака нервной системы, рака головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака почки, рака легких, нейробластомы/глиобластомы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака кожи, рака печени, меланомы, плоскоклеточных карцином ротовой полости, горла, гортани и легких, рака толстой кишки, рака шейки матки, карциномы шейки матки, рака молочной железы, эпителиального рака, рака желудочно-кишечного тракта, рака почки, рака органов мочеполовой системы, рака легких, эзофагеальной карциномы, рака желудка, рака щитовидной железы, карциномы головы и шеи, рака толстого кишечника, гематопоэтического рака, тестикулярного рака, рака толстой кишки и/или прямой кишки, рака матки или рака предстательной железы. В различных вариантах осуществления рак может представлять собой любое одно из бронхоальвеолярной карциномы легких (ВАС), рака мочевого пузыря, злокачественной опухоли женских половых путей (например, серозной карциномы матки, эндометриальной карциномы, плоскоклеточной карциномы вульвы и саркомы матки), поверхностно-эпителиальной карциномы яичника (например, светлоклеточной карциномы яичника, эпителиального рака яичника, рака фаллопиевой трубы и первичного перитонеального рака), карциномы молочной железы, немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), злокачественной опухоли мужских половых путей (например, тестикулярного рака), ретроперитонеальной или перитонеальной карциномы, гастроэзофагеальной аденокарциномы, карциномы пищеводно-желудочного перехода, гепатоцеллюлярной карциномы печени, эзофагеальной карциномы и карциномы пищеводно-желудочного перехода, рака шейки матки, холангиокарциномы, аденокарциномы поджелудочной железы, аденокарциномы внепеченочных желчных протоков, злокачественной опухоли тонкой кишки, аденокарциномы желудка, рака неизвестной первичной локализации (CUP), колоректальной аденокарциномы, эзофагеальной карциномы, аденокарциномы предстательной железы, рака почки, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, карциномы вилочковой железы, немеланомного рака кожи, карциномы щитовидной железы (например, папиллярной карциномы), рака головы и шеи, карциномы анального канала, неэпителиального рака яичника (не ЕОС), увеальной меланомы, злокачественной мезотелиомы плевры, мелкоклеточного рака легких (МРЛ), рака центральной нервной системы, нейроэндокринной опухоли и опухоли мягких тканей. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы, немелкоклеточный рак легких, рак мочевого пузыря, рак почки, рак толстой кишки и меланому. В некоторых вариантах осуществления рак у субъекта может представлять собой метастатический рак, включая любое одно из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака почки, рака легких, меланомы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака желудка, рака щитовидной железы или рака матки. В конкретных вариантах осуществления рак представляет собой рак легких. В конкретных вариантах осуществления рак представляет собой тип рака легких, включая любое из мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы, плоскоклеточного рака, крупноклеточной карциномы, мелкоклеточной карциномы, комбинированной мелкоклеточной карциномы, легочной саркомы, легочной лимфомы, бронхиальных карциноидов.

VI. Управляемые вмешательства.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, включают в себя определение стадии рака посредством определения риска метастатического рака у субъекта на уровне субъекта. В различных вариантах осуществления по отношению к субъекту обеспечивают вмешательство на основании определения стадии рака и/или риска метастатического рака на уровне субъекта, спрогнозированного для субъекта. Такие вмешательства, далее в настоящем документе упоминаемые как управляемые вмешательства, могут представлять собой любое одно из: применения диагностики, применения терапевтического агента, последующего обследования субъекта, последующей биопсии (например, биопсии рака или биопсии лимфатических узлов, бронхоскопического отбора образцов лимфатических узлов), последующего визуализационного сканирования (например, ПЭТ-сканирования, МРТ-сканирования, ультразвуковой визуализации или рентгеновской визуализации), резекции опухоли, бронхоскопической диагностики, выбора и/или введения терапевтического (их) средства (средств), выбора/введения фармацевтической композиции, включения в клиническое исследование, невключения в клиническое исследование или любой их комбинации.

В различных вариантах осуществления риск метастатического рака на уровне субъекта, спрогнозированный для субъекта, или спрогнозированная стадия рака указывает, что субъект подвержен высокому риску метастатического рака. В различных вариантах осуществления субъект, подверженный высокому риску метастатического рака, имеет спрогнозированный риск метастатического рака на уровне субъекта, который выше порогового показателя. В различных вариантах осуществления пороговый показатель представляет собой риск метастатического рака выше 20%. В различных вариантах осуществления пороговый показатель представляет собой риск метастатического рака выше 25%. В различных вариантах осуществления пороговый показатель представляет собой риск метастатического рака выше 30%, выше 35%, выше 40%, выше 45%, выше 50%, выше 55%, выше 60%, выше 65%, выше 70%, выше 75%, выше 80%, выше 85%, выше 9%, выше 95% или выше 99%. В различных вариантах осуществления пороговый

показатель составляет от 20 до 80%. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение составляет от 30 до 70%. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение составляет от 40 до 60%. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение составляет от 45 до 55%. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение составляет от 20 до 60%. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение составляет от 30 до 55%. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение составляет от 35 до 50%. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение составляет от 40 до 45%. В различных вариантах осуществления субъект подвержен высокому риску метастатического рака, если спрогнозированная стадия рака для субъекта представляет собой по меньшей мере стадию 2 (например, стадию 2 или стадию 3). В таких вариантах осуществления управляемое вмешательство включает в себя одно из последующего обследования субъекта, последующей биопсии субъекта или последующего визуализационного сканирования субъекта. Это позволяет поставщикам медицинских услуг приоритизировать последующее обследование, биопсию или визуализационное сканирование субъектов, подверженных наивысшему риску. В различных вариантах осуществления, если прогнозируется, что субъект подвержен высокому риску метастатического рака, то для субъекта могут быть исключены процедуры, которые являются ненадлежащими для метастатического рака на поздней стадии. Примеры таких процедур, которые исключаются, включают в себя резекцию опухоли, резекцию легкого, лучевое воздействие (например, дистанционную лучевую терапию), химиотерапию (например, местную или системную химиотерапию), иммуномодулирующую терапию или даже общую анестезию.

В конкретных вариантах осуществления, если прогнозируется, что субъект подвержен высокому риску метастатического рака, то субъект проходит последующее визуализационное сканирование для подтверждения прогноза. Например, если прогнозируется, что субъект подвержен высокому риску метастатического рака, то субъект дополнительно проходит ПЭТ-сканирование. В таких вариантах осуществления, если ПЭТ-сканирование возвращает отрицательный результат (например, отсутствие поражения лимфатических узлов), то субъект может проходить дополнительное обследование. Например, субъект может дополнительно пройти последующую биопсию для окончательного отбора образцов лимфатического узла. В некоторых вариантах осуществления последующая биопсия представляет собой бронхоскопический отбор образцов лимфатических узлов.

В конкретных вариантах осуществления, если прогнозируется, что субъект подвержен высокому риску метастатического рака, то субъект непосредственно проходит последующую биопсию для подтверждения прогноза. Например, субъект не нуждается в прохождении последующего визуализационного сканирования для подтверждения прогноза и вместо этого непосредственно проходит последующую биопсию. Например, если прогнозируется, что субъект подвержен высокому риску метастатического рака, то субъект дополнительно проходит бронхоскопический отбор образцов лимфатических узлов.

Как описано в настоящем документе, риск метастатического рака на уровне субъекта может быть определен из отдельных рисков на уровне лимфатических узлов для лимфатических узлов. Таким образом, для субъекта, который, как прогнозируется на основании риска на уровне субъекта, подвержен высокому риску метастатического рака, можно определить конкретный (ые) лимфатический (ие) узел (узлы), который (ые) привел (и) к высокому уровню риска у субъекта. Таким образом, эти конкретные лимфатические узлы могут быть выбраны в качестве мишени для последующего обследования или лечения. В конкретных вариантах осуществления эти конкретные лимфатические узлы могут подвергаться последующему визуализационному сканированию (например, ПЭТ-сканированию) для подтверждения прогноза. В конкретных вариантах осуществления эти конкретные лимфатические узлы могут подвергаться последующей биопсии для окончательного отбора образцов конкретных лимфатических узлов. Таким образом, последующая биопсия может подтвердить наличие или отсутствие метастатического рака в этих конкретных лимфатических узлах.

В различных вариантах осуществления, если прогнозируется, что субъект подвержен высокому риску метастатического рака, то субъект может быть включен в клиническое исследование. Например, такое клиническое исследование может тестировать терапевтическую эффективность лечения против метастатического рака, и, следовательно, оно может указать в своих критериях включения в исследование, что участники должны демонстрировать признаки метастатического рака. В различных вариантах осуществления, если прогнозируется, что субъект подвержен высокому риску метастатического рака, то субъект отстраняется от включения в клиническое исследование. Например, такое клиническое исследование может тестировать терапевтическую эффективность лечения против неметастатической формы рака. В различных вариантах осуществления риск метастатического рака на уровне субъекта, спрогнозированный для субъекта, указывает, что субъект подвержен низкому риску метастатического рака. В различных вариантах осуществления субъект, подверженный низкому риску метастатического рака, имеет спрогнозированный риск на уровне субъекта, который ниже порогового показателя. В различных вариантах осуществления пороговый показатель представляет собой риск метастатического рака ниже 20%. В различных вариантах осуществления пороговый показатель представляет собой риск метастатического рака ниже 25%. В различных вариантах осуществления пороговый показатель представляет собой риск метастатического рака ниже 30%, ниже 35%, ниже 40%, ниже 45%, ниже 50%, ниже 55%, ниже 60%, ниже 65%, ниже 70%, ниже 75%, ниже 80%, ниже 85%, ниже 90%, ниже 95% или ниже 99%. В некоторых

вариантах осуществления пороговое значение составляет от 5 до 40%. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение составляет от 10 до 30%. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение составляет от 15 до 25%. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение составляет от 18 до 22%. В различных вариантах осуществления субъект подвержен низкому риску метастатического рака, если спрогнозированная стадия рака для субъекта ниже стадии 2 (например, стадия 0 или стадия 1). В таких вариантах осуществления управляемое вмешательство включает в себя одно из резекции опухоли, бронхоскопической диагностики, выбора и/или введения терапевтического (их) средства (средств) и/или выбора/введения фармацевтической композиции. Это обеспечивает возможность быстрого определения и лечения субъектов там, где метастазы еще не возникли.

В различных вариантах осуществления терапевтический агент может быть выбран и/или введен субъекту на основании риска метастатического рака на уровне субъекта, причем выбранный терапевтический агент с вероятностью будет демонстрировать эффективность против рака. Примеры терапевтических агентов включают в себя варианты химиотерапии, лучевое воздействие, антигенспецифические моноклональные антитела или варианты иммунотерапии. В различных вариантах осуществления субъект, подверженный высокому риску метастатического рака, получает терапевтический агент. В различных вариантах осуществления субъект, подверженный высокому риску метастатического рака, имеет спрогнозированный риск метастатического рака на уровне субъекта, который выше порогового показателя. В различных вариантах осуществления пороговый показатель представляет собой риск метастатического рака выше 20%. В различных вариантах осуществления пороговый показатель представляет собой риск метастатического рака выше 25%. В различных вариантах осуществления пороговый показатель представляет собой риск метастатического рака выше 30%, выше 35%, выше 40%, выше 45%, выше 50%, выше 55%, выше 60%, выше 65%, выше 70%, выше 75%, выше 80%, выше 85%, выше 90%, выше 95% или выше 99%. В различных вариантах осуществления субъект подвержен высокому риску метастатического рака, если спрогнозированная стадия рака для субъекта представляет собой по меньшей мере стадию 2 (например, стадию 2, стадию 3 или стадию 4).

В различных вариантах осуществления субъект, подверженный низкому риску метастатического рака, получает терапевтический агент. В различных вариантах осуществления субъект, подверженный низкому риску метастатического рака, имеет спрогнозированный риск на уровне субъекта, который ниже порогового показателя. В различных вариантах осуществления пороговый показатель представляет собой риск метастатического рака ниже 20%. В различных вариантах осуществления пороговый показатель представляет собой риск метастатического рака ниже 25%. В различных вариантах осуществления пороговый показатель представляет собой риск метастатического рака ниже 30%, ниже 35%, ниже 40%, ниже 45%, ниже 50%, ниже 55%, ниже 60%, ниже 65%, ниже 70%, ниже 75%, ниже 80%, ниже 85%, ниже 90%, ниже 95% или ниже 99%. В различных вариантах осуществления субъект подвержен низкому риску метастатического рака, если спрогнозированная стадия рака для субъекта ниже стадии 2 (например, стадия 0 или стадия 1).

В различных вариантах осуществления, если прогнозируется, что субъект подвержен низкому риску метастатического рака, то субъект может быть направлен для получения вариантов лечения рака на ранней стадии. Примеры вариантов лечения рака на ранней стадии включают в себя резекцию опухоли, резекцию легкого, химиотерапию (например, местную или системную химиотерапию), локально доставляемые варианты терапии (например, трансбронхиальную игольную инстилляцию или абляцию на основе катетера) или лучевое воздействие. В конкретных вариантах осуществления, если прогнозируется, что субъект подвержен низкому риску метастатического рака, то субъект проходит последующее визуализационное сканирование для подтверждения прогноза. Например, если прогнозируется, что субъект подвержен низкому риску метастатического рака, то субъект дополнительно проходит ПЭТ-сканирование. В таких вариантах осуществления, если ПЭТ-сканирование возвращает отрицательный результат (например, отсутствие поражения лимфатических узлов), то результаты ПЭТ-сканирования совпадают с прогнозом. Однако если ПЭТ-сканирование возвращает положительный результат (например, поражение лимфатических узлов), то субъект может проходить дополнительное обследование. Например, субъект может дополнительно пройти последующую биопсию для окончательного отбора образцов лимфатического узла. В некоторых вариантах осуществления последующая биопсия представляет собой бронхоскопический отбор образцов лимфатических узлов. В различных вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой биологическое средство, например, цитокин, антитело, растворимый цитокиновый рецептор, антисмысловый олигонуклеотид, короткую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту (киРНК) и т.д. Такие биологические агенты охватывают мутеины и производные биологического агента, причем производные могут включать в себя, например, слитные белки, пегилированные производные, конъюгированные с холестерином производные и т.п., как известно в данной области. Также включены антагонисты цитокинов и цитокиновых рецепторов, например, ловушки и моноклональные антагонисты. Также включены лекарственные средства, биоподобные или биоэквивалентные активным агентам, указанным в настоящем документе. Терапевтические агенты для рака легких могут включать в себя химиотерапевтические средства, такие как доцетаксел, цисплатин, карбоплатин, гемцитабин, напаклитаксел, паклитаксел, пеметрексед, гефитиниб, эрлотиниб, бригаиниб (Alunbrig®), капматиниб

(Tabrecta®), селперкатиниб (Retevmo®), энтректиниб (Rozlytrek®), лорлатиниб (Lorbrena®), ларотректиниб (Vitrakvi®), дакомитиниб (Vizimpro®) и винорелбин. Терапевтические агенты для рака легких могут включать в себя варианты терапии антителами, такие как дурвалумаб (Imfinzi®), ниволумаб (Opdivo®), пембролизумаб (Keytruda®), атезолизумаб (Tecentriq®) и рамуцирумаб.

В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть выбрана и/или введена субъекту на основании риска метастатического рака на уровне субъекта, причем выбранный терапевтический агент с вероятностью будет демонстрировать эффективность против рака. Фармацевтическая композиция, вводимая субъекту, включает в себя активный агент, такой как терапевтический агент, описанный выше. Активный ингредиент присутствует в терапевтически эффективном количестве, т. е. количестве, достаточном при введении для лечения заболевания или обусловленного им медицинского состояния. Композиции также могут включать в себя различные другие агенты для улучшения доставки и эффективности, например для улучшения доставки и стабильности активных ингредиентов. Таким образом, например, композиции могут также включать в себя, в зависимости от желаемого состава, фармацевтически приемлемые нетоксичные носители или разбавители, которые определяются как несущие среды, широко используемые для составления фармацевтических композиций для введения животным или человеку. Разбавитель выбирают таким образом, чтобы он не влиял на биологическую активность комбинации. Примерами таких разбавителей являются дистиллированная вода, буферная вода, физиологический солевой раствор, фосфатно-солевой буферный раствор (PBS), раствор Рингера, раствор декстрозы и раствор Хенкса. Дополнительно фармацевтическая композиция или состав может включать в себя другие носители, адъюванты или нетоксичные, нетерапевтические, неиммуногенные стабилизаторы, эксципиенты и т.п. Композиции могут также включать в себя дополнительные вещества для приближения к физиологическим условиям, такие как агенты для регулирования уровня pH и буферные агенты, агенты для регулирования токсичности, смачивающие агенты и детергенты. Композиция может также включать в себя любой из множества стабилизирующих агентов, такой как антиоксидант. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить посредством различных способов. Примеры включают в себя введение композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель, посредством перорального, интраназального, ректального, местного, внутривенного, внутримышечного, подкожного, субдермального, трансдермального, интратекального или интракраниального способа. В различных вариантах осуществления фармацевтические композиции можно вводить посредством установки на основе катетера (например, с использованием гибкой или жесткой роботизированной бронхоскопии).

Такую фармацевтическую композицию можно вводить в целях лечения (например, после диагностирования у пациента рака легких). Предупреждение, профилактика или предотвращение заболевания или расстройства в контексте данного изобретения относится к введению композиции для предотвращения возникновения, наступления, прогрессирования или рецидива рака легких, некоторых или всех симптомов рака легких или для уменьшения вероятности наступления рака легких. Под лечением или терапией рака легких следует понимать замедление, прекращение или реверсирование прогрессирования рака посредством введения лечения в соответствии с настоящим изобретением. В предпочтительном варианте осуществления лечение рака легких означает реверсирование прогрессирования рака, в идеале до точки устранения самого рака.

VII. Компьютерная реализация.

Способы настоящего изобретения, включая способы для определения стадии рака посредством определения риска метастатического рака у субъекта на уровне субъекта, в некоторых вариантах осуществления выполняются на одном или более компьютерах.

Например, построение и развертывание модели импутации и/или модели риска и хранилища базы данных могут быть реализованы с помощью аппаратного обеспечения, или программного обеспечения, или их комбинации. В одном варианте осуществления изобретения предлагается машиночитаемый носитель данных, причем носитель содержит закодированный материал хранения данных с машиночитаемыми данными, который при использовании машины, запрограммированной с инструкциями для использования указанных данных, позволяет отображать любое из наборов данных и исполнения и результатов моделей, описанных в настоящем документе. Изобретение может быть реализовано в компьютерных программах, выполняемых на программируемых компьютерах, содержащих процессор, систему хранения данных (включая энергозависимую и энергонезависимую память и/или элементы хранения), графический адаптер, указывающее устройство, сетевой адаптер, по меньшей мере одно устройство ввода и по меньшей мере одно устройство вывода. Дисплей соединен с графическим адаптером. Программный код применяют к входным данным для выполнения описанных выше функций и генерирования выходной информации. Выходная информация направляется на одно или более устройств вывода известным образом. Компьютер может представлять собой, например, персональный компьютер, микрокомпьютер или рабочую станцию традиционной конфигурации.

Каждая программа может быть реализована на высокоуровневом процедурном или объектно-ориентированном языке программирования для обмена данными с компьютерной системой. Однако при

необходимости программы могут быть реализованы на ассемблере или машинно-ориентированном языке. В любом случае язык может представлять собой компилируемый или интерпретируемый язык. Каждая такая компьютерная программа предпочтительно хранится в среде хранения информации или устройстве (например, постоянном запоминающем устройстве (ROM) или магнитной дискете), считываемом с помощью программируемого компьютера общего или специального назначения, для конфигурирования и управления компьютером, когда среда хранения информации или устройство считывается компьютером, для выполнения процедур, описанных в настоящем документе. Система также может рассматриваться как реализованная в виде машиночитаемого носителя данных, сконфигурированного с компьютерной программой, причем носитель данных, сконфигурированный таким образом, приводит компьютер в действие конкретным и заданным образом для выполнения функций, описанных в настоящем документе. Структуры сигнатуры и их базы данных могут быть обеспечены в различных средах для облегчения их применения. Термин "среда" относится к системе, которая содержит информацию о структуре сигнатуры настоящего изобретения. Базы данных настоящего изобретения могут быть зарегистрированы на машиночитаемом носителе, например любым носителе с возможностью считывания и получения доступа непосредственно компьютером. Такие среды включают, без ограничений: магнитные среды хранения информации, такие как гибкие диски, носитель данных на жестком диске и магнитная лента; оптическую среду хранения информации, такую как постоянное запоминающее устройство на компакт-диске (CD-ROM); электрическую среду хранения информации, такую как оперативное запоминающее устройство (RAM) и ROM; и гибриды этих категорий, такие как магнитная/оптическая среда хранения информации. Специалист в данной области легко поймет, каким образом можно использовать любые из известных в настоящее время машиночитаемых носителей для создания системы, включающей регистрацию настоящей информации базы данных. Термин "зарегистрированный" относится к способу хранения информации на машиночитаемом носителе с использованием любых таких способов, которые известны в данной области. Может быть выбрана любая удобная структура хранения данных на основе средств, используемых для доступа к сохраненной информации. Для хранения можно использовать множество программ процессора для обработки данных и форматов, например, текстовый файл для обработки текстовых данных, формат базы данных и т.д.

В некоторых вариантах осуществления способы настоящего изобретения, включая способы для определения стадии рака посредством определения риска метастатического рака у субъекта на уровне субъекта, выполняют на одном или более компьютерах в среде распределенной вычислительной системы (например, в среде облачных вычислений). В данном описании "облачное вычисление" определяется как модель для обеспечения предоставляемого по требованию сетевого доступа к совместно используемому набору конфигурируемых вычислительных ресурсов. Облачные вычисления можно использовать для обеспечения предоставляемого по требованию доступа к совместно используемому набору конфигурируемых вычислительных ресурсов. Совместно используемый набор конфигурируемых вычислительных ресурсов можно быстро обеспечить посредством виртуализации и предоставить для использования при низких усилиях управления или взаимодействии с поставщиком услуг, а впоследствии масштабировать соответствующим образом. Модель облачных вычислений может иметь различные особенности, такие как, например, самообслуживание по требованию, широкий сетевой доступ, объединение ресурсов, быстрая эластичность, измеримое обслуживание и т.п. Модель облачных вычислений может также обеспечивать различные модели услуг, такие как, например, программное обеспечение как услуга (SaaS), платформа как услуга (PaaS) и инфраструктура как услуга (IaaS). Модель облачных вычислений также может быть развернута с использованием различных моделей развертывания, таких как частное облако, общественное облако, публичное облако, гибридное облако и т.п. В данном описании и в формуле изобретения "облачная вычислительная среда" представляет собой среду, в которой используется облачное вычисление. На фиг. 4 проиллюстрирован пример компьютера для осуществления элементов, показанных на фиг. 1А, 1Б, 2А, 2Б, 3А и 3Б. Компьютер 400 включает в себя по меньшей мере один процессор 402, соединенный с чипсетом 404. Чипсет 404 включает в себя контроллер-концентратор 420 памяти и контроллер-концентратор 422 ввода/вывода (I/O). Память 406 и графический адаптер 412 соединены с контроллером-концентратором 420 памяти, а дисплей 418 соединен с графическим адаптером 412. Устройство 408 хранения, устройство 414 ввода и сетевой адаптер 416 соединены с контроллером-концентратором 422 I/O. Другие варианты осуществления компьютера 400 имеют различные архитектуры.

Устройство 408 хранения данных представляет собой энергонезависимый машиночитаемый носитель данных, такой как жесткий диск, постоянное запоминающее устройство на компакт-диске (CD-ROM), цифровой видеодиск (DVD) или твердотельное запоминающее устройство. Память 406 содержит инструкции и данные, используемые процессором 402. Интерфейс 414 ввода представляет собой интерфейс с сенсорным экраном, мышью, шаровой манипулятором управления курсором или другой тип указывающего устройства, клавиатуру или некоторую их комбинацию и используется для ввода данных в компьютер 400. В некоторых вариантах осуществления компьютер 400 может быть выполнен с возможностью приема входных данных (например, команд) от входного интерфейса 414 посредством жестов от пользователя. Графический адаптер 412 отображают изображения и другую информацию на дисплее 418.

Сетевой адаптер 416 соединяет компьютер 400 с одной или более компьютерными сетями.

Компьютер 400 подобран для выполнения компьютерных программных модулей для обеспечения функциональности, описанной в настоящем документе. Используемый в настоящем документе термин "модуль" относится к программной логике компьютера, используемой для обеспечения установленной функциональности. Таким образом, модуль может быть реализован с помощью аппаратного обеспечения, микропрограммного обеспечения и/или программного обеспечения. В одном варианте осуществления программные модули хранятся на устройстве 408 хранения данных, загружаются в память 406 и выполняются процессором 402.

Типы компьютеров 400, используемых элементами на фиг. 1А или 1Б, могут варьироваться в зависимости от варианта осуществления и вычислительной мощности, необходимой для элемента. Например, система 130 определения стадии рака может работать на одном компьютере 400 или множестве компьютеров 400, сообщающихся друг с другом через сеть, такую как серверная ферма. Компьютер 400 может не иметь некоторых описанных выше компонентов, таких как графические адаптеры 412 и дисплеи 418.

VIII. Системы.

Дополнительно в настоящем документе описаны системы для определения стадии рака посредством определения риска метастатического рака у субъекта на уровне субъекта. В различных вариантах осуществления такая система может включать в себя по меньшей мере систему 130 определения стадии рака, описанную выше на фиг. 1А. В различных вариантах осуществления система 130 определения стадии рака выполнена в виде компьютерной системы, такой как компьютерная система с примером компьютера 400, показанным на фиг. 4.

В различных вариантах осуществления система включает в себя устройство визуализации, такое как устройство 120 визуализации, описанное выше на фиг. 1 А. В различных вариантах осуществления система включает в себя оба из системы 130 определения стадии рака (например, компьютерной системы) и устройства визуализации. В таких вариантах осуществления система 130 определения стадии рака может быть коммуникационно связана с устройством 120 визуализации для получения изображений (например, КТ-снимков), захваченных у субъекта. Компьютерная система реализует *in silico* одну или обе из модели импутации и модели риска для анализа изображений и определения риска заболевания с поражением лимфатических узлов у субъекта на уровне субъекта.

Примеры

Ниже приведены примеры конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения. Примеры предложены только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Были приложены усилия для обеспечения точности использованных чисел (например, количества, температур и т.д.), но следует учитывать некоторые погрешности и отклонения в экспериментах.

Пример 1. Исследуемая популяция и извлечение признаков.

Это исследование было проведено с использованием данных из группы КТ Национального исследования по скринингу на рак легких (NLST). Эта подкогорта NLST включала в себя данные от 658 участников исследования - 301 с доброкачественными узелками и 357 с раком легких. Изучили каждый КТ-снимок 658 участников исследования и аннотировали до 21 участка лимфатических узлов (16 ± 6 на человека) (9969 аннотированных ЛУ; 4631 ЛУ у контрольных субъектов и 5318 ЛУ у субъектов с раком легких). Из этой исходной выборки 288 человек с раком легких имели данные о стадии, доступные для анализов. Для создания сбалансированной исходной когорты были определены 287 контрольных субъектов. Участки лимфатических узлов показаны на фиг. 2А и подробно описаны в табл. 1.

Таблица 1

Аннотации лимфатических узлов с распределением по участкам

Участок лимфатического узла	Количество ЛУ (на субъекта в среднем)	
	Контрольная группа	Группа рака
1L	34	22
1R	29	13
2L	191	186
2R	732	879
3A	203	263
3P	133	139
4L	430	459
4R	837	987
5	386	457
6	189	132
7	477	541
8L	212	230
8R	140	215
9L	29	98
9R	8	14
10L	181	188
10R	92	60
11L	74	106
11R	57	59
12L	5	4
12R	5	8

Для каждого участка ЛУ определяли сферическую область с радиусами 5 мм и 7,5 мм. Центр сферы определен аннотационной меткой. Пример двух аннотаций ЛУ показан на фиг. 2Б.

Эти сферические ROI (представляющие интерес области) меньшего (5 мм) и большего (7,5 мм) размера использовали для определения степени пригодности изображения для использования при построении модели. Из этих сферических ROI были извлечены 3 отдельные радиомные панели с 6 категориями признаков в каждой. Каждая панель отличалась по количеству используемых показателей и была основана на отличающемся преобразовании КТ. Для панели 1 в качестве входных данных для извлечения признаков использовали исходное изображение. Для панелей 2 и 3 использовали вейвлет-преобразование и вычисление лапласиана над гауссианом (LoG) соответственно входного изображения. Категории признаков включали в себя признаки первого порядка, признаки формы, признаки матрицы 1 смежности уровней серого (GLCM), признаки матрицы длин серий уровней серого (GLRLM), признаки матрицы размерных зон уровней серого (GLSZM) и признаки матрицы разности расположенных рядом тонов серого (NGTDM). Распределение признаков показано в табл. 3.

Таблица 3

Признаки из изображений КТ-сканирования

Количество признаков						
Категория признаков						
Категория изображений	Первого порядка	Формы*	GLCM	GLRLM	GLSZM	NGTDM
Исходные	22	14	24	16	16	5
Вейвлет	144	0	192	128	128	40
LoG	18	0	24	16	16	5

* Признаки формы не были включены в анализ ЛУ, поскольку каждый участок анализировали с фиксированными областями сферических форм.

На фиг. 5А-5Т показаны примеры тепловых карт корреляции различных радиомных признаков лимфатических узлов для разных панелей для категории признаков GLCM. Дополнительно на каждой из фиг. 5А-5Т показаны конкретные признаки. Примеры таких признаков, показанных на фиг. 5А-5Т, включают в себя признаки корреляции, LMC2, MCC, разницу в энтропии, общую энтропию, суммарную энтропию, выпуклость кластера, среднюю разницу, общее среднее, суммарное среднее, автокорреляцию, разницу вариации, контраст, кластерную тенденцию, сумму квадратов, LDMN, LDN, тень кластера, LMC1, обратную вариацию, LD, LDM, общую энергию и максимальную вероятность. На фиг. 5В-5Т показаны признаки с учетом различных фильтров. В частности, на фиг. 5В-5Т представлены обозначения

XYZ, где каждый из X, Y и Z относится к фильтру, примененному к направлениям X, Y или Z изображения. H относится к фильтру верхних частот, тогда как L относится к фильтру нижних частот. Таким образом, обозначение HHH относится к признакам, полученным из трехмерного изображения, которое подвергали фильтрации верхних частот в каждом из направлений X, Y и Z. Обозначение HHL относится к признакам, полученным из трехмерного изображения, которое подвергали фильтрации верхних частот в направлениях X и Y и подвергали фильтрации нижних частот в направлении Z.

Пример 2. Модель импутации для определения стадии рака.

Моделирование начинали с прогнозирования ракового поражения для каждого лимфатического узла. Для этого стадию рака (зарегистрированную в NLST) импутировали в каждый аннотированный участок ЛУ (отдельные данные по ЛУ не были зарегистрированы в NLST, поэтому поражение ЛУ выводили посредством обратных вычислений из стадии рака). Впоследствии данные разбивали в соотношении 50:50 для обучения:тестирования с распределением этих данных, представленным в табл. 2.

Таблица 2

Пример разбиения данных в соотношении 50:50

Узловая стадия	Обучение		Тестирование	
	Контроль	Рак	Контроль	Рак
0	2337	2179	2263	1713
1	0	127	0	73
2	0	125	0	342
3	0	40	0	42

Результат модели был бинарным (узловые метастазы - да/нет, с использованием ковариаты узловой стадии в наборе данных NLST; "нет" соответствовало узловой стадии = 0 или узловой стадии = 1, а "да" соответствовало узловой стадии = 2 или узловой стадии = 3). Показатели были нормализованы (z-оценка), и были обучены и протестированы классификаторы на основе алгоритма случайного леса и LASSO. Для каждого ЛУ была сгенерирована непрерывная вероятность того, что он являлся раковым. Например, может существовать лимфатический узел с вероятностью того, что он является раковым, 20% (это означает, что путем вычитания ему была присвоена вероятность того, что он является нераковым, 80%). Все ЛУ внутри и между участниками исследования расценивали как независимые данные. Производительность исходной модели показана на фиг. 6. В частности, модель обеспечивала площадь под кривой (AUC) = 65,3%, точность (ACC) = 96,6%, чувствительность = 61,2% и специфичность = 60,8%. Ограничение данных NLST заключается в том, что специфическая информация для ЛУ была недоступна и в среднем 16 ЛУ у каждого субъекта были аннотированы и прошли оценку на основе радиомных данных. Таким образом, данная модель предполагает, что все ЛУ пациента с метастатическим раком были "+", тогда как в клинической медицине, как правило, присутствует только 1 ЛУ, который содержит раковые клетки (рак не распространяется на все ЛУ одновременно, а по существу только на один или два ЛУ). Таким образом, импутация поражения отдельных ЛУ из стадии рака на уровне субъекта дает ложноположительные результаты, которые ухудшают производительность модели на уровне ЛУ (поскольку также предполагается, что все ЛУ на КТ-снимке данного субъекта являются "+").

Впоследствии вероятность для узловых стадий определяли с использованием оценки наивысшей вероятности, спрогнозированной классификатором на уровне ЛУ для всех участков ЛУ заданного субъекта. На фиг. 7А, 7Б показана производительность на уровне субъекта (AUC = 69,1%, чувствительность = 72,7% и специфичность = 61,6%) на основании вероятностей для узловых стадий. Распределение оценок (например, максимальных вероятностей) также наносили на график для узловых стадий, как показано на фиг. 7Б. В данном случае наивысшая максимальная вероятность наблюдалась для случаев с раком стадии 3 (левая панель).

Пример 3. Поэтапный подход к классификации лимфатических узлов: внутрисубъектный бутстрэп-анализ ЛУ.

Для перехода от риска развития метастатического заболевания на уровне ЛУ к риску метастатического заболевания на уровне субъекта применяли двухэтапный бутстрэп-метод. В частности, двухэтапный бутстрэп-метод включал в себя реализацию модели импутации и модели риска, как описано выше со ссылкой на фиг. 3А. В данном случае задача заключалась в том, чтобы импутировать узловую стадию субъекта для всех участков ЛУ для обучения классификатора. Данная импутация вносит ошибку на уровне участка ЛУ с учетом того, что большинство ЛУ являются нераковыми.

Два этапа были следующими.

1. Импутация.

Лимфатические узлы с наибольшей вероятностью поражения раком были идентифицированы для каждого субъекта с известным метастатическим заболеванием. Это выполняли для каждого субъекта посредством выбора ЛУ с вероятностями того, что они являются злокачественными (выходные данные

из последней модели), выше медианного внутрисубъектного значения (процесс импутации, включающий модель импутации, показанную на фиг. 3А). ЛУ ниже медианной внутрисубъектной вероятности наличия рака были классифицированы как отрицательные.

2. Классификация. Когорта была разбита в соотношении 50:50 для обучения:тестирования. Впоследствии был обучен второй классификатор (например, модель 320 риска на фиг. 3А) с использованием импутированного пула результатов ЛУ для прогнозирования наличия заболевания с поражением лимфатических узлов для каждого субъекта.

Выходные данные данной модели представляли собой непрерывную вероятность того, что каждый из ЛУ является раковым, аналогично выходным данным модели, описанной выше в примере 2. Однако преимущество дополнительных этапов импутации и классификации заключалось в том, что в данном случае был обеспечен больший диапазон вероятностей, назначенных для всех лимфатических узлов у этих субъектов с метастатическим заболеванием. Более конкретно, ЛУ с вероятностью наличия рака имели более высокую вероятность того, что они являются "+", тогда как узлы с малой вероятностью наличия рака имели более низкую вероятность того, что они являются "+". Для этапа прогнозирования генерировали оценку поражения ЛУ на уровне субъекта на основе ЛУ с наивысшей вероятностью (Фиг. 3Б). В частности, сюда входило получение специфических для ЛУ вероятностей и обеспечение специфической для субъекта вероятности распространения имеющегося у него рака легких на ЛУ. У испытуемого, показанного на фиг. 3Б, нижнему ЛУ был назначен шанс того, что он является раковым, 60% (например, вероятность (+) = 0,6). Это был ЛУ с наивысшей вероятностью результата "+" среди трех ЛУ. Таким образом, вероятности на уровне субъекта было назначено значение 0,6.

После обучения ступенчатого метода с использованием классификатора на основе алгоритма случайного леса производительность бутстрэп-модели на уровне субъекта достигла AUC = 77,7%, чувствительности = 81,8% и специфичности = 59,9%, как показано на фиг. 9А. Таким образом, производительность двухэтапной бутстрэп-модели представляла собой улучшение по сравнению с подходом, описанным в примере 2. Аналогичную производительность обеспечивали при использовании классификатора на основе LASSO. Наконец, модель можно использовать для построения графика распределения оценок (или максимальных вероятностей) для узловых стадий (фиг. 9Б). Интересно отметить, что модель обеспечивает более высокую максимальную вероятность для случаев с более высокой узловой стадией. Эту оценку вероятности можно использовать в различных клинических контекстах для обеспечения различных дифференцирующих инструментов для принятия решений. Дополнительные данные для обучения и тестирования могут обеспечить модель, которая прогнозирует узловую стадию как категориальную, а не бинарную ковариату. Все публикации, патенты, заявки на патенты и другие документы, цитируемые в настоящей заявке, для всех целей полностью включены в настоящий документ путем ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент, заявка на патент или другой документ были по отдельности указаны как включенные путем ссылки для всех целей.

Хотя были проиллюстрированы и описаны различные конкретные варианты осуществления, приведенное выше описание не является ограничивающим. Будет очевидно, что возможны различные изменения без отклонения от сущности и объема настоящего (их) описания (й). Многие вариации станут очевидными для специалистов в данной области после изучения данного описания.

Пример 4. Примеры управляемых вмешательств с использованием устройства прогнозирования на основе изображений КТ.

Устройство на основе изображений, которое реализует способы, описанные в настоящем документе (например, развертывание модели риска для прогнозирования рисков метастатического рака на уровне лимфатических узлов (ЛУ) для лимфатических узлов), будет влиять на клиническую помощь по причине низкой производительности традиционных способов, которые включают ПЭТ-сканирование. В рамках недавнего обследования 219 пациентов с НМРЛ, проходивших систематическое иссечение/отбор образцов лимфатических узлов, оценивали производительность определения стадии посредством предоперационной ПЭТ (например, публикация Li et al., Implications of False Negative and False Positive Diagnosis in Lymph Node Staging of NSCLC by Means of 18F-FDGPET/CT. PLoS ONE 8(10):e78552, полное содержание которой включено в настоящий документ путем ссылки). Чувствительность, специфичность, PPV и NPV для ПЭТ для обнаружения метастазов в прикорневые и медиастинальные лимфатические узлы составили 74,2%, 54,4%, 86,8% и 73,5% с частотой ложноотрицательных результатов 13,2% и частотой ложноположительных результатов 45,5%. Таким образом, способы, описанные в настоящем документе, представляют неинвазивные методы для обнаружения метастатического заболевания, которое привело к поражению лимфатических узлов, что улучшит принятие решений и клиническую помощь. Примеры влияния, которое это устройство окажет на принятие решений и клиническую помощь, включают в себя следующее.

Быстрое дополнительное обследование субъектов с опухолями, размер которых указывает на низкий риск метастазов. Ввиду отсутствия стандарта оказания медицинской помощи для применения предоперационного ПЭТ-сканирования или биопсии лимфатических узлов у лиц с опухолями легких малого размера прогноз поражения лимфатических узлов на основании КТ-изображений, захваченных устройством КТ, ускоряет последующее обследование посредством ПЭТ-сканирования или посредством бронхо-

скопического отбора образцов лимфатических узлов субъекта. Для сравнения, традиционные способы предусматривают направление субъекта на хирургическую операцию, и в рамках таких способов более запущенная стадия заболевания будет определена только в ходе операции.

Быстрый отбор образцов лимфатических узлов на основе тканей у субъектов, которые получают отрицательный результат ПЭТ. Хотя в целом известно, что ПЭТ соотносится с определенной частотой ложноположительных и ложноотрицательных результатов, диагностическое обследование сильно зависит от результатов ПЭТ-снимка. Пациенты с меньшими размерами опухолей и отрицательной ПЭТ часто направляют на хирургическую операцию без дополнительного отбора образцов ЛУ. Это подмножество пациентов может получить преимущества от дополнительного отбора образцов ЛУ перед хирургической операцией.

Определение стадии у пациентов с ложноположительными ПЭТ-снимками, демонстрирующих соответствие критериям для хирургического вмешательства. В настоящее время пациенты, которые серьезно подозреваются в наличии заболевания на запущенной стадии на основании ПЭТ-снимка, направляются на получение вариантов неагрессивной системной/нехирургической терапии без дополнительного подтверждающего отбора образцов ЛУ. Вместо этого пациент, который получает прогноз поражения лимфатических узлов (например, основанный на КТ-изображениях лимфатических узлов) и отрицательный результат ПЭТ, может быть направлен на уточняющий отбор образцов лимфатических узлов перед принятием решения о хирургической операции. Таким образом, эти пациенты могут быть кандидатами на хирургическую резекцию, что увеличит их шансы на излечение. Получение информации о том, какой из ЛУ с наибольшей вероятностью поражен метастатическим заболеванием. Пациентов, подверженных высокому риску метастатического заболевания, направляют на бронхоскопический или хирургический отбор образцов лимфатических узлов. Как правило, эта стратегия фокусируется в первую очередь на ЛУ вблизи от опухоли, тогда как образцы более удаленных ЛУ не отбираются или отбираются в недостаточном объеме. В данном случае посредством способов, описанных в настоящем документе, можно прогнозировать поражение лимфатических узлов и, более того, определять пораженный (ые) лимфатический (ие) узел (узлы). Это помогает клиническим группам надлежащим образом сфокусировать их стратегию отбора образцов для получения ткани, максимизации выхода и минимизации риска упустить диагноз.

Точное включение в клинические исследования, сфокусированные на пациентах без метастазов в ЛУ. Пациентов с местным заболеванием часто отбирают для клинических исследований, сфокусированных на локальной доставке терапии (трансбронхиальной игольной инстилляцией химиотерапии или абляции). К сожалению, во время процедуры при проведении отбора образцов лимфатических узлов часто обнаруживается, что у таких пациентов присутствует рак на более запущенной стадии. Это отсрочивает надлежащее лечение. Таким образом, реализация способов, описанных в настоящем документе (например, развертывание модели риска для прогнозирования рисков метастатического рака на уровне лимфатических узлов (ЛУ) для лимфатических узлов), позволяет определить пациентов, демонстрирующих признаки поражения лимфатических узлов и, следовательно, не нуждающихся во включении в клинические исследования, сфокусированные на пациентах без метастазов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Компьютерно-реализуемый способ определения риска метастатического рака у субъекта на уровне субъекта, при этом способ включает этапы, на которых

получают одно или более изображений, захваченных у субъекта, содержащих множество лимфатических узлов субъекта; и

прогнозируют риск метастатического рака на уровне субъекта посредством применения модели риска к извлеченным признакам полученного одного или более изображений, причем модель риска обучена прогнозированию рисков метастатического рака на уровне лимфатических узлов (ЛУ) для лимфатических узлов на изображениях,

при этом модель риска обучают с использованием, по меньшей мере, меток, полученных из импутированных рисков метастатического рака на уровне ЛУ для набора лимфатических узлов референсного индивида, причем импутированные риски на уровне ЛУ для набора лимфатических узлов определяют с использованием, по меньшей мере, модели импутации, которая дифференцирует раковые и нераковые лимфатические узлы на обучающих изображениях.

2. Способ по п.1, в котором прогнозирование риска метастатического рака на уровне субъекта дополнительно включает

выбор одного или более из множества лимфатических узлов на основании их риска метастатического рака на уровне ЛУ, спрогнозированного посредством модели риска; и

определение риска метастатического рака на уровне субъекта с использованием риска метастатического рака на уровне ЛУ, спрогнозированного для одного или более лимфатических узлов.

3. Способ по п.2, в котором выбор одного или более из множества лимфатических узлов включает определение лимфатического узла с наивысшей вероятностью риска на уровне ЛУ, и при этом определение риска метастатического рака на уровне субъекта включает назначение наивысшей вероятности риска на уровне ЛУ в качестве риска метастатического рака на уровне субъекта.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором модель риска прогнозирует риски метастатического рака на уровне ЛУ с большим диапазоном вероятностей, чем импутированные риски на уровне ЛУ, спрогнозированные моделью импутации.

5. Способ по любому из пп.1-4, в котором набор лимфатических узлов референсного индивида выбирают посредством

определения медианного значения риска и

сравнения импутированных рисков на уровне ЛУ для лимфатических узлов референсного индивида с медианным значением риска.

6. Способ по п.5, в котором набор лимфатических узлов референсного индивида дополнительно выбирают посредством включения одного или более лимфатических узлов с рисками на уровне ЛУ выше, чем медианное значение риска в наборе лимфатических узлов.

7. Способ по п.5 или 6, в котором один или более лимфатических узлов с рисками на уровне ЛУ ниже, чем медианное значение риска в наборе лимфатических узлов, исключены из набора лимфатических узлов.

8. Способ по любому из пп.5-7, в котором медианное значение риска представляет собой медианный внутрисубъектный риск на уровне ЛУ у референсного индивида.

9. Способ по любому из пп.1-8, в котором одно или более изображений содержат изображение компьютерной томографии (КТ).

10. Способ по любому из пп.1-9, в котором одно или более изображений получены из КТ-снимка грудной клетки.

11. Способ по любому из пп.1-10, дополнительно включающий определение стадии рака в соответствии со спрогнозированным риском метастатического рака на уровне субъекта.

12. Способ по любому из пп.1-11, дополнительно включающий выбор диагностики или лечения для субъекта в соответствии со спрогнозированным риском метастатического рака на уровне субъекта.

13. Способ по п.12, в котором выбор диагностики или лечения для субъекта включает выбор либо хирургической резекции опухоли, либо комбинированной бронхоскопической или эндоскопической диагностики и лечения, когда спрогнозированный риск метастатического рака на уровне субъекта ниже порогового значения риска.

14. Способ по п.12, в котором выбор диагностики или лечения для субъекта включает выбор дополнительного диагностического обследования посредством одного или обоих из выполнения ПЭТ- или ПЭТ-КТ-снимка или выполнения биопсии лимфатических узлов, когда спрогнозированный риск метастатического рака на уровне субъекта выше порогового значения риска.

15. Способ по п.12, в котором выбор диагностики или лечения для субъекта включает выбор дополнительного диагностического обследования посредством выполнения ПЭТ- или ПЭТ-КТ-снимка, когда спрогнозированный риск метастатического рака на уровне субъекта ниже порогового значения риска.

16. Способ по любому из пп.1-15, в котором модель импутации обучают с использованием обучающих изображений, полученных из КТ-снимков грудной клетки.

17. Способ по п.16, в котором обучающие изображения, полученные из КТ-снимков грудной клетки, содержат один или более лимфатических узлов.

18. Способ по любому из пп.1-17, в котором модель импутации обучают с использованием обучающих изображений из Национального исследования по скринингу на рак легких (NLST).

19. Способ по любому из пп.1-17, в котором модель импутации обучают с использованием обучающих изображений из пользовательского набора данных.

20. Способ по любому из пп.16-19, в котором модель импутации обучают посредством генерирования двух или более радиомных панелей по меньшей мере из одного из обучающих изображений.

21. Способ по п.20, в котором две или более радиомных панелей включают преобразование обучающего изображения путем вычисления лапласиана над гауссианом и вейвлет-преобразование обучающего изображения.

22. Способ по п.20 или 21, в котором модель импутации дополнительно обучают посредством извлечения признаков из каждой из двух или более радиомных панелей и обучения модели импутации с использованием, по меньшей мере, извлеченных признаков.

23. Способ по п.20 или 21, в котором модель импутации дополнительно обучают посредством определения представляющей интерес области (ROI) в радиомных панелях, причем определенная представляющая интерес область содержит лимфатический узел;

извлечения признаков из ROI в радиомных панелях и

обучения модели импутации с использованием, по меньшей мере, извлеченных признаков.

24. Способ по п.22 или 23, в котором извлеченные признаки включают в себя одну или более категорий признаков для признаков первого порядка, признаков формы, признаков матрицы 1 смежности уровней серого (GLCM), признаков матрицы длин серий уровней серого (GLRLM), признаков матрицы размерных зон уровней серого (GLSZM) и признаков матрицы разности расположенных рядом тонов серого (NGTDM).

25. Способ по любому из пп.16-24, в котором модель импутации дополнительно обучают с использованием референсных эталонных значений, указывающих на наличие или отсутствие метастазов на обучающих изображениях.

26. Способ по п.25, в котором референсные эталонные значения получают из значений ковариат узловой стадии, указывающих на стадию рака, причем стадия 0 или 1 рака указывает на отсутствие метастазов и при этом стадия 2 или 3 рака указывает на наличие метастазов.

27. Способ по п.26, в котором референсные эталонные значения указывают, являются ли отдельные лимфатические узлы раковыми или нераковыми.

28. Способ по п.27, в котором референсные эталонные значения, указывающие, являются ли отдельные лимфатические узлы раковыми или нераковыми, получают посредством обратных вычислений из значений ковариат узловой стадии на основе характеристик опухоли или лимфатических узлов.

29. Способ по любому из пп.1-28, в котором модель импутации представляет собой классификатор на основе алгоритма случайного леса или классификатор на основе LASSO.

30. Способ по любому из пп.1-29, в котором модель риска представляет собой классификатор на основе алгоритма случайного леса или классификатор на основе LASSO.

31. Способ по п.30, в котором модель риска обучают с использованием методов контролируемого обучения.

32. Способ по любому из пп.1-31, в котором множество лимфатических узлов содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 лимфатический узел.

33. Способ по любому из пп.1-31, в котором множество лимфатических узлов содержит от 8 до 20 лимфатических узлов, от 10 до 19 лимфатических узлов, от 12 до 18 лимфатических узлов или от 14 до 16 лимфатических узлов.

34. Способ по любому из пп.1-33, в котором метастатический рак представляет собой метастатический рак легких.

35. Способ по любому из пп.1-34, в котором модель риска показывает производительность, по меньшей мере, с площадью под кривой (AUC) = 78%, чувствительностью = 82% или специфичностью = 60%.

36. Компьютерно-реализуемый способ обучения модели риска по любому из пп.1-35, при этом способ включает этапы, на которых

применяют модель импутации для генерирования импутированных рисков на уровне ЛУ для множества лимфатических узлов на обучающих изображениях;

выбирают набор лимфатических узлов, причем лимфатические узлы в наборе имеют риски на уровне ЛУ, которые превышают медианное значение риска;

используют риски на уровне ЛУ для лимфатических узлов в наборе лимфатических узлов в качестве референсных эталонов для обучения модели риска, причем модель риска способна прогнозировать риски на уровне ЛУ с большим диапазоном вероятностей, чем импутированные риски на уровне ЛУ, спрогнозированные моделью импутации.

37. Способ по п.36, в котором модель риска дополнительно обучают посредством

извлечения признаков из одной или более радиомных панелей и

обучения модели риска с использованием, по меньшей мере, извлеченных признаков.

38. Способ по п.37, в котором извлечение признаков из двух или более радиомных панелей включает

определение представляющей интерес области (ROI) в одной или более радиомных панелях, причем определенная представляющая интерес область содержит лимфатический узел;

извлечение признаков из ROI в одной или более радиомных панелях.

39. Способ по п.37 или 38, в котором извлеченные признаки включают в себя одну или более категорий признаков для признаков первого порядка, признаков формы, признаков матрицы 1 смежности уровней серого (GLCM), признаков матрицы длин серий уровней серого (GLRLM), признаков матрицы размерных зон уровней серого (GLSZM) и признаков матрицы разности расположенных рядом тонов серого (NGTDM).

40. Система для определения риска метастатического рака у субъекта на уровне субъекта, содержащая устройство визуализации, выполненное с возможностью захвата одного или более изображений субъекта; и

компьютерное устройство, выполненное с возможностью выполнения этапов, на которых

получают одно или более изображений, захваченных у субъекта, содержащих множество лимфатических узлов субъекта; и

прогнозируют риск метастатического рака на уровне субъекта посредством применения модели риска к извлеченным признакам полученного одного или более изображений, причем модель риска обучена прогнозированию рисков метастатического рака на уровне лимфатических узлов (ЛУ) для лимфатических узлов на изображениях,

при этом модель риска обучают с использованием, по меньшей мере, меток, полученных из импутированных рисков метастатического рака на уровне ЛУ для набора лимфатических узлов референсного индивида, причем импутированные риски на уровне ЛУ для набора лимфатических узлов определяют с использованием, по меньшей мере, модели импутации, которая дифференцирует раковые и нераковые лимфатические узлы на обучающих изображениях.

41. Система по п.40, в которой прогнозирование риска метастатического рака на уровне субъекта дополнительно включает
выбор одного или более из множества лимфатических узлов на основании их риска метастатического рака на уровне ЛУ, спрогнозированного посредством модели риска; и
определение риска метастатического рака на уровне субъекта с использованием риска метастатического рака на уровне ЛУ, спрогнозированного для одного или более лимфатических узлов.
42. Система по п.41, в которой выбор одного или более из множества лимфатических узлов включает определение лимфатического узла с наивысшей вероятностью риска на уровне ЛУ, и при этом определение риска метастатического рака на уровне субъекта включает назначение наивысшей вероятности риска на уровне ЛУ в качестве риска метастатического рака на уровне субъекта.
43. Система по любому из пп.40-42, в которой модель риска прогнозирует риски метастатического рака на уровне ЛУ с большим диапазоном вероятностей, чем импутированные риски на уровне ЛУ, спрогнозированные моделью импутации.
44. Система по любому из пп.40-43, в которой набор лимфатических узлов референсного индивида выбирают посредством
определения медианного значения риска и
сравнения импутированных рисков на уровне ЛУ для лимфатических узлов референсного индивида с медианным значением риска.
45. Система по п.44, в которой набор лимфатических узлов референсного индивида дополнительно выбирают посредством включения одного или более лимфатических узлов с рисками на уровне ЛУ выше, чем медианное значение риска в наборе лимфатических узлов.
46. Система по п.44 или 45, в которой один или более лимфатических узлов с рисками на уровне ЛУ ниже, чем медианное значение риска в наборе лимфатических узлов, исключены из набора лимфатических узлов.
47. Система по любому из пп.44-46, в которой медианное значение риска представляет собой медианный внутрисубъектный риск на уровне ЛУ у референсного индивида.
48. Система по любому из пп.40-47, в которой устройство визуализации представляет собой одно из сканера компьютерной томографии (КТ), сканера магнитно-резонансной томографии (МРТ), сканера позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), рентгеновского сканера или устройства ультразвуковой визуализации.
49. Система по любому из пп.40-48, в которой устройство визуализации представляет собой сканер КТ, и при этом одно или более изображений содержат изображение компьютерной томографии (КТ).
50. Система по любому из пп.40-49, в которой одно или более изображений содержат КТ-изображение грудной клетки.
51. Система по любому из пп.40-50, в которой компьютерное устройство дополнительно выполнено с возможностью выполнения этапа определения стадии рака в соответствии со спрогнозированным риском метастатического рака на уровне субъекта.
52. Система по любому из пп.40-51, в которой компьютерное устройство дополнительно выполнено с возможностью выполнения этапа выбора диагностики или лечения для субъекта в соответствии со спрогнозированным риском метастатического рака на уровне субъекта.
53. Система по п.52, в которой выбор диагностики или лечения для субъекта включает выбор либо хирургической резекции опухоли, либо комбинированной бронхоскопической или эндоскопической диагностики и лечения, когда спрогнозированный риск метастатического рака на уровне субъекта ниже порогового значения риска.
54. Система по п.53, в которой выбор диагностики или лечения для субъекта включает выбор дополнительного диагностического обследования посредством одного или обоих из выполнения ПЭТ- или ПЭТ-КТ-снимка или выполнения биопсии лимфатических узлов, когда спрогнозированный риск метастатического рака на уровне субъекта выше порогового значения риска.
55. Система по п.53, в которой выбор диагностики или лечения для субъекта включает выбор дополнительного диагностического обследования посредством выполнения ПЭТ- или ПЭТ-КТ-снимка, когда спрогнозированный риск метастатического рака на уровне субъекта ниже порогового значения риска.
56. Система по любому из пп.40-54, в которой модель импутации обучают с использованием обучающих изображений, полученных из КТ-снимков грудной клетки.
57. Система по п.56, в которой обучающие изображения, полученные из КТ-снимков грудной клетки, содержат один или более лимфатических узлов.
58. Система по любому из пп.40-57, в которой модель импутации обучают с использованием обучающих изображений из Национального исследования по скринингу на рак легких (NLST).
59. Система по любому из пп.40-57, в которой модель импутации обучают с использованием обучающих изображений из пользовательского набора данных.
60. Система по любому из пп.56-59, в которой модель импутации обучают посредством генерирования двух или более радиомных панелей по меньшей мере из одного из обучающих изображений.

61. Система по п.60, в которой две или более радиомных панелей включают преобразование обучающего изображения путем вычисления лапласиана над гауссианом и вейвлет-преобразование обучающего изображения.

62. Система по п.60 или 61, в которой модель импутации дополнительно обучают посредством извлечения признаков из каждой из двух или более радиомных панелей и обучения модели импутации с использованием, по меньшей мере, извлеченных признаков.

63. Система по п.60 или 61, в которой модель импутации дополнительно обучают посредством определения представляющей интерес области (ROI) в радиомных панелях, причем определенная представляющая интерес область содержит лимфатический узел; извлечения признаков из ROI в радиомных панелях и обучения модели импутации с использованием, по меньшей мере, извлеченных признаков.

64. Система по п.62 или 63, в которой извлеченные признаки включают в себя одну или более категорий признаков для признаков первого порядка, признаков формы, признаков матрицы 1 смежности уровней серого (GLCM), признаков матрицы длин серий уровней серого (GLRLM), признаков матрицы размерных зон уровней серого (GLSZM) и признаков матрицы разности расположенных рядом тонов серого (NGTDM).

65. Система по любому из пп.56-64, в которой модель импутации дополнительно обучают с использованием референсных эталонных значений, указывающих на наличие или отсутствие метастазов на обучающих изображениях.

66. Система по п.65, в которой референсные эталонные значения получают из значений ковариат узловой стадии, указывающих на стадию рака, причем стадия 0 или 1 рака указывает на отсутствие метастазов и при этом стадия 2 или 3 рака указывает на наличие метастазов.

67. Система по п.66, в которой референсные эталонные значения указывают, являются ли отдельные лимфатические узлы раковыми или нераковыми.

68. Система по п.67, в которой референсные эталонные значения, указывающие, являются ли отдельные лимфатические узлы раковыми или нераковыми, получают посредством обратных вычислений из значений ковариат узловой стадии на основе характеристик опухоли или лимфатических узлов.

69. Система по любому из пп.40-68, в которой модель импутации представляет собой классификатор на основе алгоритма случайного леса или классификатор на основе LASSO.

70. Система по любому из пп.40-69, в которой модель риска представляет собой классификатор на основе алгоритма случайного леса или классификатор на основе LASSO.

71. Система по п.70, в которой модель риска обучают с использованием методов контролируемого обучения.

72. Система по любому из пп.40-71, в которой множество лимфатических узлов содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 лимфатический узел.

73. Система по любому из пп.40-72, в которой множество лимфатических узлов содержит от 8 до 20 лимфатических узлов, от 10 до 19 лимфатических узлов, от 12 до 18 лимфатических узлов или от 14 до 16 лимфатических узлов.

74. Система по любому из пп.40-73, в которой метастатический рак представляет собой метастатический рак легких.

75. Система по любому из пп.40-74, в которой модель риска показывает производительность, по меньшей мере, с $AUC = 78\%$, чувствительностью $= 82\%$ или специфичностью $= 60\%$.

76. Система по любому из пп.40-75, в которой модель риска обучают посредством применения модели импутации для генерирования импутированных рисков на уровне ЛУ для множества лимфатических узлов на обучающих изображениях;

выбора набора лимфатических узлов, причем лимфатические узлы в наборе имеют риски на уровне ЛУ, которые превышают медианное значение риска;

использования рисков на уровне ЛУ для лимфатических узлов в наборе лимфатических узлов в качестве референсных эталонов для обучения модели риска, причем модель риска способна прогнозировать риски на уровне ЛУ с большим диапазоном вероятностей, чем импутированные риски на уровне ЛУ, спрогнозированные моделью импутации.

77. Система по п.76, в которой модель риска дополнительно обучают посредством извлечения признаков из одной или более радиомных панелей и

обучения модели риска с использованием, по меньшей мере, извлеченных признаков.

78. Система по п.77, в которой извлечение признаков из двух или более радиомных панелей включает определение представляющей интерес области (ROI) в одной или более радиомных панелях, причем определенная представляющая интерес область содержит лимфатический узел; извлечение признаков из ROI в одной или более радиомных панелях.

79. Система по п.77 или 78, в которой извлеченные признаки включают в себя одну или более категорий признаков для признаков первого порядка, признаков формы, признаков матрицы 1 смежности уровней серого (GLCM), признаков матрицы длин серий уровней серого (GLRLM), признаков матрицы размерных зон уровней серого (GLSZM) и признаков матрицы разности расположенных рядом тонов серого (NGTDM).

80. Энергонезависимый машиночитаемый носитель, содержащий инструкции, которые при исполнении процессором приводят к тому, что процессор

получает одно или более изображений, захваченных у субъекта, содержащих множество лимфатических узлов субъекта; и

прогнозирует риск метастатического рака на уровне субъекта посредством применения модели риска к извлеченным признакам полученного одного или более изображений, причем модель риска обучена прогнозированию рисков метастатического рака на уровне лимфатических узлов (ЛУ) для лимфатических узлов на изображениях,

при этом модель риска обучают с использованием, по меньшей мере, меток, полученных из импутированных рисков метастатического рака на уровне ЛУ для набора лимфатических узлов референсного индивида, причем импутированные риски на уровне ЛУ для набора лимфатических узлов определяют с использованием, по меньшей мере, модели импутации, которая дифференцирует раковые и нераковые лимфатические узлы на обучающих изображениях.

81. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.80, причем инструкции, которые побуждают процессор к прогнозированию риска метастатического рака на уровне субъекта, дополнительно содержат инструкции, которые при исполнении процессором побуждают процессор к

выбору одного или более из множества лимфатических узлов на основании их риска метастатического рака на уровне ЛУ, спрогнозированного посредством модели риска; и

определению риска метастатического рака на уровне субъекта с использованием риска метастатического рака на уровне ЛУ, спрогнозированного для одного или более лимфатических узлов.

82. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.81, причем инструкции, которые побуждают процессор к выбору одного или более из множества лимфатических узлов, дополнительно содержат инструкции, которые при исполнении процессором побуждают процессор к определению лимфатического узла с наивысшей вероятностью риска на уровне ЛУ, и при этом инструкции, которые побуждают процессор к определению риска метастатического рака на уровне субъекта, содержат инструкции, которые при исполнении процессором побуждают процессор к назначению наивысшей вероятности риска на уровне ЛУ в качестве риска метастатического рака на уровне субъекта.

83. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.80-82, в котором модель риска прогнозирует риски метастатического рака на уровне ЛУ с большим диапазоном вероятностей, чем импутированные риски на уровне ЛУ, спрогнозированные моделью импутации.

84. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.80-83, в котором набор лимфатических узлов референсного индивида выбирают посредством

определения медианного значения риска и

сравнения импутированных рисков на уровне ЛУ для лимфатических узлов референсного индивида с медианным значением риска.

85. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.84, в котором набор лимфатических узлов референсного индивида дополнительно выбирают посредством включения одного или более лимфатических узлов с рисками на уровне ЛУ, превышающими медианное значение риска в наборе лимфатических узлов.

86. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.84 или 85, в котором один или более лимфатических узлов с рисками на уровне ЛУ ниже, чем медианное значение риска в наборе лимфатических узлов, исключены из набора лимфатических узлов.

87. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.84-86, в котором медианное значение риска представляет собой медианный внутрисубъектный риск на уровне ЛУ у референсного индивида.

88. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.80-87, в котором одно или более изображений содержат изображение компьютерной томографии (КТ).

89. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.80-88, в котором одно или более изображений получены из КТ-снимка грудной клетки.

90. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.80-89, дополнительно содержащий инструкции, которые при исполнении процессором побуждают процессор к определению стадии рака в соответствии со спрогнозированным риском метастатического рака на уровне субъекта.

91. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.80-90, дополнительно содержащий инструкции, которые при исполнении процессором побуждают процессор к выбору диагностики или лечения для субъекта в соответствии со спрогнозированным риском метастатического рака на уровне субъекта.

92. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.91, причем инструкции, которые побуждают процессор к выбору диагностики или лечения для субъекта, дополнительно содержат инструкции, которые при исполнении процессором побуждают процессор к выбору либо хирургической резекции опухоли, либо комбинированной бронхоскопической или эндоскопической диагностики и лечения, когда спрогнозированный риск метастатического рака на уровне субъекта ниже порогового значения риска.

93. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.91, причем инструкции, которые побуждают процессор к выбору диагностики или лечения для субъекта, дополнительно содержат инструкции,

которые при исполнении процессором побуждают процессор к выбору дополнительного диагностического обследования посредством одного или обоих из выполнения ПЭТ- или ПЭТ-КТ-снимка или выполнения биопсии лимфатических узлов, когда спрогнозированный риск метастатического рака на уровне субъекта выше порогового значения риска.

94. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.91, причем инструкции, которые побуждают процессор к выбору диагностики или лечения для субъекта, дополнительно содержат инструкции, которые при исполнении процессором побуждают процессор к выбору дополнительного диагностического обследования посредством выполнения ПЭТ- или ПЭТ-КТ-снимка, когда спрогнозированный риск метастатического рака на уровне субъекта ниже порогового значения риска.

95. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.80-94, в котором модель импутации обучают с использованием обучающих изображений, полученных из КТ-снимков грудной клетки.

96. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.95, в котором обучающие изображения, полученные из КТ-снимков грудной клетки, содержат один или более лимфатических узлов.

97. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.80-96, в котором модель импутации обучают с использованием обучающих изображений из Национального исследования по скринингу на рак легких (NLST).

98. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.80-96, в котором модель импутации обучают с использованием обучающих изображений из пользовательского набора данных.

99. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.95-98, в котором модель импутации обучают посредством генерирования двух или более радиомных панелей по меньшей мере из одного из обучающих изображений.

100. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.99, в котором две или более радиомных панелей включают преобразование обучающего изображения путем вычисления лапласиана над гауссианом и вейвлет-преобразование обучающего изображения.

101. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.99 или 100, в котором модель импутации дополнительно обучают посредством

извлечения признаков из каждой из двух или более радиомных панелей и

обучения модели импутации с использованием, по меньшей мере, извлеченных признаков.

102. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.99 или 100, в котором модель импутации дополнительно обучают посредством

определения представляющей интерес области (ROI) в радиомных панелях, причем определенная представляющая интерес область содержит лимфатический узел;

извлечения признаков из ROI в радиомных панелях и

обучения модели импутации с использованием, по меньшей мере, извлеченных признаков.

103. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.101 или 102, в котором извлеченные признаки включают в себя одну или более категорий признаков для признаков первого порядка, признаков формы, признаков матрицы 1 смежности уровней серого (GLCM), признаков матрицы длин серий уровней серого (GLRLM), признаков матрицы размерных зон уровней серого (GLSZM) и признаков матрицы разности расположенных рядом тонов серого (NGTDM).

104. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.95-103, в котором модель импутации дополнительно обучают с использованием референсных эталонных значений, указывающих на наличие или отсутствие метастазов на обучающих изображениях.

105. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.104, в котором референсные эталонные значения получают из значений ковариат узловой стадии, указывающих на стадию рака, причем стадия 0 или 1 рака указывает на отсутствие метастазов и при этом стадия 2 или 3 рака указывает на наличие метастазов.

106. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.105, в котором референсные эталонные значения указывают, являются ли отдельные лимфатические узлы раковыми или нераковыми.

107. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.106, в котором референсные эталонные значения, указывающие, являются ли отдельные лимфатические узлы раковыми или нераковыми, получают посредством обратных вычислений из значений ковариат узловой стадии на основе характеристик опухоли или лимфатических узлов.

108. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.80-107, в котором модель импутации представляет собой классификатор на основе алгоритма случайного леса или классификатор на основе LASSO.

109. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.80-108, в котором модель риска представляет собой классификатор на основе алгоритма случайного леса или классификатор на основе LASSO.

110. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.109, в котором модель риска обучают с использованием методов контролируемого обучения.

111. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.80-110, в котором множество лимфатических узлов содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 лимфатический узел.

112. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.80-111, в котором множество лимфатических узлов содержит от 8 до 20 лимфатических узлов, от 10 до 19 лимфатических узлов, от 12 до 18 лимфатических узлов или от 14 до 16 лимфатических узлов.

113. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.80-112, в котором метастатический рак представляет собой метастатический рак легких.

114. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.80-113, в котором модель риска показывает производительность, по меньшей мере, с $AUC = 78\%$, чувствительностью = 82% или специфичностью = 60%.

115. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по любому из пп.80-114, в котором модель риска обучают посредством

применения модели импутации для генерирования импутированных рисков на уровне ЛУ для множества лимфатических узлов на обучающих изображениях;

выбора набора лимфатических узлов, причем лимфатические узлы в наборе имеют риски на уровне ЛУ, которые превышают медианное значение риска;

использования рисков на уровне ЛУ для лимфатических узлов в наборе лимфатических узлов в качестве референсных эталонов для обучения модели риска, причем модель риска способна прогнозировать риски на уровне ЛУ с большим диапазоном вероятностей, чем импутированные риски на уровне ЛУ, спрогнозированные моделью импутации.

116. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.115, в котором модель риска дополнительно обучают посредством

извлечения признаков из одной или более радиомных панелей и

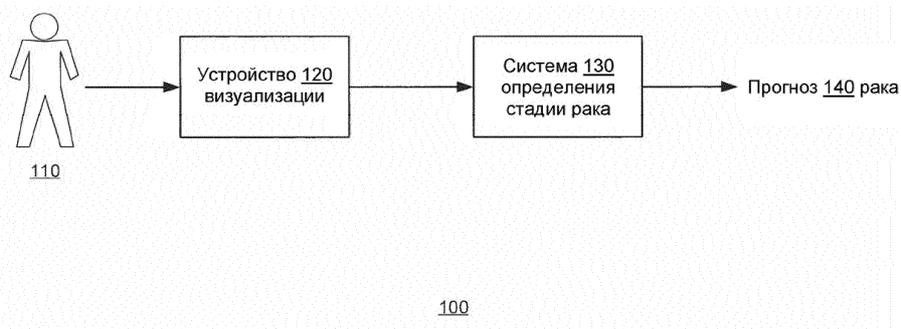
обучения модели риска с использованием, по меньшей мере, извлеченных признаков.

117. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.116, в котором извлечение признаков из двух или более радиомных панелей включает

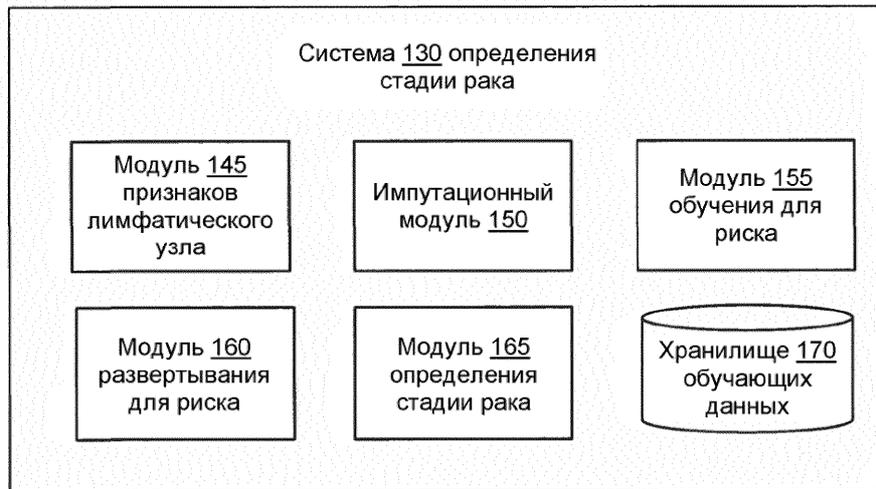
определение представляющей интерес области (ROI) в одной или более радиомных панелях, причем определенная представляющая интерес область содержит лимфатический узел;

извлечение признаков из ROI в одной или более радиомных панелях.

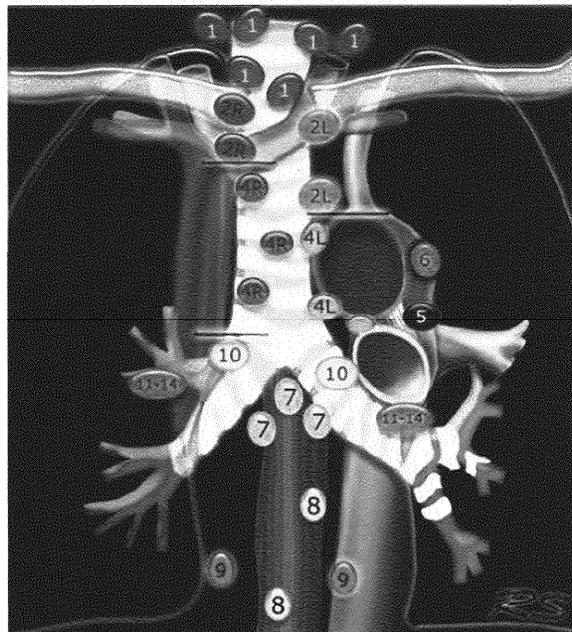
118. Энергонезависимый машиночитаемый носитель по п.115 или 116, в котором извлеченные признаки включают в себя одну или более категорий признаков для признаков первого порядка, признаков формы, признаков матрицы 1 смежности уровней серого (GLCM), признаков матрицы длин серий уровней серого (GLRLM), признаков матрицы размерных зон уровней серого (GLSZM) и признаков матрицы разности расположенных рядом тонов серого (NGTDM).



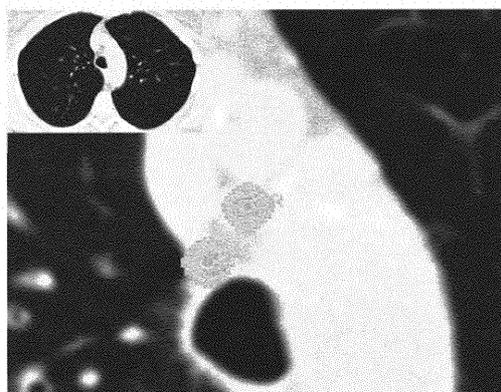
Фиг. 1А



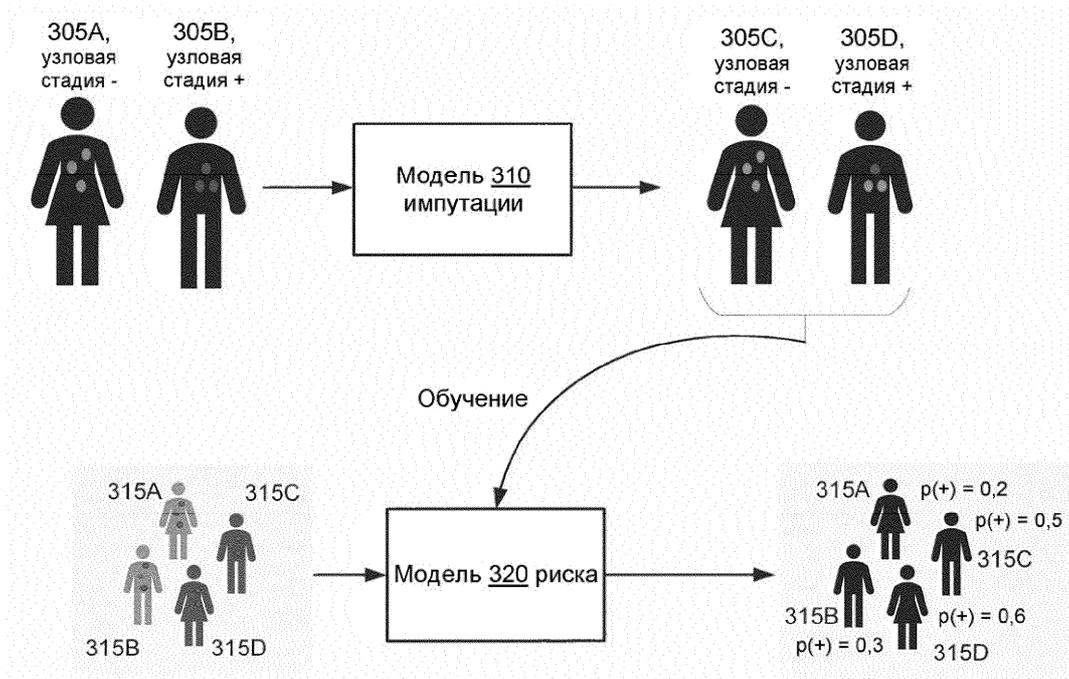
Фиг. 1Б



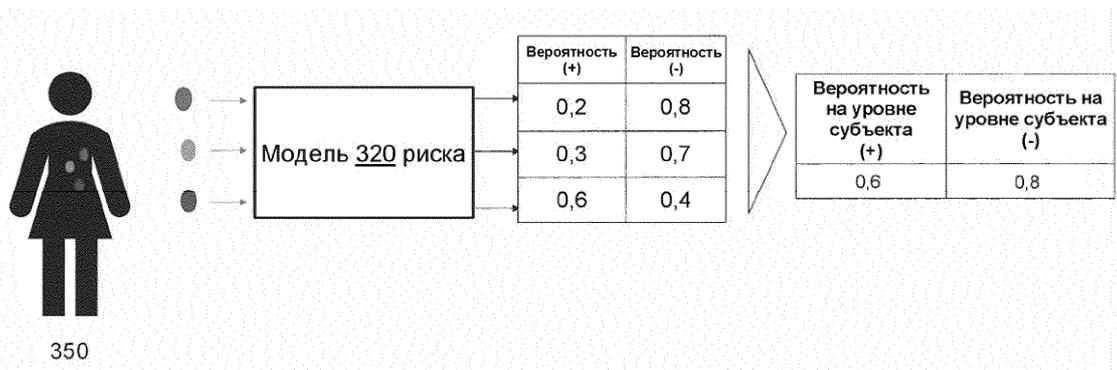
Фиг. 2А



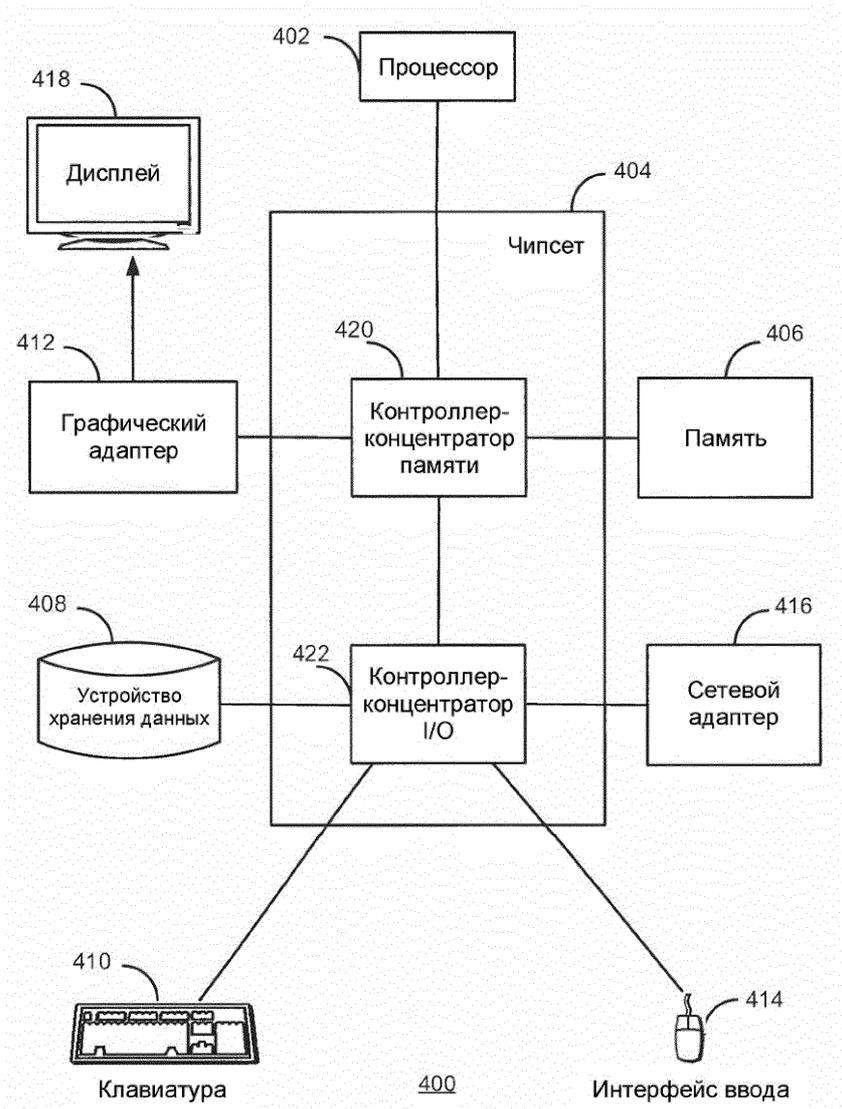
Фиг. 2Б



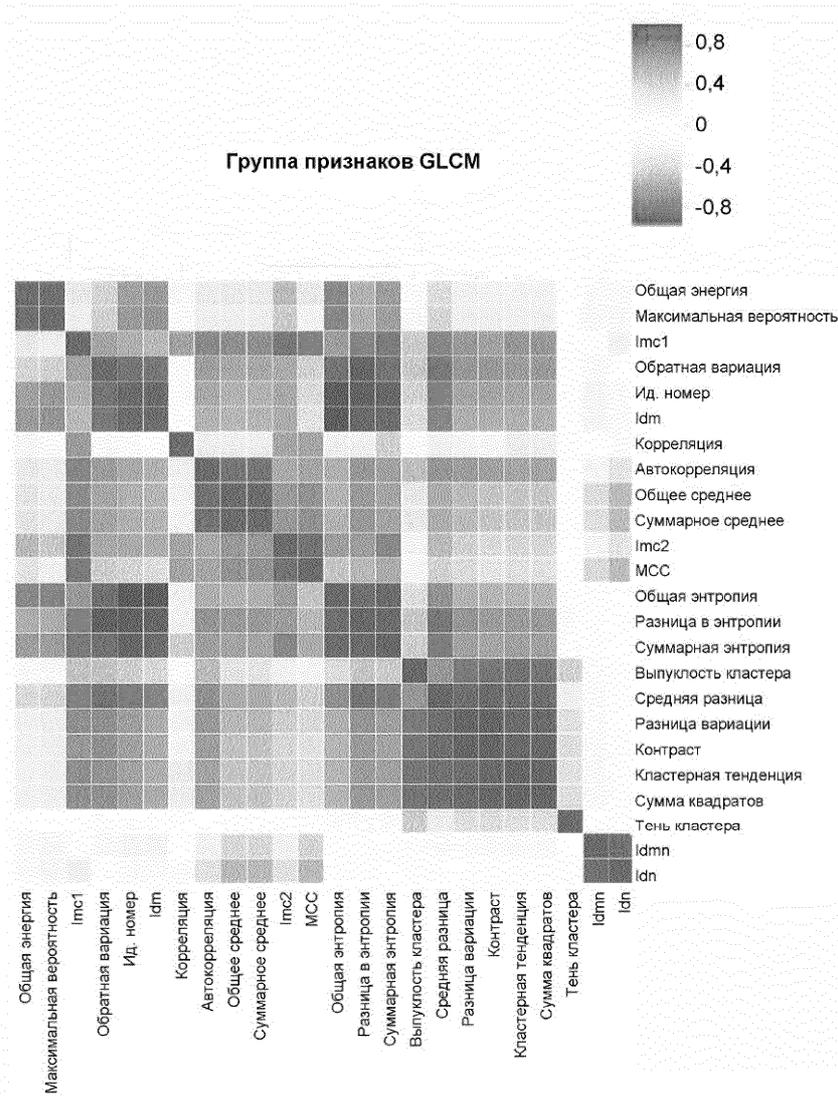
Фиг. 3А



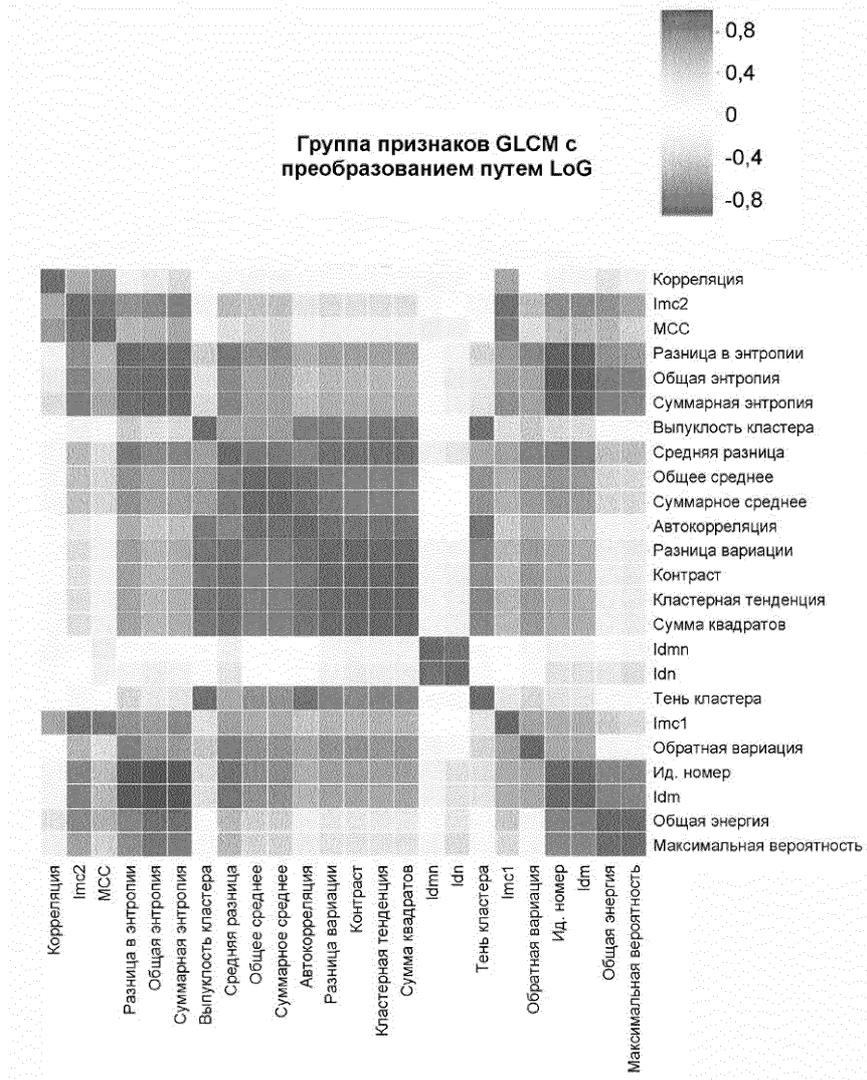
Фиг. 3Б



Фиг. 4

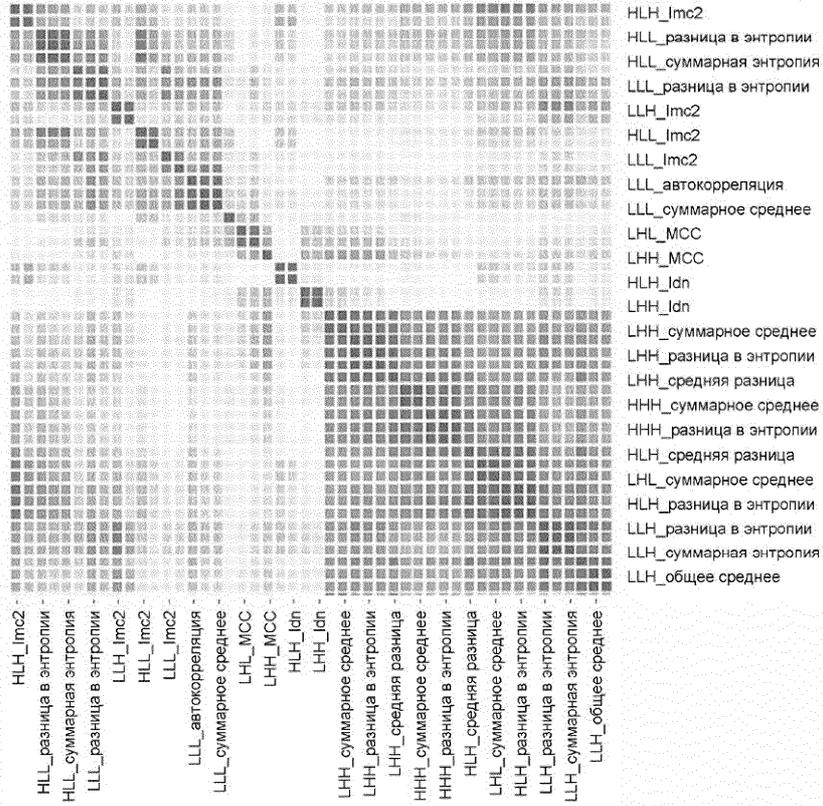
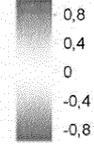


Фиг. 5А

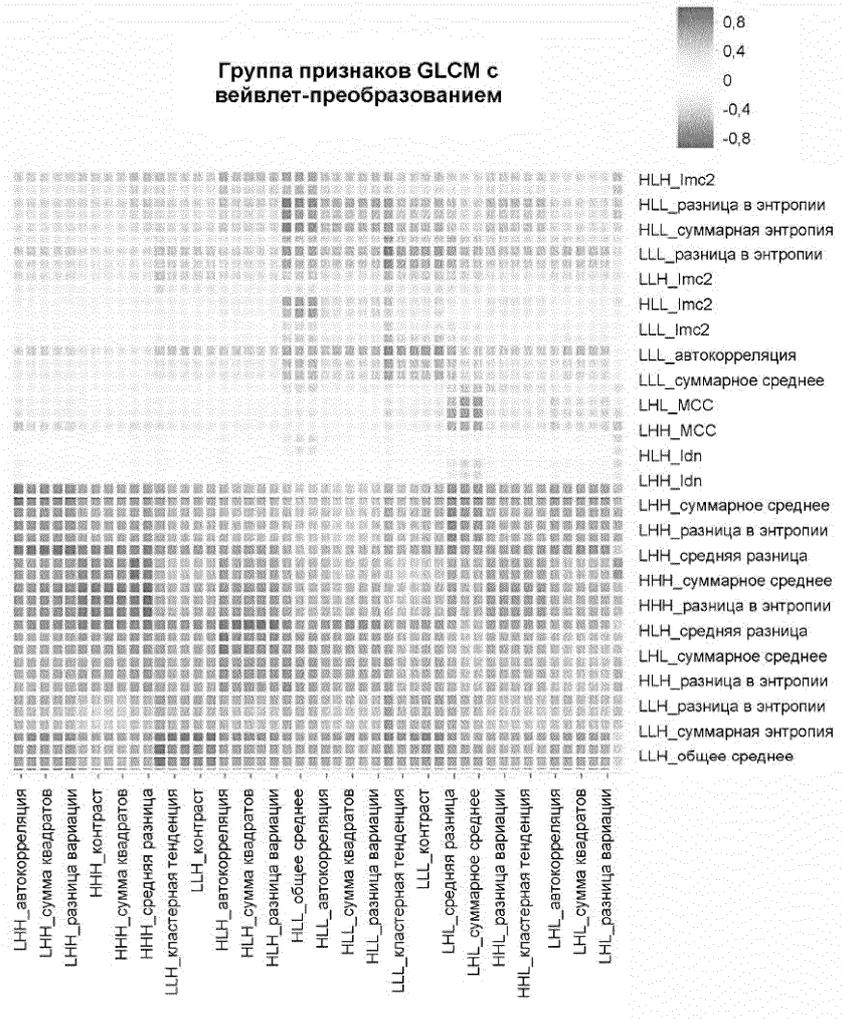


Фиг. 5Б

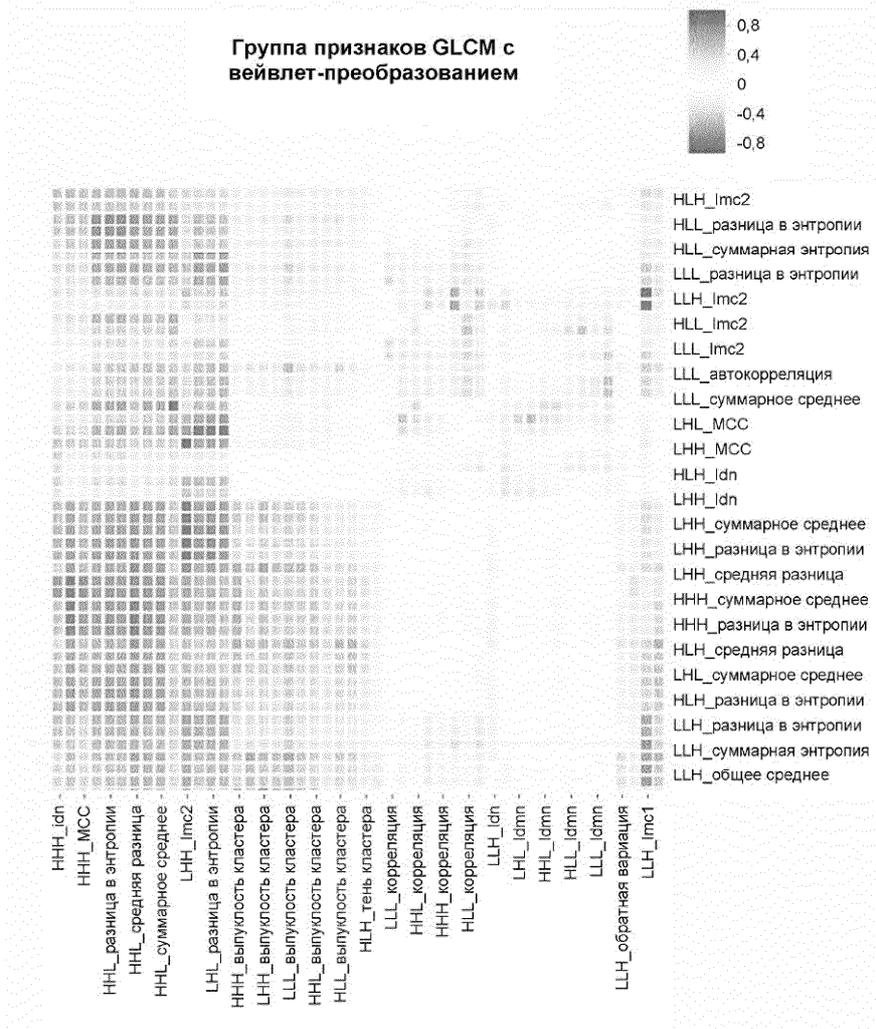
Группа признаков GLCM с
вейвлет-преобразованием



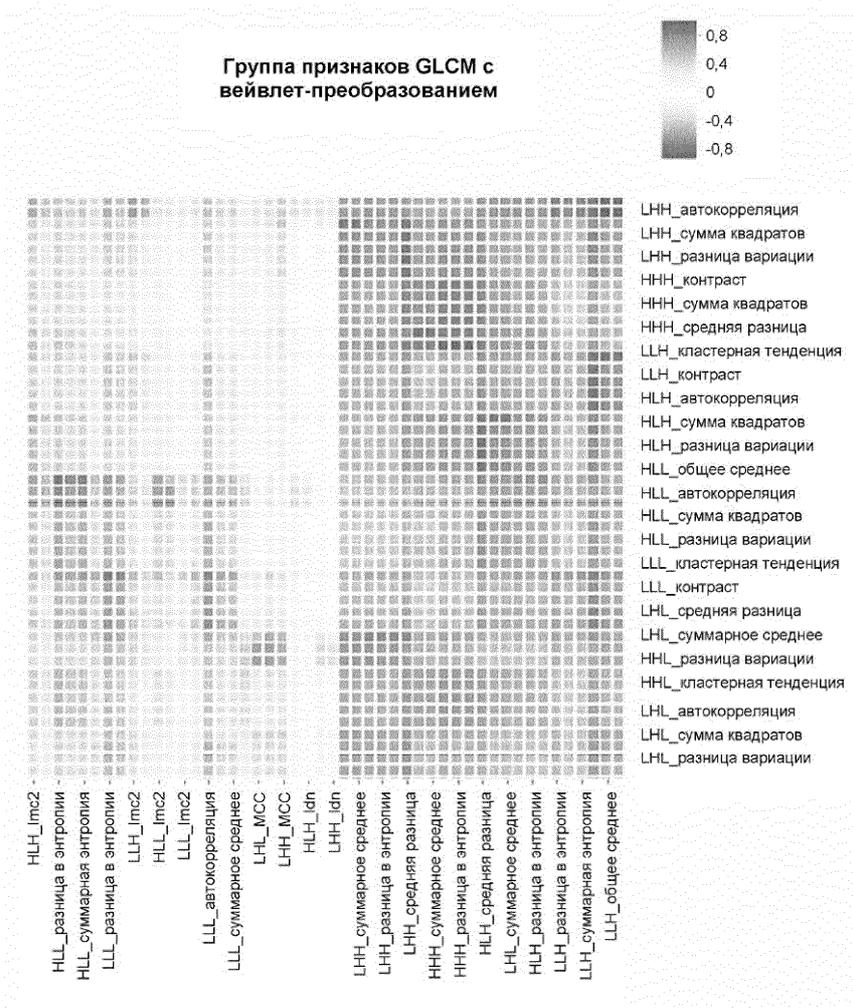
Фиг. 5В



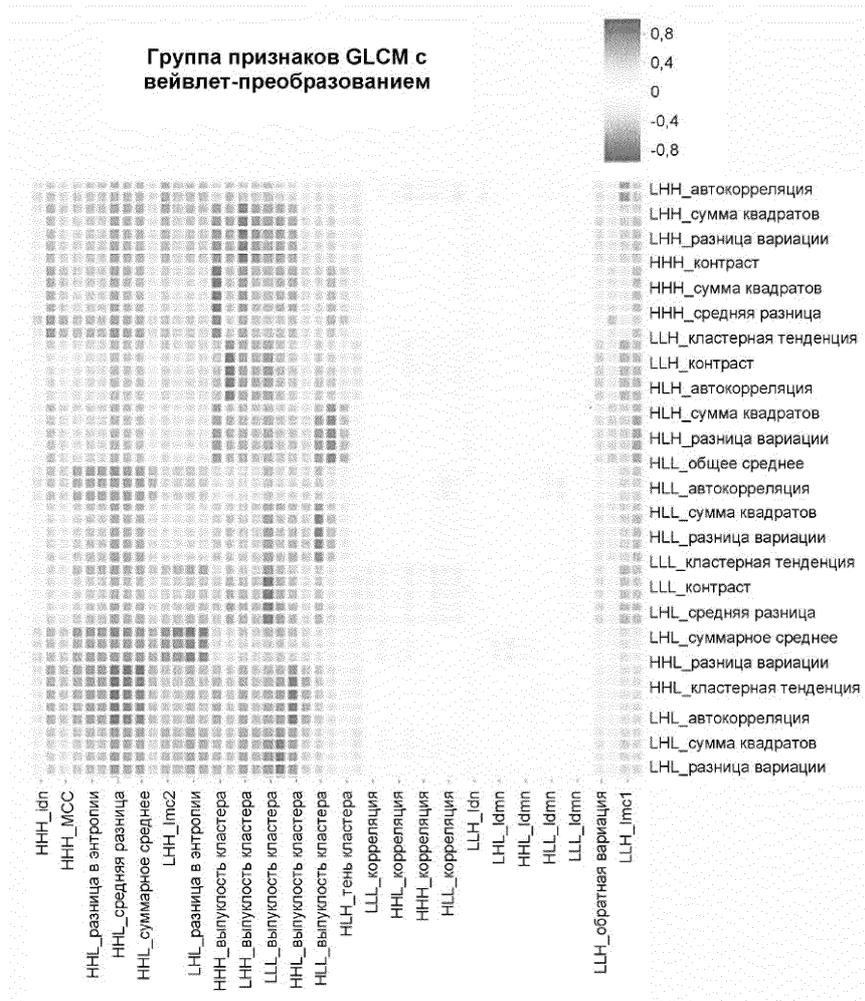
Фиг. 5Г



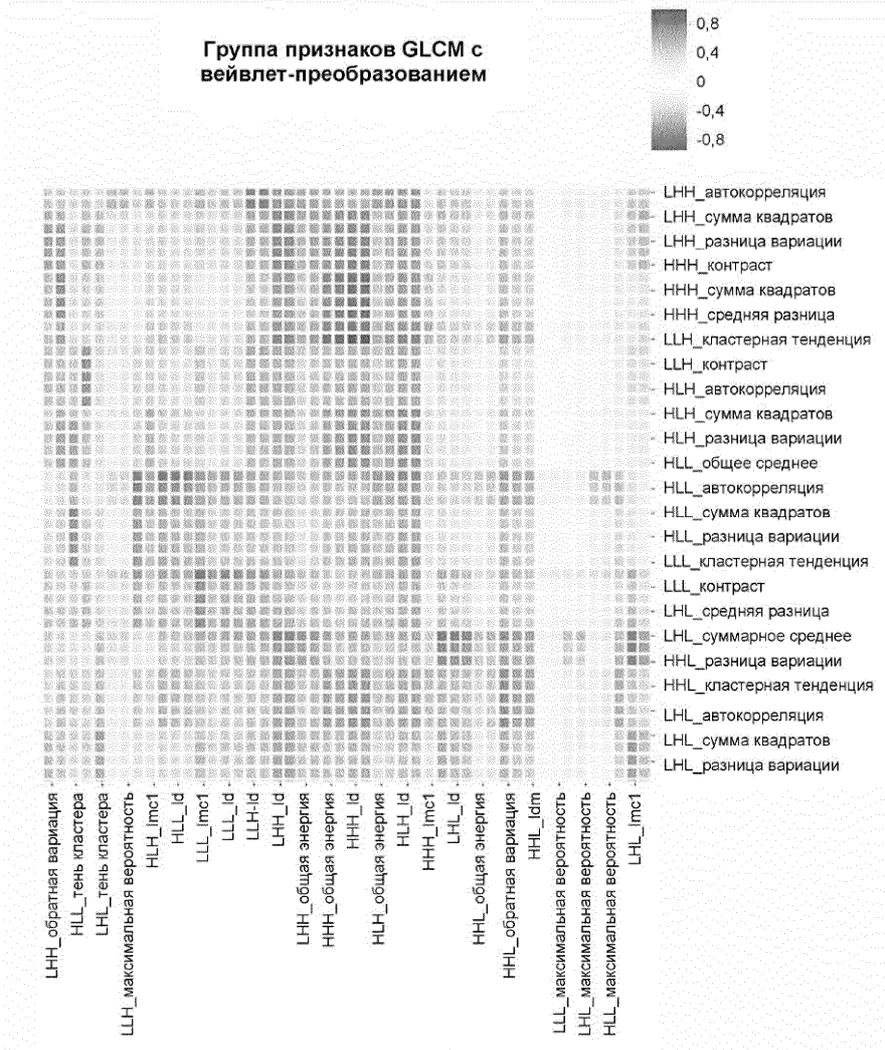
Фиг. 5Д



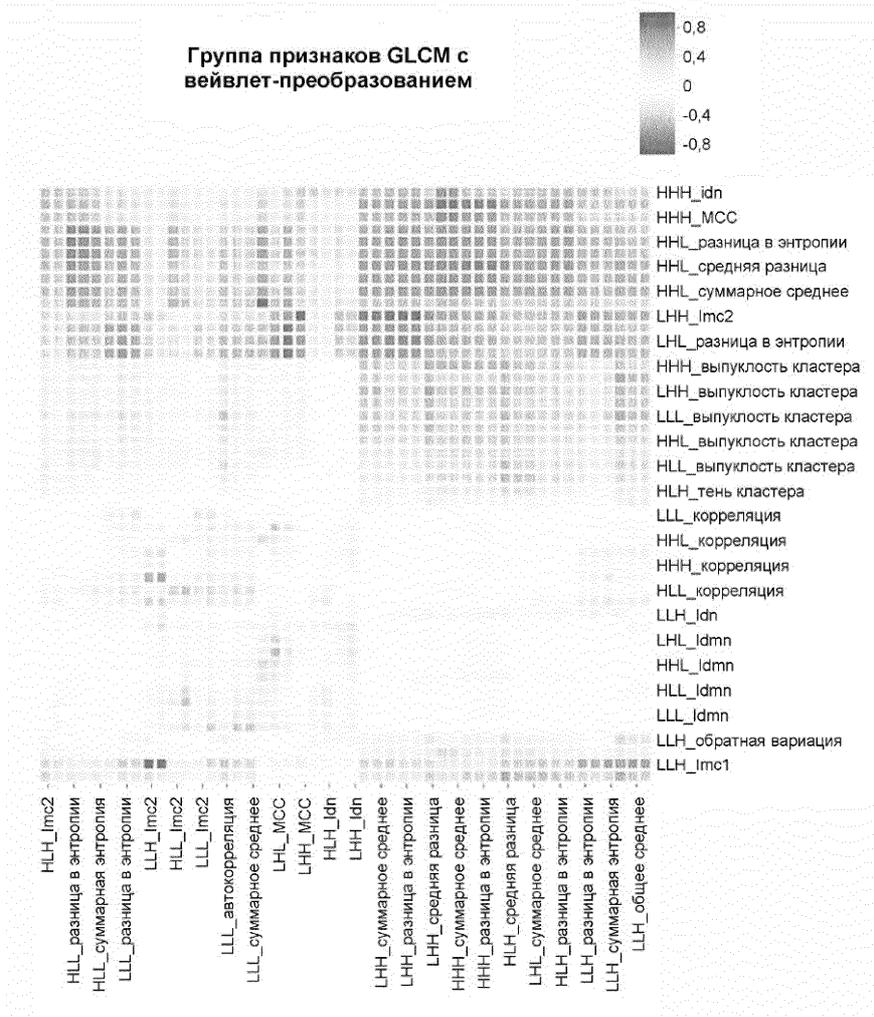
Фиг. 5Ж



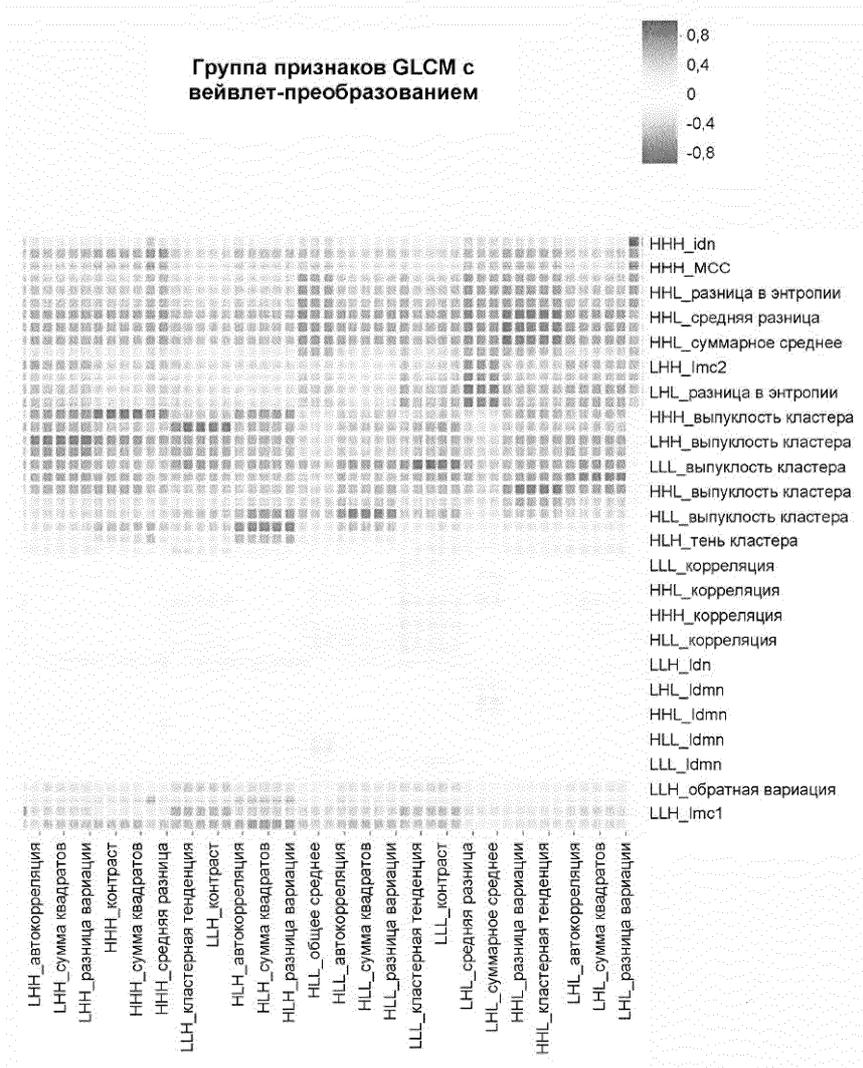
Фиг. 5И



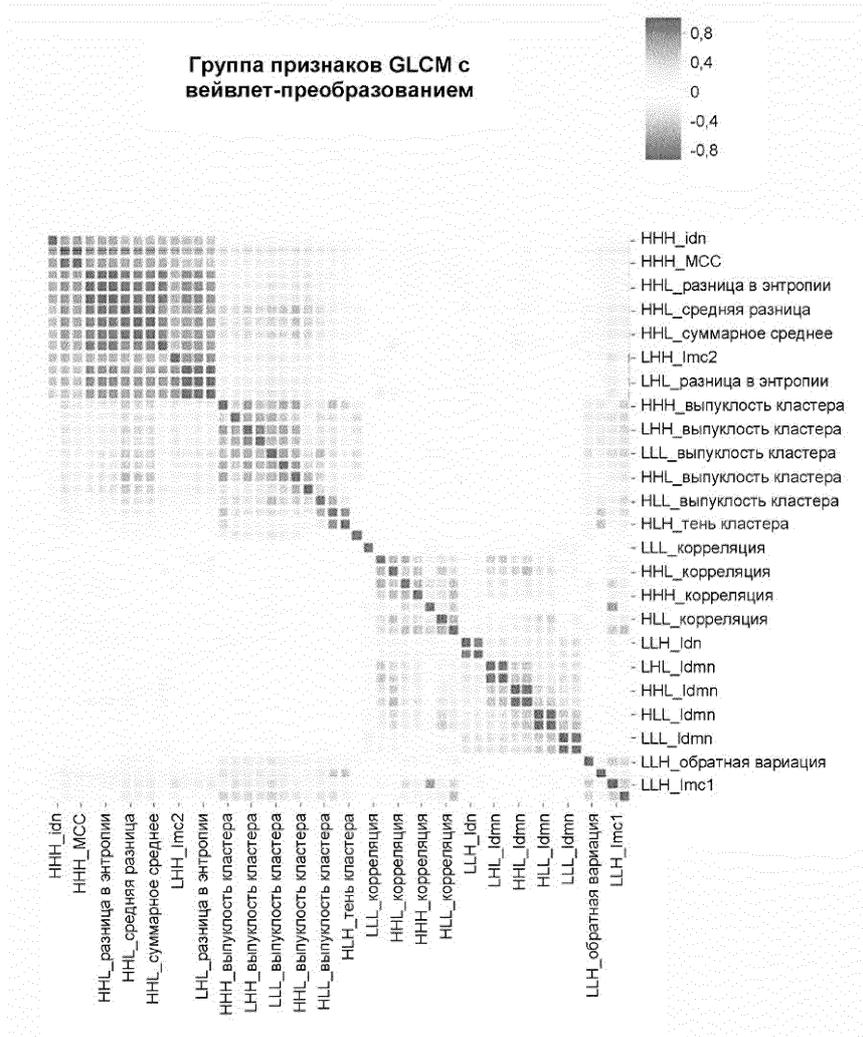
Фиг. 5К



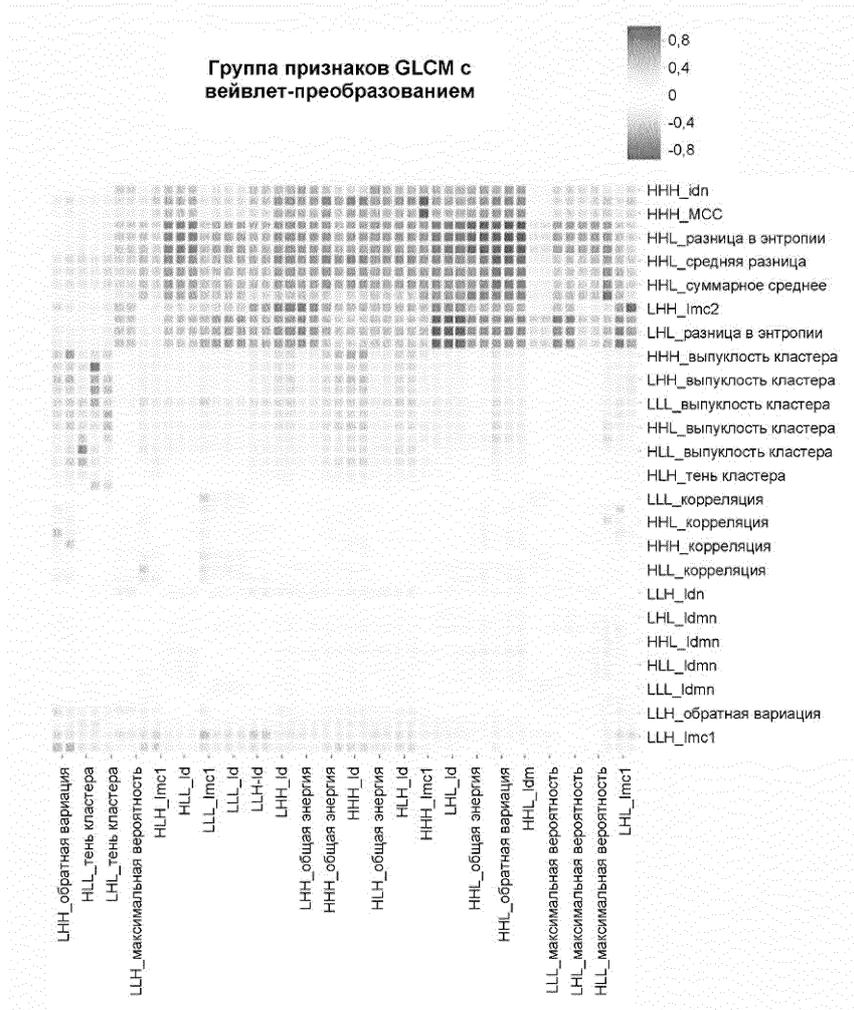
Фиг. 5Л



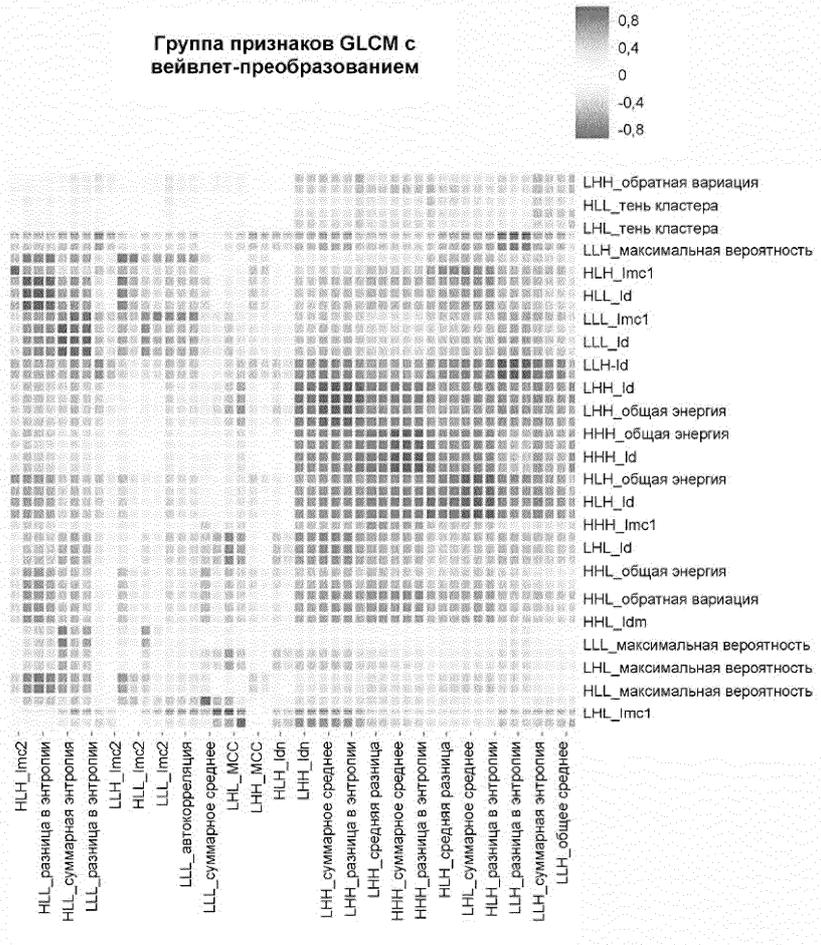
Фиг. 5М



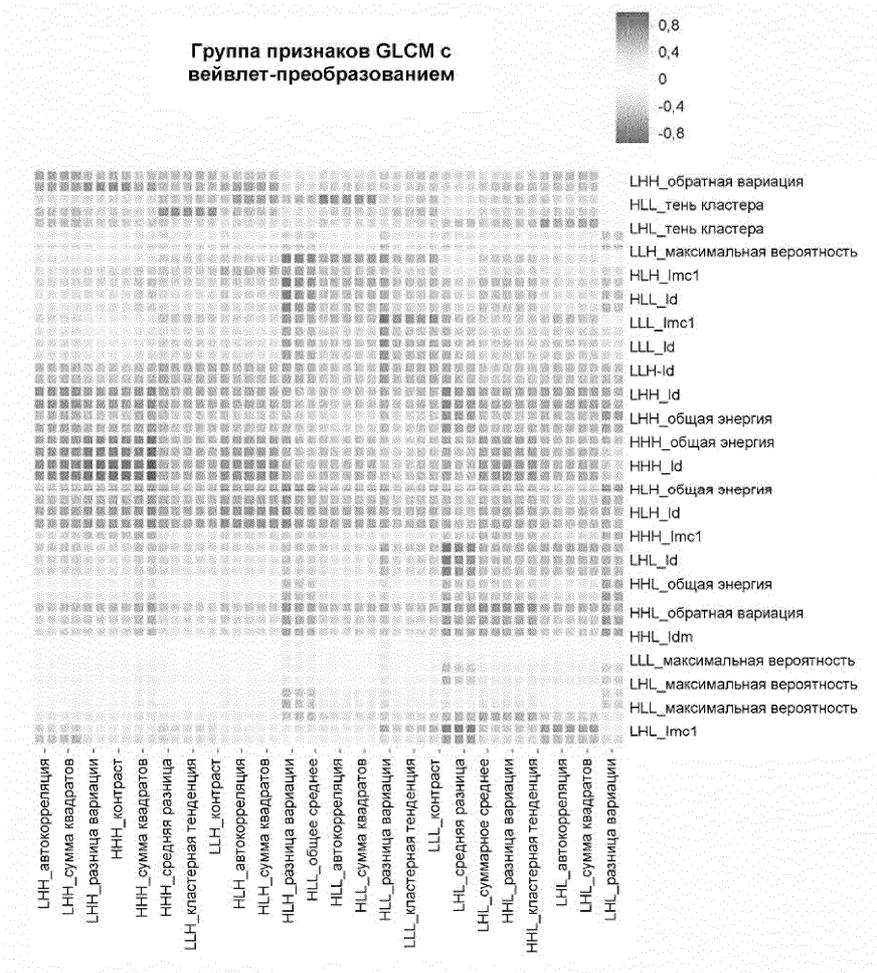
Фиг. 5Н



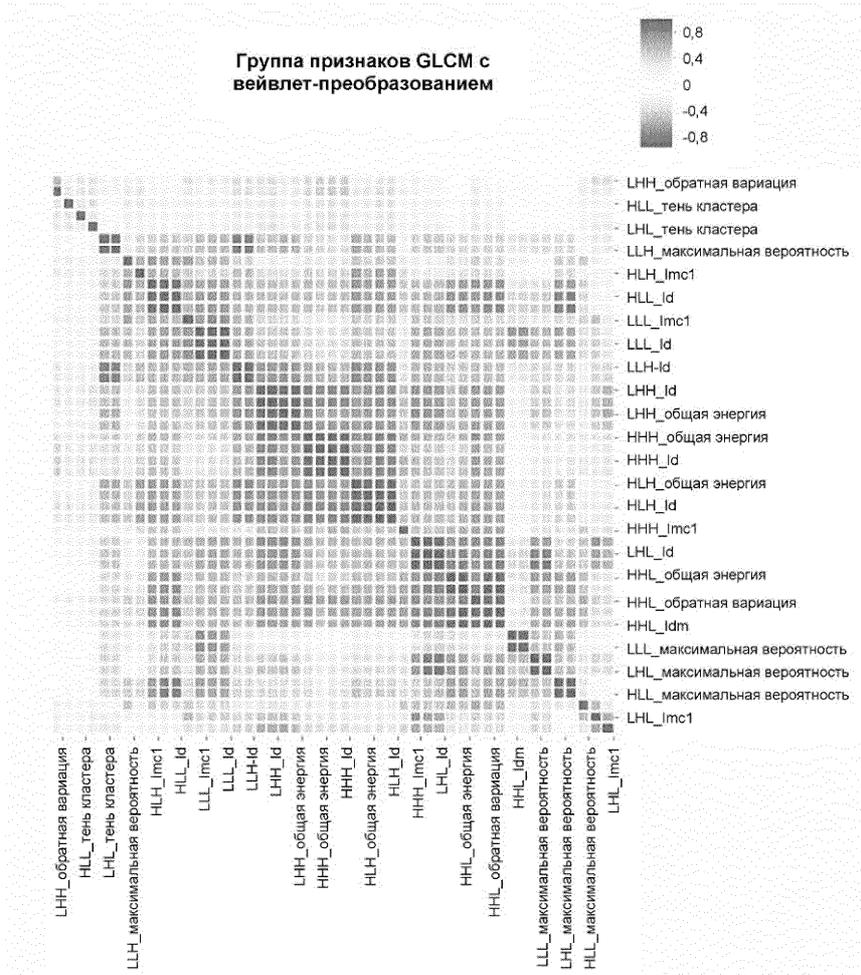
Фиг. 50



Фиг. 5П



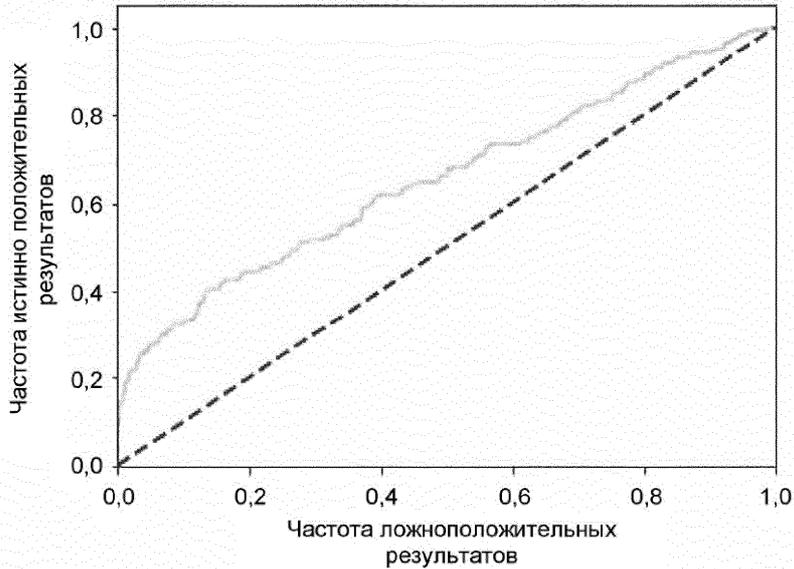
Фиг. 5Р



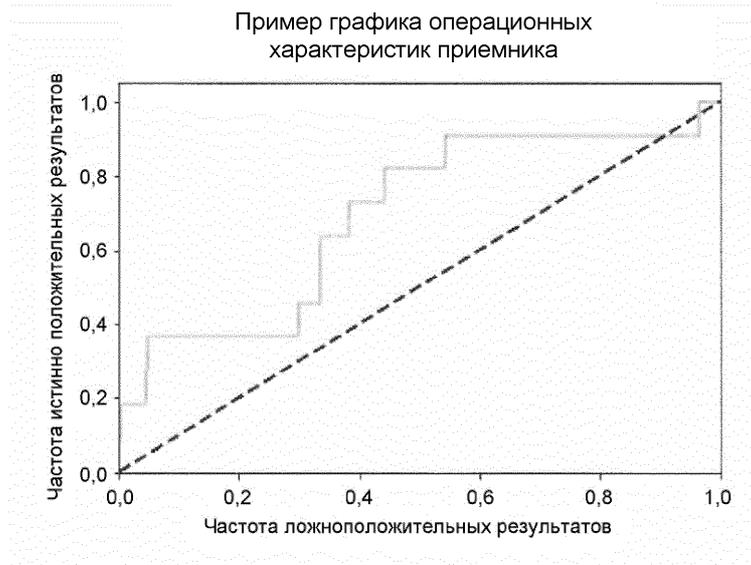
Фиг. 5Т

Производительность на уровне ЛУ, разбиение в соотношении 50 : 50

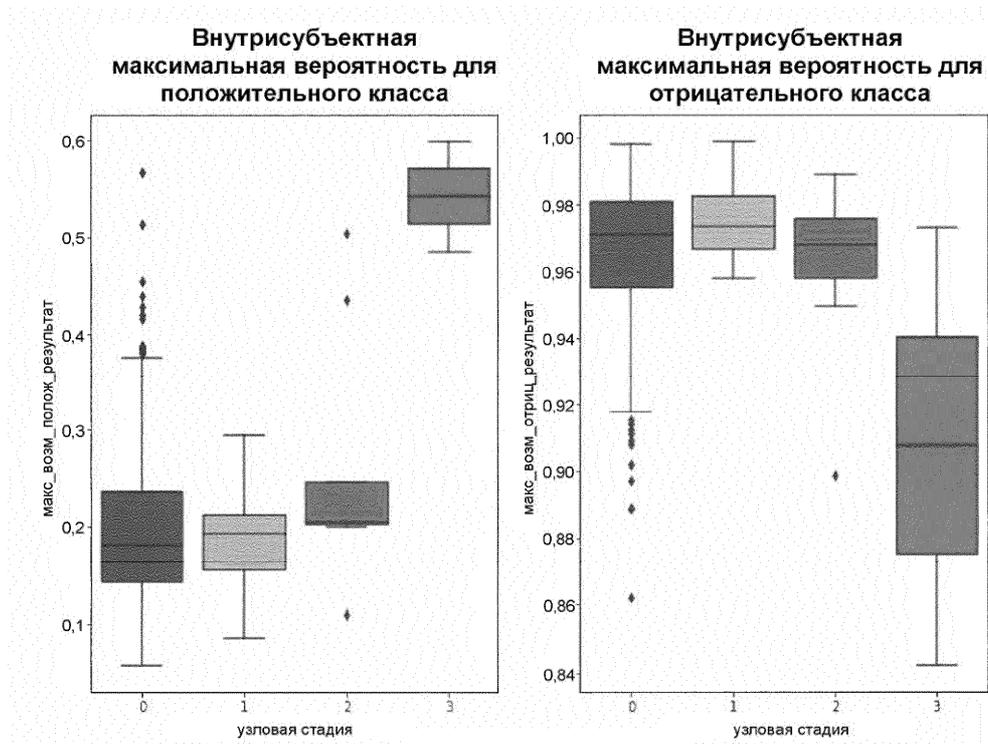
Пример полного графика операционных
характеристик приемника



Фиг. 6



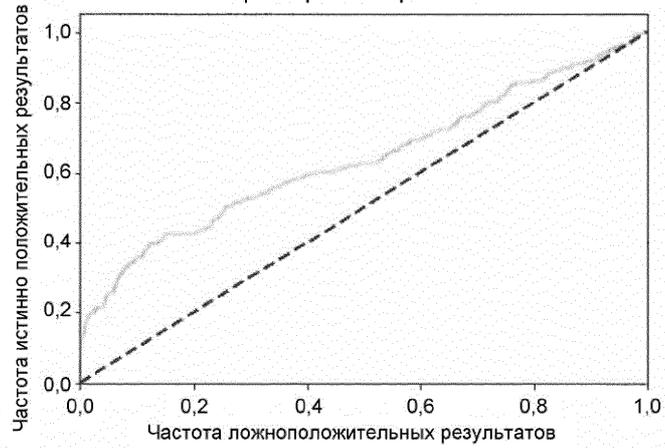
Фиг. 7А



Фиг. 7Б

Производительность на уровне ЛУ, разбиение в соотношении 50 : 50

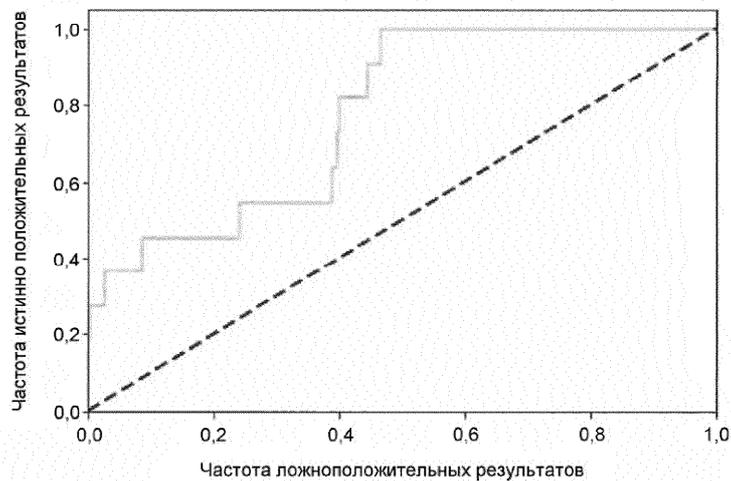
Пример полного графика операционных характеристик приемника



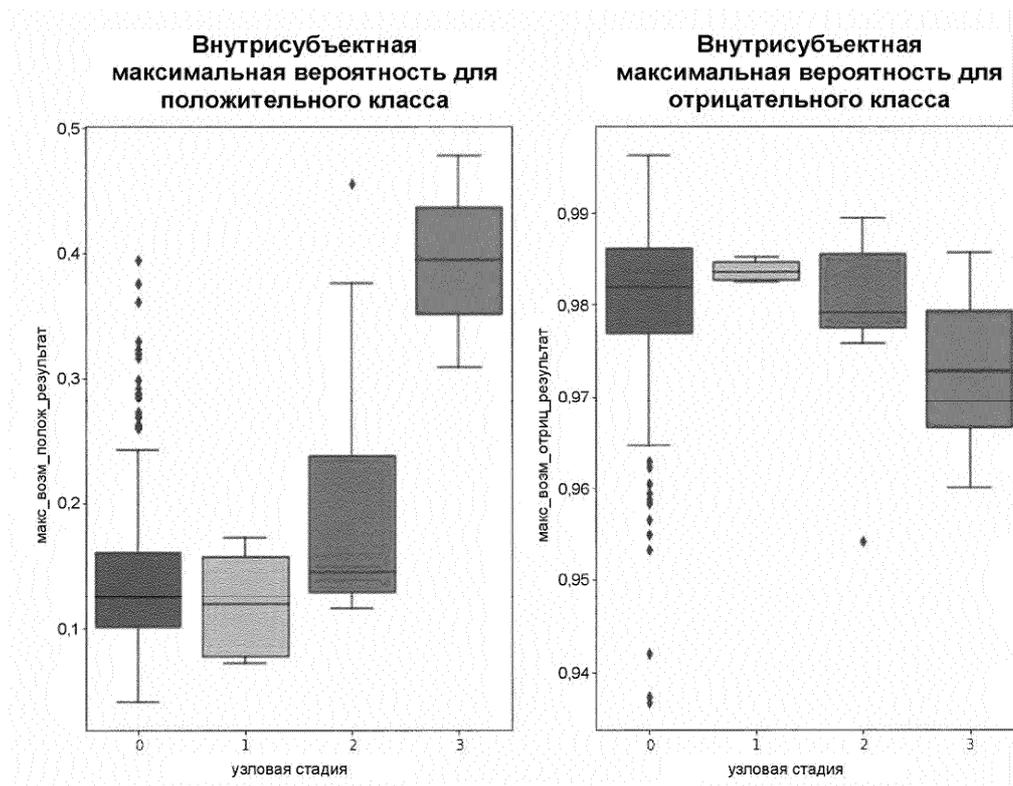
Фиг. 8

Бутстрэп-метод: производительность на уровне субъекта (разбиение в соотношении 50 : 50)

Пример графика операционных характеристик приемника



Фиг. 9А



Фиг. 9Б

