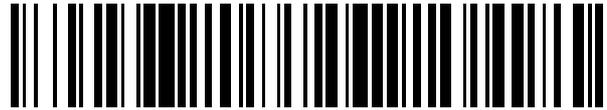


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 138**

51 Int. Cl.:

G01N 15/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2013** **E 13160585 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015** **EP 2645082**

54 Título: **Método de suministro de información relativa a la canceración y dispositivo de suministro de información relativa a la canceración**

30 Prioridad:

30.03.2012 JP 2012083199

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

17.04.2015

73 Titular/es:

SYSMEX CORPORATION (100.0%)
5-1, Wakinohama-Kaigandori 1-chome, Chuo-ku
Kobe-shi
Hyogo 651-0073, JP

72 Inventor/es:

EBI, RYUICHIRO;
TAJIMA, KOKI y
ABE, SHIGEKI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 534 138 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de suministro de información relativa a la canceración y dispositivo de suministro de información relativa a la canceración

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método de suministro de información relativa a la canceración y a un dispositivo de suministro de información relativa a la canceración para el análisis de células y el suministro de información relativa a la cancerización de las células.

10

Antecedentes**Antecedentes de la técnica**

15

Se conoce un analizador para analizar de manera automática las células de un sujeto y proporcionar información relativa a la cancerización de las mismas (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2008/108103). La publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2008/108103 desvela un dispositivo que hace fluir una muestra de medición que incluye células recogidas de un sujeto hacia una celda de flujo, irradia la muestra de medición que fluye a través de la celda de flujo con luz para adquirir una señal de luz dispersada para cada célula, extrae un parámetro característico mediante el análisis de la forma de onda de cada señal de luz dispersada y diferencia la célula cancerosa/atípica de una pluralidad de células usando el parámetro característico.

20

Por ejemplo, en el diagnóstico de tejido del cuello uterino, el proceso desde el estado normal al cáncer tiene una pluralidad de etapas, "normal", "CIN1", "CIN2", "CIN3" y "cáncer" por orden desde el estado normal. "CIN1" es un estado donde las células atípicas están creciendo en un tercio de una capa basal hacia una capa superficial, y es un estado donde la posibilidad de regresión espontánea es alta. Por lo tanto, en "CIN1", el tratamiento se determina como innecesario. "CIN2" es un estado donde las células atípicas están creciendo en dos terceras partes de la capa basal hacia la capa superficial. "CIN3" es un estado donde las células atípicas están creciendo sustancialmente en toda la capa basal hacia la capa superficial. A veces, se determina que es necesario el tratamiento en "CIN2" y "CIN3". Si el estado de "CIN3" sigue avanzando, esto se traduce en "cáncer". Al alcanzar "cáncer", es particularmente necesario tratarlo de inmediato, y es muy importante detectar este estado de forma fiable.

25

30

El analizador descrito en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2008/108103 tiene el problema de que "CIN1", donde el tratamiento es innecesario, se determina como "cáncer" o de que la falsa alarma así denominada aumenta cuando se trata de detectar de forma fiable el "cáncer", pues las células atípicas también existen en "CIN1". Cuando se trata de reducir dicha falsa alarma, puede resultar difícil detectar con fiabilidad el "cáncer". El documento EP 2 045 595 A2 se refiere a un analizador de células y a un método de análisis de células.

35

Sumario de la invención

El alcance de la presente invención se define únicamente por las reivindicaciones adjuntas, y no se ve afectado en ningún grado por las afirmaciones incluidas en el presente sumario.

40

En vista de lo anterior, es un objeto de la presente invención proporcionar un método de suministro de información relativa a la canceración y un dispositivo de suministro de información relativa a la canceración capaz de captar con precisión el avance del tejido hasta el nivel de cáncer y de presentar la información relativa a la cancerización de las células con una alta fiabilidad en base a ello.

45

(1) Un primer aspecto de la presente invención es un método de suministro de información relativa a la canceración para proporcionar información relativa a la canceración de células, método que comprende:

50

adquirir datos de medición que incluyen los primeros datos relativos al tamaño de un núcleo celular, los segundos datos relativos al tamaño de una célula y los terceros datos relativos a la cantidad de ADN de la célula para cada célula que se va a analizar contenida en una muestra de medición que incluye las células obtenidas de tejido epidérmico;

55

adquirir un número de primeras células en las que una proporción del tamaño del núcleo celular con respecto al tamaño de la célula es inferior a un valor umbral predeterminado y que tienen una cantidad de ADN de una célula normal en la que un ciclo celular está en un periodo G0 o un periodo G1 de las células por analizar basándose en los primeros datos, los segundos datos y los terceros datos;

60

adquirir un número de segundas células que tienen una cantidad de ADN superior a la cantidad de ADN de la célula normal en la que el ciclo celular está en un periodo G0 o un periodo G1 de las células por analizar basándose en los terceros datos;

65

calcular una proporción del número adquirido de primeras células y del número de segundas células; y proporcionar información relativa a la cancerización de las células basándose en la proporción obtenida.

De acuerdo con (1), el número de primeras células disminuye relativamente y el número de segundas células aumenta relativamente con el avance de la cancerización del tejido. Por lo tanto, la proporción entre el número de primeras células y el número de segundas células difiere en gran medida entre cuando el tejido es normal y cuando el tejido es canceroso. La cancerización del tejido se puede detectar con precisión mediante la determinación de la cancerización del tejido basándose en la proporción. Además, dado que se obtiene la proporción de dos números de células en las que las tendencias de aumento/reducción son opuestas entre sí, es posible obtener el resultado de la determinación con una alta fiabilidad, incluso si las células por analizar contenidas en la muestra de medición son relativamente escasas.

(2) El método de suministro de información relativa a la cancerización de acuerdo con (1), donde la etapa de adquisición del número de primeras células incluye:

clasificar las células por analizar en un primer grupo de células en las que la proporción del tamaño del núcleo celular con respecto al tamaño de la célula es inferior al valor umbral predeterminado basándose en los primeros datos y los segundos datos; y

adquirir el número de primeras células que tienen la cantidad de ADN de la célula normal en la que el ciclo celular está en el periodo G0 o el periodo G1 de las células por analizar clasificadas en el primer grupo de células basándose en los terceros datos.

De acuerdo con (2), la precisión de la determinación de la cancerización se puede mejorar aún más y la fiabilidad de la información relativa a la cancerización de las células generada en la etapa de producción se puede mejorar aún más.

(3) El método de suministro de información relativa a la cancerización de acuerdo con (1) o (2), donde la etapa de adquisición del número de segundas células incluye:

adquirir el número de segundas células en las que la proporción del tamaño del núcleo celular con respecto al tamaño de la célula está en un intervalo predeterminado superior o igual al valor umbral y donde la cantidad de ADN supera la cantidad de ADN de la célula normal en la que el ciclo celular está en el periodo G0 o el periodo G1 de las células por analizar basándose en los primeros datos, los segundos datos y los terceros datos.

(4) El método de suministro de información relativa a la cancerización de acuerdo con (3), donde la etapa de adquisición del número de segundas células incluye además:

clasificar las células por analizar en un segundo grupo de células en las que la proporción del tamaño del núcleo celular con respecto al tamaño de la célula está en el intervalo predeterminado basándose en los primeros datos y los segundos datos;

adquirir el número de segundas células que tienen la cantidad de ADN superior a la cantidad de ADN de la célula normal en la que el ciclo celular está en el periodo G0 o el periodo G1 de las células por analizar clasificadas en el segundo grupo de células basándose en los terceros datos.

De acuerdo con (3) y (4), la precisión en la determinación de la cancerización se puede mejorar aún más y la fiabilidad de la información relativa a la cancerización de las células generada en la etapa de producción se puede mejorar aún más limitando el intervalo de las células por analizar adquirido en la etapa de adquisición del número de segundas células a las células en las que la proporción del tamaño del núcleo celular con respecto al tamaño de la célula es alta.

(5) El método de suministro de información relativa a la cancerización de acuerdo con (3) o (4), donde el intervalo predeterminado se establece con un límite superior y un límite inferior. Por lo tanto, la precisión de la determinación de la cancerización basándose en la proporción de dos números de células se puede mejorar aún más y la fiabilidad de la información relativa a la cancerización de las células se puede mejorar aún más limitando de manera más apropiada el intervalo de las células por analizar adquirido en la etapa de adquisición del número de segundas células.

(6) El método de suministro de información relativa a la cancerización de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (5), que comprende además:

determinar la célula por analizar del grupo de células contenido en la muestra de medición.

(7) El método de suministro de información relativa a la cancerización de acuerdo con (6), donde la etapa de determinación incluye:

clasificar el grupo de células contenido en la muestra de medición en una célula del mismo tipo que la célula por analizar y la célula de un tipo diferente de la célula por analizar.

De acuerdo con (6) y (7), las células diferentes de las células por analizar entre las células contenidas en la muestra de medición se excluyen de la diana del análisis y, por tanto, la precisión de la determinación de la cancerización de la célula por analizar se puede mejorar.

(8) El método de suministro de información relativa a la cancerización de acuerdo con (6) o (7), donde la etapa de

determinación incluye:

clasificar la célula del mismo tipo que la célula por analizar en una célula agregada y una célula no agregada;
y
determinar la célula clasificada como no agregada como la célula por analizar.

Por consiguiente, las células agregadas de las células contenidas en la muestra de medición se excluyen de la diana del análisis y, por lo tanto, la precisión en la determinación de la cancerización de la célula por analizar se puede mejorar.

(9) El método de suministro de información relativa a la cancerización de acuerdo con uno cualquiera de (6) a (8), que comprende además:

prohibir la producción de información relativa a la cancerización de las células cuando el número de células por analizar determinado en la etapa de determinación es inferior o igual a un número predeterminado.

Si el número de células por analizar es insuficiente, la fiabilidad del resultado de la determinación se puede degradar, incluso si la cancerización se determina con la proporción de los dos números de células. Por lo tanto, cuando el número de células por analizar es inferior o igual a un número predeterminado, se prohíbe la producción de la información relativa a la cancerización de las células, de modo que es posible evitar de antemano la generación de información de baja fiabilidad, pudiéndose llevar a cabo sin problemas un diagnóstico apropiado. En este caso, se genera más preferentemente la información que indica que el número de células que hay que analizar es insuficiente. Entonces se pueden tomar fácilmente medidas tales como la recogida de células epidérmicas, y similares.

(10) El método de suministro de información relativa a la cancerización de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9), que comprende además:

irradiar la muestra de medición que incluye la célula obtenida del tejido epidérmico con luz; y
detectar la información óptica, donde
los datos de medición se adquieren basándose en la información óptica detectada en la etapa de adquisición de los datos de medición.

(11) El método de suministro de información relativa a la cancerización de acuerdo con (10), donde la etapa de detección de la información óptica incluye la irradiación de la muestra de medición que fluye a través de una celda de flujo con luz, la información óptica incluye información relativa a la luz dispersada incluyendo una forma de onda de una intensidad de luz dispersada, y los segundos datos se adquieren basándose en una anchura de la forma de onda de la intensidad de la luz dispersada detectada en la etapa de adquisición de los datos de medición.

De acuerdo con (10) y (11), dado que los datos de medición se adquieren basándose en la información óptica, tal como la intensidad de la luz dispersada, se pueden adquirir de manera más precisa y sencilla de los primeros a los terceros datos.

(12) El método de suministro de información relativa a la cancerización de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (11), donde el tejido epidérmico es de cuello uterino.

(13) Un segundo aspecto de la presente invención es un dispositivo de suministro de información relativa a la cancerización para proporcionar información relativa a la cancerización de las células, dispositivo de suministro de información relativa a la cancerización que comprende un controlador configurado para realizar operaciones que comprenden:

adquirir datos de medición que incluyen los primeros datos relativos al tamaño de un núcleo celular, los segundos datos relativos al tamaño de una célula y los terceros datos relativos a la cantidad de ADN de la célula para cada célula que se va a analizar contenida en una muestra de medición que incluye las células obtenidas de tejido epidérmico;

adquirir un primer número de células en las que una proporción del tamaño del núcleo celular con respecto al tamaño de la célula es inferior a un valor umbral predeterminado y que tienen una cantidad de ADN de una célula normal en la que un ciclo celular está en un periodo G0 o un periodo G1 de las células por analizar basándose en los primeros datos, los segundos datos y los terceros datos;

adquirir un segundo número de células que tienen una cantidad de ADN superior a la cantidad de ADN de la célula normal en la que el ciclo celular está en periodo G0 o un periodo G1 de las células por analizar basándose en los terceros datos;

calcular una proporción del primer número adquirido de células y del segundo número de células; y
proporcionar información relativa a la cancerización de las células basándose en la proporción obtenida.

(14) El dispositivo de suministro de información relativa a la cancerización de acuerdo con (13), que comprende además:

una unidad de detección para irradiar con luz cada célula por analizar contenida en una muestra de medición que incluye las células obtenidas del tejido epidérmico, y detectar la información óptica, donde el controlador adquiere los datos de medición basándose en la información óptica detectada.

5 (15) Un tercer aspecto de la presente invención es un medio de almacenamiento no transitorio que almacena programas ejecutables por al menos un procesador, haciendo los programas que el al menos un procesador realice un método de suministro de información relativa a las células cancerosas, método que comprende:

10 adquirir datos de medición que incluyen los primeros datos relativos al tamaño de un núcleo celular, los segundos datos relativos al tamaño de una célula y los terceros datos relativos a la cantidad de ADN de la célula para cada célula que se va a analizar contenida en una muestra de medición que incluye las células obtenidas de tejido epidérmico;

15 adquirir un primer número de células en las que una proporción del tamaño del núcleo celular con respecto al tamaño de la célula es inferior a un valor umbral predeterminado y que tienen una cantidad de ADN de una célula normal en la que un ciclo celular está en un periodo G0 o un periodo G1 de las células por analizar basándose en los primeros datos, los segundos datos y los terceros datos;

20 adquirir un segundo número de células que tienen una cantidad de ADN superior a la cantidad de ADN de la célula normal en la que el ciclo celular está en un periodo G0 o un periodo G1 de las células por analizar basándose en los terceros datos;

calcular una proporción del primer número adquirido de células y del segundo número de células; y proporcionar información relativa a la cancerización de las células basándose en la proporción obtenida.

25 De acuerdo con (13) y (15), el número de primeras células disminuye relativamente y el número de segundas células aumenta relativamente con el avance de la cancerización del tejido. Por lo tanto, la proporción del número de primeras células y del número de segundas células difiere en gran medida entre cuando el tejido es normal y cuando el tejido es canceroso. La cancerización del tejido se puede captar con precisión determinándose la cancerización del tejido basándose en la proporción. Además, dado que se obtiene la proporción de dos números de células en la que las tendencias al aumento/a la reducción son opuestas entre sí, es posible obtener con alta fiabilidad el resultado de la determinación, incluso si las células por analizar contenidas en la muestra de medición son relativamente escasas.

35 De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un método de suministro de información relativa a la cancerización y un dispositivo de suministro de información relativa a la cancerización capaz de captar con precisión el avance del tejido hasta el nivel de cáncer y de presentar la información relativa a la cancerización del tejido con una alta fiabilidad en base a ello.

40 Los efectos y la importancia de la presente invención deberían ser más evidentes a partir de la descripción de la realización descrita a continuación. Se ha de reconocer que la realización descrita a continuación es simplemente un ejemplo en la aplicación de la presente invención, y la presente invención no debe quedar limitada por la realización descrita a continuación.

Breve descripción de las figuras

45 La Fig. 1 es una vista en perspectiva que muestra esquemáticamente una configuración de un aspecto exterior de un dispositivo de suministro de información relativa a la cancerización de acuerdo con la presente realización;

la Fig. 2 es una vista en planta que muestra esquemáticamente una configuración del interior de un dispositivo de medición de acuerdo con la presente realización;

la Fig. 3 es una vista que muestra una configuración de un citómetro de flujo de acuerdo con la presente realización;

50 la Fig. 4 es una vista que muestra una configuración de un dispositivo de medición de acuerdo con la presente realización;

la Fig. 5 es una vista que muestra una configuración de un dispositivo de procesamiento de datos de acuerdo con la presente realización;

55 la Fig. 6 es un diagrama de flujo que muestra una operación de análisis del dispositivo de suministro de información relativa a la cancerización de acuerdo con la presente realización;

la Fig. 7A es una vista que describe una señal de luz dispersada hacia adelante y una señal de fluorescencia lateral de acuerdo con la presente realización;

la Fig. 7B es una vista que muestra esquemáticamente una sección transversal ampliada de células epidérmicas del cuello uterino;

60 la Fig. 7C es una vista que muestra una relación entre la proporción de N/C y el tamaño de la célula;

la Fig. 8A es una vista que muestra una relación de la cantidad de ADN y el número de células del ciclo celular de acuerdo con la presente realización;

la Fig. 8B es una vista que muestra una cantidad de ADN que varía para cada ciclo celular;

65 la Fig. 9 es un diagrama de flujo que muestra un procesamiento de análisis del dispositivo de procesamiento de datos de acuerdo con la presente realización;

la Fig. 10 es una vista que muestra un diagrama de dispersión y un histograma generado mediante el

procesamiento de análisis de acuerdo con la presente realización;

la Fig. 11 es una vista que muestra un diálogo que aparece en la unidad de visualización de acuerdo con la presente realización;

5 la Fig. 12 es una vista que muestra un diagrama de dispersión de muestras en las que el grado de avance del cáncer difiere de acuerdo con la presente realización;

la Fig. 13 es un histograma creado mediante la extracción del grupo de células contenido en la región de alta proporción de N/C para muestras en las que el grado de avance del cáncer difiere de acuerdo con la presente realización;

10 la Fig. 14 es un histograma creado mediante la extracción del grupo de células contenido en la región de baja proporción de N/C para muestras en las que el grado de avance del cáncer difiere de acuerdo con la presente realización;

la Fig. 15 es una vista que describe una relación del resultado de la determinación del diagnóstico de tejido y el resultado de la determinación mediante la determinación 1 de acuerdo con la presente realización;

15 la Fig. 16 es una vista que describe una relación del resultado de la determinación del diagnóstico de tejido y el resultado de la determinación de acuerdo con la determinación de 2, y una vista que describe una relación del resultado de la determinación del diagnóstico de tejido y el resultado de la determinación final de acuerdo con la presente realización;

la Fig. 17 es un diagrama de flujo que muestra una variante del procesamiento de análisis del dispositivo de procesamiento de datos de acuerdo con la presente realización; y

20 la Fig. 18 es una vista que muestra una variante de un conjunto de regiones del diagrama de dispersión y del histograma de acuerdo con la presente realización.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

25 De aquí en adelante, en el presente documento, se describirán las realizaciones preferidas de la presente invención con referencia a las figuras.

De aquí en adelante, en el presente documento, se describirá un dispositivo de suministro de información relativa a la canceración 1 de acuerdo con la presente realización con referencia a las figuras.

30 El dispositivo de suministro de información relativa a la canceración 1 hace fluir una muestra de medición que incluye una célula (muestra biológica) recogida de un paciente (sujeto) a una celda de flujo e irradia la muestra de medición que fluye a través de la celda de flujo con una luz láser. A continuación, se detecta la luz (luz dispersada hacia adelante, luz dispersada lateralmente, fluorescencia lateral) de la muestra de medición y se analizan las
35 señales de luz obtenidas para determinar si la celda contiene células cancerosas o células en proceso de convertirse en cancerosas (denominadas de aquí en adelante colectivamente "célula cancerosa"). En concreto, el dispositivo de suministro de información relativa a la canceración 1 se usa en la exploración de un cáncer de cuello uterino usando células epidérmicas del cuello uterino obtenidas de la paciente.

40 La Fig. 1 es una vista en perspectiva que muestra esquemáticamente una configuración de un aspecto externo del dispositivo de suministro de información relativa a la canceración 1.

El dispositivo de suministro de información relativa a la canceración 1 incluye un dispositivo de medición 2 que realiza la medición, y similares de una muestra biológica obtenida del paciente, y un dispositivo de procesamiento de
45 datos 3 que está conectado al dispositivo de medición 2 y que realiza el análisis, la visualización (salida), y similares del resultado de la medición. En una superficie frontal del dispositivo de medición 2 hay instalada una unidad de ajuste de muestras 2a para el establecimiento de una pluralidad de recipientes de muestras 4 (véase la Fig. 2) que aloja una solución mixta (muestra) de una solución de conservación, donde el metanol es el componente principal, y la muestra biológica obtenida del paciente. El dispositivo de procesamiento de datos 3 incluye una unidad de entrada
50 31 y una unidad de visualización 32.

La Fig. 2 es una vista en planta que muestra esquemáticamente una configuración del interior del dispositivo de medición 2.

55 La unidad de ajuste de muestras 2a transporta secuencialmente un bastidor 4a, donde se fija una pluralidad de recipientes de muestras 4, hasta una posición de aspiración de la muestra mediante una unidad de pipeta de muestras 11.

La unidad de pipeta de muestras 11 transfiere la muestra del recipiente de muestras 4 a una primera unidad de dispersión 12. La unidad de pipeta de muestras 11 también transfiere la muestra de la primera unidad de dispersión
60 12 a una unidad de subdetección 13 y una unidad de diferenciación/sustitución 14. La unidad de pipeta de muestras 11 proporciona, además, una solución concentrada en la unidad de diferenciación/sustitución 14 a un recipiente de la muestra de medición 5. La unidad de pipeta de muestras 11 está configurada para poderse mover hasta una posición superior de una sección de alojamiento de muestras 12a de la primera unidad de dispersión 12, una
65 sección de recuperación de muestras 13a de la unidad de subdetección 13, la unidad de diferenciación/sustitución 14 y el recipiente de la muestra de medición 5 colocado en una sección de intercambio de muestras 11b.

La unidad de pipeta de muestras 11 incluye una pipeta 11a, que aspira y descarga la muestra, y una unidad que determina la cantidad de muestra (no mostrada) (cilindro de determinación de la cantidad, motor para accionar un pistón del cilindro de determinación de la cantidad, y similares). La unidad de pipeta de muestras 11 determina la cantidad de la muestra con la unidad de determinación de la cantidad de muestra para poder suministrar una cantidad predeterminada de muestra a cada unidad descrita anteriormente con la pipeta 11a.

La primera unidad de dispersión 12 ejecuta el primer proceso de dispersión para dispersar las células en agregación contenidas en la muestra por la muestra. En concreto, el primer proceso de dispersión es un proceso de aplicación de fuerza de cizalla para aplicar fuerza de cizalla sobre las células en agregación con el fin de dispersar las células en agregación. La primera unidad de dispersión 12 incluye una sección de alojamiento de muestras 12a capaz de alojar la muestra, y está configurada para aplicar mecánicamente la fuerza de cizalla sobre las células en agregación de la muestra suministrada a la sección de alojamiento de muestras 12a.

La unidad de subdetección 13 realiza la medición de la concentración de la muestra antes de la medición real mediante una unidad de detección principal 22. La unidad de subdetección 13 adopta un citómetro de flujo 40 (véase la Fig. 3A) que tiene una configuración sustancialmente igual a la de la unidad de detección principal 22, que se describirá más adelante.

La unidad de diferenciación/sustitución 14 recibe la muestra realizada con el primer proceso de dispersión de la primera unidad de dispersión 12, y sustituye a la solución de conservación, donde el metanol es el componente principal, contenida en la muestra recibida con una solución diluida. La unidad de diferenciación/sustitución 14 también diferencia la célula que se va a medir (célula epidérmica, célula de la glándula del cuello uterino) contenida en la muestra, y las células (glóbulos rojos, glóbulos blancos de la sangre, bacterias, etc.), así como las sustancias foráneas distintas de las anteriores células. La unidad de diferenciación/sustitución 14 concentra la muestra, aumentando así la concentración de las células que se van a medir contenidas en la muestra para obtener el número de mediciones de células necesarias para la medición mediante la unidad de detección principal 22. Se disponen dos unidades de diferenciación/sustitución 14 para la eficacia del procesamiento.

Una unidad de transferencia de recipientes 15 agarra el recipiente de la muestra de medición 5 fijado en una unidad de reacción 18 con una sección de agarre de tipo tijera 15a, y transfiere el recipiente de la muestra de medición a la sección de intercambio de muestras 11b, una segunda unidad de dispersión 16, una unidad de eliminación de líquido 17 y la unidad de reacción 18. La unidad de transferencia de recipientes 15 está configurada para poder mover la sección de agarre 15a a lo largo de una trayectoria circular predeterminada. La unidad de transferencia de recipientes 15 también está configurada para poder mover la sección de agarre 15a en sentido ascendente y descendente. La sección de intercambio de muestras 11b, la segunda unidad de dispersión 16, la unidad de eliminación de líquido 17 y la unidad de reacción 18 están dispuestas en la trayectoria circular. Por lo tanto, el recipiente de la muestra de medición 5 fijado en la unidad de reacción 18 puede ser agarrado por la sección de agarre 15a de la unidad de transferencia de recipientes 15 para transferirlo a cada unidad en la trayectoria circular.

La segunda unidad de dispersión 16 ejecuta el segundo proceso de dispersión diferente del primer proceso de dispersión en la muestra ejecutada con el primer proceso de dispersión mediante la primera unidad de dispersión 12. En concreto, la segunda unidad de dispersión 16 está configurada para aplicar una vibración ultrasónica en la muestra ejecutada con el primer proceso de dispersión mediante la primera unidad de dispersión 12 y concentrada (aumentándose la concentración de la célula por medir) en la unidad de diferenciación/sustitución 14. Las células en agregación que quedan tras el primer proceso de dispersión son dispersadas a las células individuales por la segunda unidad de dispersión 16.

La unidad de eliminación de líquido 17 elimina (drena) el líquido unido a la superficie exterior del recipiente de la muestra de medición 5 después del segundo proceso de dispersión realizado por la segunda unidad de dispersión 16. El segundo proceso de dispersión se ejecuta con el recipiente de la muestra de medición 5 sumergido en líquido. La unidad de eliminación de líquido 17 está configurada para eliminar las gotas de agua unidas a la superficie exterior del recipiente de la muestra de medición 5 mediante el suministro de flujo de aire a la superficie exterior del recipiente de la muestra de medición 5. De este modo, se evita que el líquido se adhiera a cada unidad cuando el recipiente de la muestra de medición 5 se encuentra en cada unidad tal como la unidad de reacción 18.

La unidad de reacción 18 promueve la reacción entre la muestra del recipiente de la muestra de medición 5 y el reactivo añadido por una primera unidad de adición de reactivo 19 y una segunda unidad de adición de reactivo 20. La unidad de reacción 18 incluye una mesa de rotación circular 18a configurada para ser girada por una unidad de accionamiento (no mostrada). Una pluralidad de soportes 18b, a los que se puede fijar el recipiente de la muestra de medición 5, está dispuesta en el borde periférico exterior de la mesa de rotación 18a. El recipiente de la muestra de medición 5 se encuentra en el soporte 18b. La trayectoria del soporte 18b formada por la rotación de la mesa de rotación 18a y la trayectoria circular de la sección de agarre 15a de la unidad de transferencia de recipientes 15 cruza en una posición predeterminada, donde la unidad de transferencia de recipientes 15 puede fijar el recipiente de la muestra de medición 5 en soporte 18b en la posición cruzada. La unidad de reacción 18 también calienta el recipiente de la muestra de medición 5 fijado en el soporte 18b hasta una temperatura predeterminada.

(de aproximadamente 37 grados) para promover la reacción entre la muestra y el reactivo.

La primera unidad de adición de reactivo 19 y la segunda unidad de adición de reactivo 20 suministran reactivo al recipiente de la muestra de medición 5 fijado en el soporte 18b. La primera unidad de adición de reactivo 19 y la segunda unidad de adición de reactivo 20 incluyen respectivamente una pieza de suministro 19a, 20a que está instalada en las posiciones cercanas al borde periférico de la mesa de rotación 18a y que se puede mover a las posiciones P1, P2 del lado superior del recipiente de la muestra de medición 5 fijado en la mesa de rotación 18a. Cuando el recipiente de la muestra de medición 5 es transportado a la posición P1, P2 por la mesa de rotación 18a, se añade una cantidad predeterminada de reactivo al recipiente de la muestra de medición 5 de la pieza de suministro 19a, 20a.

El reactivo añadido por la primera unidad de adición de reactivo 19 es RNasa para realizar un proceso de eliminación de ARN en la célula. El reactivo añadido por la segunda unidad de adición de reactivo 20 es líquido de tinción para realizar un proceso de tinción de ADN en la célula. El ARN de la célula se desintegra mediante el proceso de eliminación de ARN, de modo que solo se puede medir el ADN del núcleo celular. El proceso de tinción de ADN se lleva a cabo con yoduro de propidio (PI), que es un líquido de tinción fluorescente que contiene pigmento, donde el núcleo de la célula se puede teñir selectivamente mediante el proceso de tinción de ADN. De ese modo, se puede detectar la fluorescencia del núcleo.

Una unidad de aspiración de muestras 21 aspira la muestra (muestra de medición) en el recipiente de la muestra de medición 5 fijado en el soporte 18b y transfiere la muestra de medición aspirada a la unidad de detección principal 22. La unidad de aspiración de muestras 21 incluye una pipeta 21a que está instalada en una posición cerca del borde periférico de la mesa de rotación 18a, y se puede mover a una posición P3 en el lado superior del recipiente de la muestra de medición 5 fijado en la mesa de rotación 18a. Así pues, cuando el recipiente de la muestra de medición 5 es transportado a la posición P3 por la mesa de rotación 18a, se puede aspirar la muestra de medición del recipiente de la muestra de medición 5. La unidad de aspiración de muestras 21 también está conectada a la celda de flujo 43 (véase la Fig. 3A) de la unidad de detección principal 22 a través de una trayectoria de flujo (no mostrada), y está configurada para poder suministrar la muestra de medición aspirada por la pipeta 21a a la celda de flujo 43 de la unidad de detección principal 22.

La unidad de detección principal 22 incluye el citómetro de flujo 40 para detectar la luz (luz dispersada hacia adelante, luz dispersada lateralmente, fluorescencia lateral) de la muestra de medición, y emite la señal en base a cada luz hacia el circuito de post-etapa. El citómetro de flujo 40 se describirá más adelante con referencia a las Fig. 3A, 3B.

Una unidad de lavado de recipientes 23 lava el interior del recipiente de la muestra de medición 5 tras el suministro de la muestra de medición a la unidad de detección principal 22 por la unidad de aspiración de muestras 21. La unidad de lavado de recipientes 23 descarga el líquido de lavado en el recipiente de la muestra de medición 5 fijado en el recipiente 18b de la mesa de rotación 18a para lavar el interior del recipiente de la muestra de medición 5. Por lo tanto, se puede eliminar la contaminación con otras muestras cuando se usa el mismo recipiente de la muestra de medición 5 en el proceso de medición posterior.

La Fig. 3A es una vista que muestra una configuración del citómetro de flujo 40 de la unidad de detección principal 22.

La luz láser emitida desde un láser semiconductor 41 se recoge en la muestra de medición que fluye a través de la celda de flujo 43 por un sistema de lentes 42 que incluye una pluralidad de lentes. Como se ha descrito anteriormente, la muestra aspirada por la pipeta 21a de la unidad de aspiración de muestras 21 se suministra a la celda de flujo 43.

Como se muestra en la Fig. 3B, el sistema de lentes 42 está configurado por una lente colimadora 42a, un sistema de lentes cilíndricas (lentes cilíndricas planas-convexas 42b y lentes cilíndricas biconvexas 42c), y un sistema de lentes condensadoras (lente condensadora 42d y lente condensadora 42e) partiendo del láser semiconductor 41 (lado izquierdo de las Fig. 3A y 3B).

Una lente colectora de luz 44 recoge la luz dispersada hacia adelante de la celda de la muestra de medición hacia un detector de luz dispersada que incluye un fotodiodo 45. Una lente colectora de luz 46 para el lado recoge la luz dispersada lateralmente y la fluorescencia lateral de la célula por medir y el núcleo de la célula pertinente, y guía la luz hacia un espejo dicróico 47. El espejo dicróico 47 refleja la luz dispersada lateralmente hacia un fotomultiplicador (tubo fotomultiplicador) 48 y transmite la fluorescencia lateral hacia un fotomultiplicador (tubo fotomultiplicador) 49. De este modo, la luz dispersada lateralmente se recoge en el fotomultiplicador 48, y la fluorescencia lateral se recoge en el fotomultiplicador 49. Dichas luces reflejan las características de la célula y del núcleo en la muestra de medición.

El fotodiodo 45 y los fotomultiplicadores 48, 49 convierten la señal de luz recibida en una señal eléctrica, y emiten una señal de luz dispersada hacia adelante (LDA), una señal de luz dispersada lateralmente (LDL) y una señal de

fluorescencia lateral (FL), respectivamente. Dichas señales emitidas son amplificadas por un preamplificador (no mostrado) y emitidas hacia una unidad de procesamiento de señales 24 (véase la Fig. 4) del dispositivo de medición 2.

5 La Fig. 4 es una vista que muestra una configuración del dispositivo de medición 2.

El dispositivo de medición 2 incluye la unidad de detección principal 22, la unidad de subdetección 13 (mostrada en la Fig. 2) y una unidad de dispositivo de preparación 29, que incluye cada una de las piezas para realizar automáticamente el ajuste de los componentes de la muestra. El dispositivo de medición 2 también incluye la unidad de procesamiento de señales 24, una unidad de control de mediciones 25, una interfaz I/O 26, una unidad de procesamiento de señales 27 y una unidad de control de preparaciones 28.

15 Como se ha descrito anteriormente, la unidad de detección principal 22 incluye el citómetro de flujo 40 mostrado en la Fig. 3A, y emite la señal de luz dispersada hacia adelante (LDA), la señal de luz dispersada lateralmente (LDL) y la señal de fluorescencia lateral (FL) de la muestra de medición. La unidad de procesamiento de señales 24 está configurada por un circuito de procesamiento de señales para realizar el procesamiento de señales necesario en la señal emitida desde la unidad de detección principal 22, y procesa cada señal de LDA, LDL, FL emitida desde la unidad de detección principal 22 y emite hacia la unidad de control de mediciones 25.

20 La unidad de control de mediciones 25 incluye un microprocesador 251 y una unidad de almacenamiento 252. El microprocesador 251 está conectado al dispositivo de procesamiento de datos 3 y a un microprocesador 281 de la unidad de control de preparaciones 28 a través de la interfaz I/O 26. Por lo tanto, el microprocesador 251 puede transmitir y recibir diversos datos con el dispositivo de procesamiento de datos 3 y el microprocesador 281 de la unidad de control de preparaciones 28. La unidad de almacenamiento 252 está configurada por una ROM para almacenar programas de control y datos, tal como la unidad de detección principal 22, una RAM, o similares.

Cada señal de LDA, LDL, FL procesada por la unidad de procesamiento de señales 24 del dispositivo de medición 2 se transmite al dispositivo de procesamiento de datos 3 a través de la interfaz I/O 26 por el microprocesador 251.

30 La unidad de subdetección 13 adopta el citómetro de flujo 40 que tiene una configuración sustancialmente similar a la unidad de detección principal 22 y, por tanto, se omitirá la descripción de la configuración. La unidad de subdetección 13 realiza la medición de la concentración de la muestra antes de la medición real por una unidad de detección principal 22 y, por lo tanto, la unidad de subdetección 13 solo tiene que ser capaz de emitir una señal para contar el número de células. En otras palabras, la unidad de subdetección 13 solo tiene que ser capaz de adquirir la señal de luz dispersada hacia adelante (LDA). La unidad de procesamiento de señales 27 está configurada por un circuito de procesamiento para realizar el procesamiento de señales necesario en la señal emitida desde la unidad de subdetección 13, y procesa la señal dispersada hacia adelante LDA emitida desde la unidad de subdetección 13 y envía la misma a la unidad de control de preparaciones 28.

40 La unidad de control de preparaciones 28 incluye el microprocesador 281, una unidad de almacenamiento 282, un controlador del sensor 283 y un controlador de la unidad de accionamiento 284. El microprocesador 281 está conectado al microprocesador 251 de la unidad de control de mediciones 25 a través de la interfaz I/O 26. Por lo tanto, el microprocesador 281 puede transmitir y recibir diversos datos con el microprocesador 251 de la unidad de control de mediciones 25.

45 La unidad de almacenamiento 282 está configurada por una ROM para almacenar programas de control y similares para controlar la unidad de subdetección 13, la unidad de dispositivo de preparación 29, y similares, así como una RAM o similares. La unidad de dispositivo de preparación 29 incluye la unidad de ajuste de muestras 2a, la unidad de pipeta de muestras 11, la primera unidad de dispersión 12, la unidad de diferenciación/sustitución 14, la unidad de transferencia de recipientes 15, la segunda unidad de dispersión 16, la unidad de eliminación de líquido 17, la unidad de reacción 18, la primera unidad de adición de reactivo 19, la segunda unidad de adición de reactivo 20, la unidad de aspiración de muestras 21 y la unidad de lavado de recipientes 23.

50 El microprocesador 281 está conectado a los sensores y los motores de accionamiento de cada unidad de la unidad del dispositivo de preparación 29 a través del controlador del sensor 283 o el controlador de la unidad de accionamiento 284. Por lo tanto, el microprocesador 281 puede ejecutar el programa de control basándose en la señal de detección emitida desde el sensor para controlar el funcionamiento del motor de accionamiento.

55 La Fig. 5 es una vista que muestra una configuración de un dispositivo de procesamiento de datos 3.

60 El dispositivo de procesamiento de datos 3 incluye un ordenador personal, y está configurado por un cuerpo principal 30, una unidad de entrada 31 y una unidad de visualización 32. El cuerpo principal 30 incluye una CPU 301, una ROM 302, una RAM 303, un disco duro 304, un dispositivo de lectura 305, una interfaz de entrada/salida 306, una interfaz de salida de imágenes 307 y una interfaz de comunicación 308.

65

La CPU 301 puede ejecutar programas informáticos almacenados en la ROM 302 y los programas informáticos cargados en la RAM 303. La RAM 303 se usa para leer los programas informáticos grabados en la ROM 302 y el disco duro 304. La RAM 303 también se usa como una región de trabajo de la CPU 301 al ejecutar los programas informáticos.

5 El disco duro 304 está instalado con varios programas informáticos que serán ejecutados por la CPU 301 tal como el sistema operativo y el programa de aplicaciones, y los datos usados en la ejecución de los programas informáticos. En concreto, el disco duro 304 está instalado con programas y similares para analizar el resultado de las mediciones transmitido desde el dispositivo de medición 2 y presentarlo en la unidad de visualización 32 basándose en el resultado del análisis generado.

15 La CPU 301 ejecuta el programa instalado en el disco duro 304 para adquirir parámetros característicos tales como la intensidad de la luz dispersada hacia adelante, la intensidad de la fluorescencia lateral y similares basados en cada señal LDA, LDL, FL, y crea datos de distribución de frecuencias para el análisis de las células y los núcleos basándose en los parámetros característicos. A continuación, la CPU 301 realiza el proceso de diferenciación de las partículas de la muestra de medición basándose en los datos de distribución de frecuencias, y determina si la célula por medir (célula epidérmica) es anormal, en concreto, si la célula es cancerosa o no (célula atípica). Dicha determinación de la CPU 301 se describirá más adelante con referencia a la Fig. 9.

20 El dispositivo de lectura 305 está configurado por la unidad de CD, unidad de DVD, y similares, y es capaz de leer los programas informáticos y los datos grabados en un soporte de grabación. La unidad de entrada 31 configurada por un teclado, y similares está conectada a la interfaz de entrada/salida 306, donde el operador usa la unidad de entrada 31 para introducir instrucciones y datos en el dispositivo de procesamiento de datos 3. La interfaz de salida de imágenes 307 está conectada a la unidad de visualización 32 configurada con una pantalla, o similar, y que emite una señal de imagen correspondiente a los datos de imagen enviados a la unidad de visualización 32.

La unidad de visualización 32 muestra una imagen basada en la señal de imagen de entrada. La unidad de visualización 32 muestra diversos tipos de pantallas de programa. La interfaz de comunicación 308 puede transmitir y recibir datos al dispositivo de medición 2.

30 La Fig. 6 es un diagrama de flujo que muestra una operación de análisis del dispositivo de suministro de información relativa a la canceración 1.

35 El control del funcionamiento de la unidad de detección principal 22 y la unidad de procesamiento de señales 24 del dispositivo de medición 2 es ejecutado por el microprocesador 251 de la unidad de control de mediciones 25. El control del funcionamiento de la unidad de subdetección 13, la unidad de procesamiento de señales 27 y la unidad del dispositivo de preparación 29 del dispositivo de medición 2 es ejecutado por el microprocesador 281 de la unidad de control de preparaciones 28. El control del dispositivo de procesamiento de datos 3 es ejecutado por la CPU 301.

40 En el análisis realizado por el dispositivo de suministro de información relativa a la canceración 1, el recipiente de muestras 4 que contiene la muestra biológica y la solución de conservación que tiene metanol como componente principal es fijado en la unidad de ajuste de muestras 2a (véase la Fig. 2) por el operador y, a continuación, se inicia el análisis mediante el dispositivo de suministro de información relativa a la canceración 1.

45 Una vez iniciada la medición, se lleva a cabo el proceso de dispersión (primer proceso de dispersión) de las células en agregación de la muestra por la primera unidad de dispersión 12 (S11). En concreto, la muestra del recipiente de muestras 4 ajustado en la unidad de ajuste de muestras 2a es aspirada por la unidad de pipeta de muestras 11 y suministrada a la sección de alojamiento de muestras 12a. Tras ello, la muestra suministrada a la sección de alojamiento de muestras 12a es dispersada por la primera unidad de dispersión 12.

50 Una vez finalizado el primer proceso de dispersión, la muestra dispersada es suministrada a la sección de recuperación de muestras 13a de la unidad de subdetección 13 por la unidad de pipeta de muestras 11, y se hace fluir la muestra dispersada hacia la celda de flujo de la unidad de subdetección 13 similar a la celda de flujo 43 de la Fig. 3A en una cantidad predeterminada. En la unidad de subdetección 13, se lleva a cabo la detección (premedición) del número de células normales contenido en la muestra mediante el método de citometría de flujo (S12). La concentración de la muestra se calcula a partir del número de células obtenidas mediante la premedición y el volumen de la muestra suministrado a la unidad de subdetección 13.

60 La cantidad de aspiración de la muestra para la preparación de la muestra de medición que se va a usar en la medición real es determinada por el microprocesador 281 basándose en la concentración calculada (S13). En otras palabras, se calcula la cantidad de líquido de la muestra necesaria para realizar la medición real hasta el punto de garantizar un número significativo de células en base a la concentración de la muestra usada en la premedición (número de células por unidad de volumen) y el número significativo de células necesarias para la detección de células cancerosas en la medición real. En la presente realización, por ejemplo, el número de células epidérmicas individuales (número significativo de células) para suministrarlas a la celda de flujo 43 de la unidad de detección principal 22 se supone que es de aproximadamente veinte mil. En este caso, la muestra que se va a suministrar a la

unidad de diferenciación/sustitución 14 tiene que incluir aproximadamente cien mil células. Por lo tanto, se calcula la cantidad de líquido de la muestra en S13 de manera que aproximadamente se suministran cien mil células a la unidad de diferenciación/sustitución 14.

5 Las células individuales y las células en agregación de las células por medir (células epidérmicas) coexisten en el número de células obtenidas con la premedición, y también se incluyen los glóbulos blancos y similares distintos de las células que se van a medir. En otras palabras, el número obtenido de células no indica con precisión el número de células que se va a medir. Sin embargo, hasta cierto punto, es posible garantizar con precisión el número significativo de células necesario para la medición real basándose en el número de células obtenido con la premedición.

10 A continuación, se ejecuta el proceso de diferenciación/sustitución en la muestra de la cantidad de líquido calculada (S14). En otras palabras, la unidad de pipeta de muestras 11 es accionada por la unidad de control de preparaciones 28, y la muestra, tras el primer proceso de dispersión, es aspirada desde la sección de alojamiento de muestras 12a de la primera unidad de dispersión 12 en la cantidad de líquido calculada. La muestra aspirada se suministra a la unidad de diferenciación/sustitución 14 para iniciar el proceso de diferenciación/sustitución.

15 A continuación, el proceso de dispersión (segundo proceso de dispersión) de la célula en agregación de la muestra es llevado a cabo por la segunda unidad de dispersión 16 (S15). En concreto, la unidad de transferencia de recipientes 15 agarra y saca el recipiente de la muestra de medición 5 fijado en el soporte 18b de la unidad de reacción 18, y coloca el recipiente de la muestra de medición en la sección de intercambio de muestras 11b. La muestra aspirada por la unidad de pipeta de muestras 11 de la unidad de diferenciación/sustitución 14 se suministra al recipiente de la muestra de medición 5 colocado en la sección de intercambio de muestras 11b. A continuación, el recipiente de la muestra de medición 5 es transferido a la segunda unidad de dispersión 16 por la unidad de transferencia de recipientes 15, y se ejecuta el segundo proceso de dispersión.

20 Una vez fijado el recipiente de la muestra de medición 5, que incluye la muestra realizada con el segundo proceso de dispersión, en el soporte 18b de la unidad de reacción 18, el reactivo (RNasa) es añadido por la primera unidad de adición de reactivo 19 y calentado por la unidad de reacción 18, de manera que se lleva a cabo el proceso de eliminación del ARN de la célula por medir en el recipiente de la muestra de medición 5 (S16). Tras el proceso de eliminación del ARN, el reactivo (líquido de tinción) es añadido por la segunda unidad de adición de reactivo 20 y calentado por la unidad de reacción 18, de manera que se lleva a cabo el proceso de tinción del ADN de la célula por medir en el recipiente de la muestra de medición 5 (S17).

25 La muestra de medición realizada con el proceso de tinción de ADN es aspirada por la unidad de aspiración de muestras 21. La muestra de medición aspirada se carga en la celda de flujo 43 (véase la Fig. 3A) de la unidad de detección principal 22, y se lleva a cabo la medición real sobre las células de la muestra de medición (S18).

30 Tras la medición real, se transmiten los datos de medición obtenidos desde la unidad de control de mediciones 25 del dispositivo de medición 2 al dispositivo de procesamiento de datos 3 (S19). En concreto, la señal de luz dispersada hacia adelante (LDA), la señal de luz dispersada lateralmente (LDL) y la señal de fluorescencia lateral (FL) obtenidas para cada célula en la muestra de medición se transmiten al dispositivo de procesamiento de datos 3. La CPU 301 del dispositivo de procesamiento de datos 3 determina si los datos de medición son recibidos o no desde el dispositivo de medición 2 de manera constante. Al recibir los datos de medición del dispositivo de medición 2, la CPU 301 del dispositivo de procesamiento de datos 3 realiza el proceso de análisis basándose en los datos de medición recibidos (S20). Los detalles del proceso de análisis de S20 se describirán más adelante con referencia a la Fig. 9.

35 A continuación, se describirá el procedimiento de adquisición de información relativa a la canceración en la presente realización.

La Fig. 7A es una vista que describe la señal de luz dispersada hacia adelante (LDA) y la señal de luz fluorescente lateral (FL) obtenidas en la medición real (S18 de la Fig. 6).

40 La Fig. 7A muestra una vista esquemática de la célula, que incluye el núcleo de la célula, y la forma de onda de la señal de luz dispersada hacia adelante y la forma de onda de la señal de luz de fluorescencia lateral obtenidas a partir de la célula. El eje vertical indica la intensidad de la luz. La anchura de la forma de onda de la intensidad de la luz dispersada hacia adelante representa el valor numérico (tamaño C de la célula) que indica la anchura de la célula. La anchura de la forma de onda de la intensidad de fluorescencia lateral representa el valor numérico (tamaño N del núcleo celular) lo que indica la anchura del núcleo celular. Como se muestra con líneas sombreadas, la superficie de la región determinada por la forma de onda de la intensidad de fluorescencia lateral y una línea base predeterminada representan la cantidad de ADN de la célula.

45 La Fig. 7B es una vista que muestra esquemáticamente una sección transversal ampliada de la célula epidérmica del cuello uterino.

En el cuello uterino, se forman una capa (capa basal) formada por la célula basal, una capa (capa parabasal) formada por la célula parabasal, una capa (capa intermedia) formada por la célula de capa intermedia y una capa (capa superficial) formada por la célula de la capa superficial por este orden partiendo del lado de la membrana basal. La célula basal cercana a la membrana basal se diferencia en la célula parabasal, la célula parabasal se diferencia en la célula de la capa intermedia y la célula de la capa intermedia se diferencia en la célula de la capa superficial.

La célula relativa a la cancerización de las células epidérmicas es la célula basal de las células epidérmicas del cuello uterino. En el proceso de conversión en cancerosa, la célula basal adquiere la formación atípica y se convierte en la célula atípica. La célula atípica adquiere la capacidad de proliferar, y ocupa desde el lado de la capa basal al lado de la capa superficial. Por lo tanto, en la etapa inicial de conversión en un cáncer, existe un gran número de células cancerosas en las células existentes en la capa basal, la capa parabasal y la capa intermedia de las células epidérmicas del cuello uterino. En la etapa inicial de conversión en un cáncer, las células cancerosas son muy escasas en las células existentes en el lado de la capa superficial de las células epidérmicas del cuello uterino.

En la célula epidérmica, el tamaño de la célula se reduce secuencialmente, pero el tamaño del núcleo de la célula aumenta secuencialmente desde la capa del lado de la capa superficial hacia la capa del lado de la membrana basal. Por lo tanto, la proporción (denominada de aquí en adelante "proporción de N/C") del tamaño (N) del núcleo de la célula con respecto al tamaño (C) de la célula también aumenta secuencialmente desde la capa del lado de la capa superficial hacia la capa del lado de la membrana basal. Así pues, la proporción de N/C y el tamaño C de la célula están en una relación que se muestra en la Fig. 7C, por ejemplo. Por lo tanto, la célula parabasal y la célula basal se pueden extraer mediante la extracción de la célula que tiene una alta proporción de N/C.

La Fig. 8A es una vista que muestra una relación de la cantidad de ADN y del número de células del ciclo celular.

La célula se convierte en dos células y vuelve al punto de partida a través de eventos tales como la replicación del ADN, la distribución del cromosoma, la división nuclear, la división citoplasmática y similares de acuerdo con un determinado ciclo (ciclo celular). El ciclo celular se puede dividir en cuatro periodos de acuerdo con la fase, un periodo G1 (tiempo de preparación e inspección para entrar en el periodo S), periodo S (periodo de síntesis de ADN), periodo G2 (tiempo de preparación e inspección para entrar en el periodo M) y periodo M (periodo mitótico). Si se añade el periodo G0 (periodo de descanso), donde se detiene la proliferación de la célula, a los cuatro periodos, la célula está en una de las etapas de los cinco periodos.

Cuando la célula prolifera de acuerdo con el ciclo celular, el cromosoma del núcleo de la célula también aumenta y, por lo tanto, es posible determinar en qué estado del ciclo celular se encuentra la célula mediante la medición de la cantidad de ADN de la célula. En el caso de una célula normal, la cantidad de ADN en el periodo G0/G1 es un valor constante (2C), la cantidad de ADN aumenta gradualmente en el siguiente periodo S, la cantidad de ADN es un valor constante (4C) en el periodo G2, y dicho valor se mantiene en el periodo de M, como se muestra en la Fig. 8B. C se refiere al contenido de ADN genómico por haploide. En otras palabras, 2C es la cantidad de ADN del doble del contenido de ADN genómico por haploide, y 4C es la cantidad de ADN de cuatro veces el contenido de ADN genómico por haploide. La cantidad de ADN de la célula normal en el periodo G0 o el periodo G1 del ciclo celular es 2C. Cuando se crea un histograma de la cantidad de ADN para la célula normal, se obtiene un histograma como el mostrado en la Fig. 8A. Una ladera que tiene el pico más alto corresponde a la célula en el periodo G0/G1, donde la cantidad de ADN es la mínima, una ladera que tiene el segundo pico más alto corresponde a la célula en el periodo G2/M, donde la cantidad de ADN es la más alta, y lo que hay entre medias corresponde a la célula en el periodo S.

En el caso de las células normales, el número de células en el estado del periodo S y el periodo G2/M es sumamente pequeño en comparación con el número de células en el periodo G0/G1. Sin embargo, en el caso de las células cancerosas, el número de células en el estado del periodo S y periodo G2/M es superior al de las células normales. En el caso de las células cancerosas, el número de cromosomas de la célula aumenta y, por lo tanto, aumenta la cantidad de ADN.

En la presente realización, se usan dos métodos de determinación (determinaciones 1, 2) centrándose en la proporción de N/C y la cantidad de ADN para la determinación de la cancerización. En el "proceso de análisis realizado por el dispositivo de procesamiento de datos 3" (S20 de la Fig. 6), se lleva a cabo la determinación de la cancerización en base a las determinaciones 1, 2.

En la determinación 1, se extrae la célula que tiene una gran proporción de N/C para extraer la célula basal, la célula parabasal y la célula de la capa intermedia, donde se supone que la cancerización avanza fácilmente. A continuación, la célula que tiene una gran cantidad de ADN se extrae del grupo de células extraído para extraer de manera eficaz la célula que tiene una alta posibilidad de ser la célula cancerosa (segunda etapa de recuento). En la determinación 1, la posibilidad de cancerización se determina como alta cuando el número de células obtenido mediante la segunda etapa de recuento es alto.

En la determinación 2, se extrae la célula que tiene una baja proporción de N/C para extraer la célula de la capa intermedia y la célula de la capa superficial, donde se supone que la cancerización avanza con dificultad. Entonces, se

extrae la célula que tiene una pequeña cantidad de ADN del grupo de células extraído para extraer de manera eficaz la célula que tiene una baja posibilidad de ser la célula cancerosa (primera etapa de recuento). En general, cuando la cancerización del tejido avanza, el número de células obtenido mediante la segunda etapa de recuento aumenta, y el número de células obtenido mediante la primera etapa de recuento disminuye. Por lo tanto, la proporción de
 5 ambos números de células difiere en gran medida entre cuando el tejido es normal y cuando el tejido se ha convertido en canceroso. En la determinación 2, se determina la cancerización del tejido basándose en dicha proporción. Por lo tanto, mediante el uso de la proporción de dos números de células en la que las tendencias al aumento/a la disminución son opuestas entre sí, se puede obtener el resultado de la determinación de alta fiabilidad, incluso si la célula que se ha de medir contenida en la muestra de medición es relativamente escasa.

10 La Fig. 9 es un diagrama de flujo que muestra un proceso de análisis del dispositivo de procesamiento de datos 3.

La CPU 301 del dispositivo de procesamiento de datos 3 crea un diagrama de dispersión mostrado en la Fig. 10A a recibir los datos de medición del dispositivo de medición 2. En la Fig. 10A, el eje horizontal representa el tamaño de la célula (anchura de la forma de onda de la señal de luz dispersada hacia adelante), y el eje vertical representa la
 15 cantidad de ADN (suma de la forma de onda de la señal de fluorescencia lateral).

A continuación, la CPU 301 separa los glóbulos blancos y las células epidérmicas (S101). En concreto, la CPU 301 establece una región A1 donde falta la región izquierda inferior correspondiente a los glóbulos blancos en el
 20 diagrama de dispersión de la Fig. 10A y extrae las células contenidas en la región A1.

Después, la CPU 301 crea un diagrama de dispersión mostrado en la Fig. 10B a partir del grupo de células extraído en S101. En la Fig. 10B, el eje horizontal representa la (suma diferencial de la señal de fluorescencia lateral/valor pico de la señal de fluorescencia lateral), y el eje vertical representa la (suma diferencial de la señal de luz
 25 dispersada hacia adelante/valor pico de la señal de luz dispersada hacia adelante).

A continuación, la CPU 301 separa la célula epidérmica sola y las células epidérmicas en agregación (S102). En concreto, la CPU 301 establece una región A2 correspondiente a la célula epidérmica sola en el diagrama de dispersión de la Fig. 10B, y extrae las células contenidas en la región A2. Se lleva a cabo la eliminación de las
 30 células en agregación para evitar la reducción de la precisión del análisis que se produce cuando la cantidad de medición del ADN indica un valor anómalo debido a la agregación de una pluralidad de células, aunque la cantidad de ADN sea normal como célula individual.

La CPU 301 luego crea un diagrama de dispersión mostrado en la Fig. 10C del grupo de células extraído en S102. En el histograma de la Fig. 10C, el eje horizontal representa el valor (proporción de N/C) obtenido dividiendo el tamaño N del núcleo celular entre el tamaño C de la célula, y el eje vertical representa el tamaño de la célula.
 35

A continuación, la CPU 301 extrae el grupo de células de $V11 \leq \text{proporción de N/C} \leq V12$ en el histograma de la Fig. 10C (S103). En concreto, la CPU 301 establece una región A4 en el diagrama de dispersión de la Fig. 10C, y extrae las células contenidas en la región A4. El valor del extremo izquierdo y el valor del extremo derecho de la región A4 son tales que el valor de la proporción de N/C se establece en $V11$, $V12$. $V11$ es un valor umbral que divide la célula de la capa intermedia y la célula parabasal. $V11$ se fija apropiadamente desde el punto de vista de la sensibilidad y la especificidad. En la presente realización, $V11$ se establece en un intervalo de 0,2 a 0,4. $V12$ es un valor umbral que divide la célula basal y la célula irrelevante. $V12$ se fija apropiadamente desde el punto de vista de la
 45 sensibilidad y la especificidad. En la presente realización, $V12$ se establece en un intervalo de 0,6 a 1.

Entonces, la CPU 301 determina si el número de células extraídas en S103 es o no superior o igual al valor umbral $S0$ (S104). Si el número de células es insuficiente, la exactitud de la determinación de cancerización puede reducirse. Por lo tanto, si el número de células es inferior al valor umbral $S0$ (S104: NO), la CPU 301 muestra una notificación de que la muestra es una muestra inadecuada (S116). En concreto, como se muestra en la Fig. 11A, la CPU 301 muestra un diálogo D1 representado como "muestra inadecuada" en la unidad de visualización 32. En este caso, puede aparecer un mensaje tal como "NG", "no analizable" y similares en el diálogo D1. La CPU 301 termina el proceso sin generar la información relativa a la cancerización. El valor umbral $S0$ es un valor umbral para determinar la falta de idoneidad en la recogida de la muestra. El valor umbral $S0$ se establece adecuadamente desde el punto
 50 de vista de la sensibilidad y la especificidad. En la presente realización, el valor umbral $S0$ se establece en un intervalo de 50 a 1.000.

Si el número de células extraídas en S103 es superior o igual al valor umbral $S0$ (S104: SÍ), la CPU 301 restablece el valor del indicador 1 almacenado en el disco duro 304 (S105). El indicador 1 se proporciona para indicar el resultado de la determinación mediante la "determinación de 1", descrita anteriormente. A continuación, la CPU 301 extrae el grupo de células de $V11 \leq \text{proporción de N/C} \leq V12$ en el diagrama de dispersión de la Fig. 10C, similar a S103, y crea un histograma (ploidía del ADN) que se muestra en la Fig. 10D (S106). En el histograma de la Fig. 10D, el eje horizontal representa la cantidad de ADN y el eje vertical representa el número de células.
 60

Después, la CPU 301 determina si el número de células en las que la cantidad de ADN es superior o igual al periodo S de la célula normal, es decir, el número de células que tienen la cantidad de ADN superior a la cantidad de ADN
 65

- de la célula normal en la que el ciclo celular está en el periodo G0 o el periodo G1 es superior o igual a un valor umbral S1 en el histograma creado en S106 (S107). En concreto, la CPU 301 establece una región A5 en el histograma mostrado en la Fig. 10D, y determina si el número de células contenidas en la región A5 es o no superior o igual al valor umbral S1. Un valor V21 en el extremo izquierdo de la región A5 se convertirá en el valor límite superior del intervalo de la cantidad de ADN detectada como la cantidad de ADN de la célula normal en la que el ciclo celular está en el periodo G0/G1 en el dispositivo de suministro de información relativa a la canceración 1. El extremo derecho de la región A5 está configurado para incluir todas las células en la dirección correcta. El valor umbral S1 del número de células usadas en la determinación del número de células se determina en correspondencia con la célula epidérmica sola suministrada a la celda de flujo 43 de la unidad de detección principal 22, siendo aproximadamente veinte mil. El valor umbral S1 es un valor umbral para el fraccionamiento de la muestra de cáncer y la muestra negativa. El valor umbral S1 se establece apropiadamente desde el punto de vista de la sensibilidad y la especificidad, ya que varía en función del número de células medidas. En la presente realización, el valor umbral S1 se encuentra en un intervalo de 2.000 a 4.000.
- 5 Si el número de células contenidas en la región A5 es superior o igual al valor umbral S1 (S107: SÍ), la CPU 301 establece "cáncer" en el indicador 1 (S108). Si el número de células contenidas en la región A5 es inferior al valor umbral S1 (S107: NO), S108 se salta. El proceso de S105 a S108 corresponde a la "determinación 1" descrita anteriormente.
- 10 El CPU 301 entonces restablece el valor del indicador 2 almacenado en el disco duro 304 (S109). El indicador 2 se proporciona para indicar el resultado de la determinación mediante la "determinación 2", descrita anteriormente. La CPU 301 extrae entonces el grupo de células de $V13 \leq$ proporción de N/C < V11 (grupo de células contenido en la región A3) en el diagrama de dispersión de la Fig. 10C, y crea un histograma (ploidía del ADN) que se muestra en la Fig. 10E (S110). V13 es un valor umbral para tener la célula de la capa superficial o la célula de la capa intermedia contenida en el intervalo de $V13 \leq$ proporción de N/C < V11. V13 se establece apropiadamente desde el punto de vista de la sensibilidad y la especificidad. En la presente realización, V13 se establece en un intervalo inferior a V11 y superior o igual a 0. En el histograma de la Fig. 10E, el eje horizontal representa la cantidad de ADN y el eje vertical representa el número de células.
- 15 A continuación, la CPU 301 obtiene el número de células en las que la cantidad de ADN es 2C de las células normales, es decir, el número de células que tienen la cantidad de ADN de la célula normal en la que el ciclo celular está en el periodo G0 o periodo G1 en el histograma creado en S110. En concreto, la CPU 301 establece una región A6 en el histograma mostrado en la Fig. 10E, y obtiene el número de células contenidas en la región A6. El valor V32 en el extremo derecho de la región A6 se establece para que sea el mismo que el valor V21 en el extremo izquierdo de la región A5.
- 20 El V32 (V21) establecido en el presente documento se fija como un valor para dividir la cantidad de ADN (2C) de la célula normal en el periodo G0 o el periodo G1 y la cantidad de ADN de la célula normal en el periodo S. En concreto, se establece V30 que indica la cantidad de ADN de la célula normal en la que el ciclo celular está en el periodo G0 o el periodo G1, donde V31 y V32 (V21) se establecen de manera que V30 está en el intervalo de V31 y V32 (V21) y la anchura del intervalo de V31 y V32 es A.
- 25 A continuación, la CPU 301 obtiene un valor (denominado de aquí en adelante "proporción de cancerización") que se obtiene dividiendo el número de células en las que la cantidad de ADN es superior o igual al periodo S de la célula normal en el histograma creado en S106, es decir, el número de células que tienen la cantidad de ADN superior a la cantidad de ADN de la célula normal en la que el ciclo celular está en el periodo G0 o el periodo G1, entre el número de células en las que la cantidad de ADN es 2C en el histograma creado en S110, es decir, el número de células que tienen la cantidad de ADN de la célula normal en la que el ciclo celular está en el periodo G0 o el periodo G1. La CPU 301 determina entonces si la proporción de canceración es o no superior o igual a un valor umbral predeterminado S2 (S111). Si la proporción de canceración es superior o igual al valor umbral S2 (S111: SÍ), la CPU 301 establece "cáncer" en el indicador 2 (S112). Si la proporción de canceración es inferior al valor umbral S2 (S111: NO), se salta S112. El proceso de S109 a S112 corresponde a la "determinación 2" descrita anteriormente. El valor umbral S2 es un valor umbral para el fraccionamiento de la muestra de cáncer y la muestra negativa. El valor umbral S2 se establece apropiadamente desde el punto de vista de la sensibilidad y la especificidad. En la presente realización, el valor umbral S2 se encuentra en un intervalo de 0,5 a 1,5.
- 30 Si se establece "cáncer" en uno de los indicadores 1, 2 (S113: SÍ), es decir, si se determina como "cáncer" la determinación 1 o determinación 2, la CPU 301 muestra una notificación de que es necesario volver a realizar el análisis como información relativa a la canceración (S114). En concreto, como se muestra en la Fig. 11B, la CPU 301 muestra un diálogo D2 representado como "necesario volver a analizar" en la unidad de visualización 32. En este caso, se puede añadir "¿Cáncer?" al diálogo D2 para indicar que la sospecha de canceración es alta, como se muestra en la Fig. 11C.
- 35 Si ambos indicadores 1, 2 no indican "Cáncer" (S113: NO), es decir, si no se realiza la determinación de "Cáncer" en ninguna de las determinaciones 1, 2, la CPU 301 muestra una notificación de que no es necesario volver a realizar el análisis (S115). En concreto, como se muestra en la Fig. 11D, la CPU 301 muestra un diálogo D3 representado

como "innecesario volver a analizar" en la unidad de visualización 32.

Si no se puede garantizar el número significativo de células necesarias para la detección de las células cancerosas, porque la muestra biológica contenida en el recipiente de la muestra 4 es insuficiente, no se puede obtener un resultado apropiado en la determinación 1. En este caso, si se puede determinar o no "Cáncer" basándose únicamente en el valor del indicador 2 en S113.

Las Fig. 12A a 12E son diagramas de dispersión de cinco muestras en las que varía el grado de avance del cáncer. Las Fig. 12A a 12E corresponden a "Cáncer", "NIC3", "CIN2", "CIN1", "Normal", que indican el grado de avance del cáncer. A medida que avanza el cáncer de "Normal" a "Cáncer", el número de células contenidas en la región A4 en la que la proporción de N/C es alta aumenta en comparación con el número de células contenidas en la región A3 en la que la proporción de N/C es baja.

Las Fig. 13A a 13E son histogramas creados extrayendo el grupo de células contenido en la región A4 de alta proporción de N/C de las Fig. 12A a 12E. En este caso, la región A5 correspondiente a la cantidad de ADN superior o igual al periodo de S de las Fig. 13A a 13E contiene 6.785, 875, 4.042, 589 y 121 células, respectivamente. En este caso, estableciendo el valor del valor umbral S0 en 100, y el valor del valor umbral S1 en entre 875 y 4.042, las muestras de las Fig. 13A y 13C se determinan como "Cáncer" y las muestras de las Fig. 13B, 13D y 13E no se determinan como "Cáncer" en la determinación 1 de la Fig. 9. En este caso, las muestras de las Fig. 13A, 13B, 13D y 13E se determinan apropiadamente independientemente de si la determinación 1 es o no de cáncer, pero la muestra de la Fig. 13C no se determina apropiadamente independientemente de si la determinación 1 es de cáncer o no.

Las Fig. 14A a 14E son histogramas creados extrayendo el grupo de células contenido en la región A4 de baja proporción de N/C de las Fig. 12A a 12E. En este caso, la región A6 correspondiente a la cantidad de ADN de 2C de las Fig. 14A a 14E contiene 738, 1.878, 8.270, 28.787 y 19.485 células, respectivamente. La proporción de cancerización obtenida en S111 de la Fig. 9 se convierte así en 9,19, 0,47, 0,49, 0,02, 0,01 en las muestras de las Fig. 14A a 14E, respectivamente. En este caso, estableciendo el valor del valor umbral S0 en 100 y el valor del valor umbral S2 en entre 0,49 y 9,19, la muestra de la Fig. 14A se determina como "Cáncer" y las muestras de las Fig. 14B a 14E no se determinan como "Cáncer" en la determinación 2 de la Fig. 9. Por lo tanto, en este caso, todas las muestras de las Fig. 14A a 14E se determinan apropiadamente independientemente de si la determinación 2 es de cáncer o no.

Las Fig. 15A a 15C son vistas que describen una relación del resultado de la determinación del diagnóstico del tejido y el resultado de la determinación mediante la determinación 1 de la Fig. 9. La determinación se realizó en 1.035 muestras.

La región A11 del lado izquierdo de la Fig. 15A es un diagrama de caja que muestra la variación y similares de los datos, y la región A12 del lado derecho es un histograma. En las regiones A11, A12, los cinco valores del eje horizontal corresponden a "Normal", "CIN1", "CIN2", "CIN3" y "Cáncer" del resultado del diagnóstico del tejido desde la izquierda. El eje vertical de la Fig. 15A muestra el número de células superior o igual a la cantidad de ADN de la célula normal en el periodo S contado en S107 de la Fig. 9.

En la región A11 de la Fig. 15A, un punto corresponde a una muestra. Cada muestra diagnosticada como "Normal" en el diagnóstico del tejido se representa en una posición del número correspondiente de células (eje vertical) de la columna situada más a la izquierda. Por ejemplo, con respecto a la muestra diagnosticada como "Normal", si el número de células superior o igual a la cantidad de ADN de la célula normal en el periodo S contado en S107 de la Fig. 9 es inferior al valor umbral S1, dicha muestra se representa en una posición correspondiente a dicho número de células en el sentido del eje vertical de la columna situada más a la izquierda (columna "Normal"). Del mismo modo, cada muestra diagnosticada como "CIN1", "CIN2", "CIN3" y "Cáncer" se representa en una posición correspondiente al número de células en el sentido del eje vertical de una fila de la etapa de cancerización correspondiente. La región A12 de la Fig. 15A representa un gráfico de barras donde se muestra en qué proporción se distribuyen las muestras contenidas en cada etapa de cancerización en el eje vertical. La Fig. 15A muestra la posición del valor umbral S1 del número de células establecido en S107 de la Fig. 9 con una línea discontinua. En otras palabras, la muestra representada en una posición de número superior de células que la línea discontinua se determina como "Cáncer" en la determinación 1 de la Fig. 9.

Con referencia a la Fig. 15A, existe una muestra determinada como "Cáncer" en la determinación 1, es decir, una muestra positiva en la que el número de células superior o igual a la cantidad de ADN de la célula normal en el periodo S es superior o igual al valor umbral S1 en las muestras determinadas como "Normal" mediante el diagnóstico del tejido. La muestra determinada como "CIN1" por el diagnóstico del tejido se reconoce como todas las que se determinan apropiadamente como "Normal" en la determinación 1. Existen respectivamente dos muestras determinadas como "Cáncer" en la determinación 1 en las muestras determinadas como "CIN2" y "NIC3" por el diagnóstico del tejido. La muestra determinada como "Cáncer" por el diagnóstico del tejido se reconoce como todas las que se determinan apropiadamente como "Cáncer" en la determinación 1.

La Fig. 15B muestra una tabla que resume el contenido de la Fig. 15A. En los elementos del diagnóstico del tejido, positiva significa que la muestra es cancerosa y negativa se refiere a la muestra de CIN3 o inferior. En el elemento de la determinación 1, positiva se refiere a la muestra determinada como SÍ en S107 de la Fig. 9, y negativa se refiere a la muestra determinado como NO en S107 de la Fig. 9.

5 Con referencia a la Fig. 15B, las muestras determinadas como positivas en el diagnóstico del tejido son seis de las 11 muestras determinadas como positivas en la determinación 1. En otras palabras, cinco muestras son falsos positivos (a diferencia del diagnóstico del tejido) de acuerdo con la determinación 1. Las 1.024 muestras determinadas como negativas por la determinación 1 están diagnosticadas como negativas en el diagnóstico del tejido.

La Fig. 15C muestra el resultado de la determinación de la Fig. 15B en porcentaje.

15 Dado que las seis muestras que resultaron ser positivas en el diagnóstico del tejido se determinan como positivas de acuerdo con la determinación 1, la sensibilidad de acuerdo con la determinación 1 es de $6/6 = 100,0\%$. Además, dado que se determinan como negativas 1.024 muestras de las 1.029 muestras que resultaron ser negativas en el diagnóstico del tejido de acuerdo con la determinación 1, la especificidad de acuerdo con la determinación 1 es de $1.024/1.029 = 99,5\%$.

20 Las Fig. 16A a 16C son vistas que describen una relación del resultado de la determinación del diagnóstico del tejido y el resultado de la determinación de acuerdo con la determinación 2 de la Fig. 9, similar a las Fig. 15A a 15C. El eje vertical de la Fig. 16A representa la proporción de canceración (proporción obtenida en S111) obtenida con la determinación 2 de la Fig. 9. La Fig. 16A muestra la posición del valor umbral S2 de la proporción de canceración establecida en S111 de la Fig. 9 con una línea discontinua. En otras palabras, la muestra representada en una posición de proporción de canceración más alta que la línea discontinua se determina como "Cáncer" en la determinación 2 de la Fig. 9.

30 Con referencia a la Fig. 16A, existen ocho muestras determinadas como "Cáncer" en la determinación 2, es decir, ocho muestras positivas en las que la proporción de canceración es superior o igual al valor umbral S2 en las muestras determinadas como "Normal" por el diagnóstico del tejido. Todas las muestras determinadas como "CIN1" y "CIN2" por el diagnóstico del tejido se reconocen como determinadas apropiadamente como "Normal" en la determinación 2. Existe una muestra determinada como "Cáncer" en la determinación 2 en las muestras determinadas como "NIC3" por el diagnóstico del tejido. Existe una muestra no determinada como "Cáncer" en la determinación 2, es decir, determinada incorrectamente como no "Cáncer", que se va a determinar en realidad como "Cáncer" en las muestras determinadas como "Cáncer" por el diagnóstico del tejido.

La Fig. 16B muestra una tabla que resume el contenido de la Fig. 16A, similar a la Fig. 15B.

40 Con referencia a la Fig. 16B, cinco muestras se determinan como positivas en el diagnóstico del tejido de las 14 muestras determinadas como positivas en la determinación 2. En otras palabras, nueve muestras son falsos positivos (a diferencia del diagnóstico del tejido) de acuerdo con la determinación 2. Hay 1.020 muestras que resultaron ser negativas en el diagnóstico del tejido de 1.021 muestras que se determinan como negativas de acuerdo con la determinación 2. En otras palabras, una muestra es un falso negativo (a diferencia del diagnóstico del tejido) de acuerdo con la determinación 2.

45 La Fig. 16C muestra el resultado de la determinación de la Fig. 16B en porcentaje.

50 Dado que cinco muestras de las seis muestras que resultaron ser positivas en el diagnóstico del tejido se determinan como positivas en la determinación 2, la sensibilidad de acuerdo con la determinación 2 es de $5/6 = 83,3\%$. Dado que 1.020 muestras de las 1.029 muestras que resultaron ser negativas en el diagnóstico del tejido se determinan como negativas de acuerdo con la determinación 2, la especificidad de acuerdo con la determinación 2 es de $1.020/1.029 = 99,1\%$.

55 Como se muestra en la presente realización, al realizar la determinación de "Cáncer" mediante la combinación de las determinaciones 1 y 2 en S113 de la Fig. 9, la relación del resultado de la determinación del diagnóstico del tejido y el resultado de la determinación de S113 de la Fig. 9 es como se muestra en las Fig. 16D y 16E.

60 Con referencia a la Fig. 16D, seis muestras se determinan como positivas en el diagnóstico del tejido entre las 18 muestras determinadas como positivas en S113. En otras palabras, 12 muestras son falsos positivos (a diferencia del diagnóstico del tejido) de acuerdo con la determinación de S113. 1.017 muestras determinadas como negativas de acuerdo con la determinación de S113 son realmente negativas.

65 Con referencia a la Fig. 16E, las seis muestras que resultaron ser positivas en el diagnóstico del tejido se determinan como positivas de acuerdo con la determinación de S113 y, por lo tanto, la sensibilidad de acuerdo con S113 es de $6/6 = 100,0\%$. Además, dado que se determinan como negativas 1.017 muestras de las 1.029 muestras que resultaron ser negativas en el diagnóstico del tejido, de acuerdo con la determinación de S113, la especificidad de

acuerdo con S113 es de $1.017/1.029 = 98,8 \%$.

De acuerdo con la presente realización, es posible determinar de acuerdo con la determinación 1 de la Fig. 9 si se trata de cáncer o no. De acuerdo con la determinación 1, cinco muestras de las 1.029 muestras negativas son falsos positivos, pero las seis muestras determinadas como "Cáncer" en el diagnóstico del tejido se pueden determinar apropiadamente como "Cáncer", como se describe con referencia a las Fig. 15A a 15C.

En la determinación 1, el grupo de células en el que la cantidad de ADN es superior o igual a V21 se extrae de los grupos de células en los que la proporción de N/C es de V11 a V12. Dado que se limita a un intervalo en el que la proporción de N/C de la célula que se va a extraer es alta, se puede mejorar la exactitud de la determinación de acuerdo con la determinación 1.

En la determinación 1, se lleva a cabo la detección de la concentración (premedición) en la unidad de subdetección 13, y se suministra la muestra necesaria en la medida en que se pueda garantizar el número de células relevante necesario para la detección de las células cancerosas a la unidad de detección principal 22. Por lo tanto, se puede determinar con precisión si se trata o no de cáncer comparando el número de células superior o igual a la cantidad de ADN de la célula normal en el periodo S con un número predeterminado (S1) en S107 de la Fig. 9.

De acuerdo con la presente realización, es posible determinar si se trata o no de cáncer de acuerdo con la determinación 2 de la Fig. 9. De acuerdo con la determinación 2, nueve muestras de las 1.029 muestras negativas son falsos positivos, y una muestra de las seis muestras positivas es un falso negativo, pero la mayoría de las muestras determinadas como Cáncer en el diagnóstico del tejido está determinada apropiadamente como "Cáncer", como se describe con referencia a las Fig. 16A a 16C.

De acuerdo con la presente realización, si la determinación se realiza como "Cáncer" en una de las determinaciones 1, 2 en S113 de la Fig. 9, la determinación se realiza como "Cáncer" como resultado final, y esto se notifica al operador. Por lo tanto, incluso si el resultado de una de las determinaciones 1, 2 incluye una muestra de falso negativo, la determinación se realiza como "Cáncer" como resultado final si se determina como "Cáncer" en la otra determinación y, por lo tanto, la muestra que se determina como "Cáncer" se puede determinar con fiabilidad como "Cáncer".

En la presente realización, las determinaciones 1, 2 se realizan en paralelo, y los resultados de las determinaciones 1, 2 se determinan en S113 de la Fig. 9 para determinar en última instancia si se trata o no de "Cáncer", pero la determinación final se puede llevar a cabo usando solo una de las determinaciones de 1, 2.

La Fig. 17A es una vista que muestra un caso en el que solo se usa la determinación 1. La Fig. 17B es una vista que muestra un caso en el que solo se usa la determinación 2. En las Fig. 17A y 17B, se usa el mismo número para indicar una zona similar a la del proceso de la Fig. 9, y solo se muestra la proximidad de las determinaciones 1 y 2.

En la Fig. 17A, una vez realizada la determinación 1 similar a la Fig. 9, la CPU 301 del dispositivo de procesamiento de datos 3 determina si el indicador 1 es "Cáncer" o no (S121). En la Fig. 17B, una vez realizada la determinación 2 similar a la Fig. 9, la CPU 301 determina si el indicador 2 es "Cáncer" o no (S122). Cuando la determinación final se realiza como en las Fig. 17A y 17B, el resultado de la determinación de las Fig. 15A a 15C y los resultados de la determinación de las Fig. 16A a 16C, respectivamente, se convierten en la determinación final. Cuando la determinación se realiza como en las Fig. 17A y 17B, se obtienen respectivamente efectos similares a las determinaciones 1, 2 descritas anteriormente.

En la presente realización, los glóbulos blancos y las células epidérmicas (célula epidérmica sola, células epidérmicas en agregación) se separan en S101 de la Fig. 9. De este modo, se puede mejorar la precisión de la determinación de la canceración de la célula epidérmica por medir. En la presente realización, la célula epidérmica sola y las células epidérmicas en agregación se separan en S102 de la Fig. 9. De este modo, se puede mejorar la precisión de la determinación de la canceración de las células epidérmicas por medir.

En la presente realización, se muestra "muestra inadecuada" cuando es determinada como NO en S104 de la Fig. 9, y el proceso finaliza. Por lo tanto, cuando el número de células extraídas es bajo y tampoco se puede realizar la determinación adecuada, se prohíbe la generación de la información relativa a la cancerización de las células, de modo que se puede evitar de antemano la salida de información de baja fiabilidad y se puede llevar a cabo sin problemas un diagnóstico apropiado. En este caso, la información que notifica que el número de células por medir es insuficiente también es un resultado deseable. Luego se pueden tomar fácilmente medidas tales como repetir la extracción de células epidérmicas y similares.

La realización de la presente invención se ha descrito anteriormente, pero la presente invención no se limita a dicha realización. La realización de la presente invención se puede modificar de diversas maneras.

Por ejemplo, en la realización descrita anteriormente, las células epidérmicas del cuello uterino son la diana del análisis, pero hay otras células epidérmicas de células bucales, vejiga, faringe y similares, y además, células

epidérmicas de órganos que pueden ser la diana del análisis, pudiéndose llevar a cabo la determinación de la cancerización de las células.

5 En la realización descrita anteriormente, la detección del número de células (premedición) se lleva a cabo en la unidad de subdetección 13, pero se puede omitir la unidad de subdetección 13 si la variación en la concentración de la célula por medir es baja para cada muestra biológica, y la influencia en el análisis es pequeña.

10 En la realización descrita anteriormente, la proporción de N/C se calcula como una proporción del valor numérico (tamaño N del núcleo de la célula) que indica la anchura del núcleo celular obtenido en base a la anchura de la forma de onda de la intensidad de fluorescencia lateral y el valor numérico (tamaño C de la célula) que indica la anchura de la célula obtenido en base a la anchura de la forma de onda de la intensidad de la luz dispersada hacia adelante. Sin embargo, este no es el único caso, y es posible calcular la proporción de N/C como una proporción de la superficie del núcleo de la célula y la superficie de la célula. En la realización descrita anteriormente, se obtiene el valor numérico (tamaño C de la célula) que indica la anchura de la forma de onda de la intensidad de la luz dispersada hacia adelante. Así pues, se puede expresar con precisión el tamaño de la célula incluso si una célula que tiene una forma larga fluye a través de la celda de flujo en una dirección predeterminada.

20 La Fig. 18A es una vista que muestra un estado en el que se elimina el límite superior del intervalo de extracción del grupo de células en S106 de la Fig. 9, es decir, un estado en el que el límite en el lado derecho de la región A4 de la Fig. 10C se extiende en la dirección correcta. La Fig. 18B es una vista que muestra un estado en el que se eliminan tanto el límite superior como el límite inferior del intervalo de extracción (región A4) del grupo de células en S106 de la Fig. 9.

25 Cuando la región A4 se establece como en las Fig. 18A y 18B y se lleva a cabo la determinación sobre la cancerización para 1.035 muestras de manera similar a la anterior, la sensibilidad es del 83,3 %, al igual que la realización descrita anteriormente, y la especificidad es del 94,6 % y 93,3 % en la determinación 2, que solo es ligeramente inferior a la realización descrita anteriormente. Por lo tanto, se puede realizar la determinación apropiadamente como "Cáncer", de manera similar a la realización descrita anteriormente, incluso si se amplía el intervalo de células por extraer. Por consiguiente, se sabe por analogía que la sensibilidad y la especificidad se mantienen de manera similar a la determinación 1 cuando la región 4 se establece como en las Fig. 18A y 18B.

35 En la realización descrita anteriormente, el valor del extremo izquierdo de la región A5 para ajustar la cantidad de ADN superior o igual a la cantidad de ADN de la célula normal en el periodo S mostrada en la Fig. 10D se establece en V21, y el valor del extremo derecho se establece para que incluye todas las células de cantidad de ADN superior o igual a la cantidad de ADN de la célula normal en el periodo de S, pero el valor mínimo y el valor máximo de dicho intervalo fijado no se establecen en el anterior, pudiéndose establecer apropiadamente en valores distintos de los anteriores para mejorar la sensibilidad y la especificidad. Los valores del extremo izquierdo y extremo derecho de la región A6 para establecer la cantidad de ADN de 2C mostrada en la Fig. 10E se establecen, respectivamente, en V31, V32, pero el valor mínimo y el valor máximo de dicho intervalo establecido no se establecen en V31 y V32, pudiéndose establecer apropiadamente en valores distintos de los anteriores para mejorar la sensibilidad y la especificidad.

45 La Fig. 18C es una vista que muestra un estado en el que el intervalo de la célula de 2C extraída en S111 de la Fig. 9 se cambia, es decir, un estado en el que el extremo derecho de la región A6 de la Fig. 10E se reduce. V31 y V32 de la región A6 de la Fig. 18C incluyen V30 en el intervalo entre V31 y V32, y la anchura del intervalo de V31 y V32 se establece en B, que es inferior a la anchura A del intervalo de V31 y V32 de la Fig. 10E. La Fig. 18D es una vista que muestra un estado en el que el intervalo de la célula de cantidad de ADN superior o igual a la cantidad de ADN de la célula normal en el periodo S extraída en S107 de la Fig. 9 se cambia, es decir, un estado en el que se amplía el extremo izquierdo de la región A5 de la Fig. 10D. El valor V21 del extremo izquierdo de la región A5 de la Fig. 18D se establece como un valor superior a V30 e inferior a V32 cuando V30 se incluye en el intervalo entre V31 y V32, y la anchura del intervalo de V31 y V32 se establece que cambia a A.

55 Cuando las regiones A5, A6 se establecen como en las Fig. 18C y 18D, y se lleva a cabo la determinación sobre la cancerización para 1.035 muestras de manera similar a la anterior, la sensibilidad es del 83,3 %, igual que en la realización descrita anteriormente, y la especificidad es del 98,7 % y 98,5 % en la determinación 2, que es sustancialmente similar a la realización descrita anteriormente. Por lo tanto, se puede realizar apropiadamente la determinación como "Cáncer", de manera similar a la realización descrita anteriormente, incluso si se cambia el intervalo de células por extraer.

60 En la realización descrita anteriormente, después de S105 de la Fig. 9, primero se extrae el grupo de células de $V11 \leq$ proporción de N/C \leq V12, se cuenta el grupo de células en el que la cantidad de ADN es superior o igual a la cantidad de ADN de la célula normal en el periodo S del grupo de células extraído, y el valor del recuento se usa para el número de células en S107 o el numerador de la proporción de cancerización en S111. En lugar de ello, sin embargo, se puede extraer el grupo de células en el que la cantidad de ADN es superior o igual a la cantidad de ADN de la célula normal en el periodo S, se puede contar el grupo de células de $V11 \leq$ proporción de N/C \leq V12 del grupo de células extraído, y el valor del recuento se puede usar para el número de células en S107 o el numerador

de la proporción de canceración en S111.

5 En la realización descrita anteriormente, después de S109 de la Fig. 9, primero se extrae el grupo de células de $V13 \leq \text{proporción de } N/C < V11$, se cuenta el grupo de células en el que la cantidad de ADN es $2C$ del grupo de células extraído, y el valor del recuento se establece como un denominador de la proporción de cancerización. En lugar de ello, sin embargo, se puede extraer el grupo de células en el que la cantidad de ADN es $2C$, se puede contar el grupo de células de $V13 \leq \text{proporción de } N/C \leq V11$ del grupo de células extraído, y el valor del recuento se puede establecer como el denominador de la proporción de canceración en S111.

REIVINDICACIONES

1. Un método de suministro de información relativa a la canceración para proporcionar información relativa a la canceración de células, método que comprende:

- 5 adquirir datos de medición que incluyen los primeros datos relativos al tamaño de un núcleo celular, los segundos datos relativos al tamaño de una célula y los terceros datos relativos a la cantidad de ADN de la célula para cada célula que se va a analizar contenida en una muestra de medición que incluye las células obtenidas de tejido epidérmico;
- 10 adquirir un número de primeras células en las que una proporción del tamaño del núcleo celular con respecto al tamaño de la célula es inferior a un valor umbral predeterminado y que tienen una cantidad de ADN de una célula normal en la que un ciclo celular está en un periodo G0 o un periodo G1 de las células por analizar basándose en los primeros datos, los segundos datos y los terceros datos;
- 15 adquirir un número de segundas células que tienen una cantidad de ADN superior a la cantidad de ADN de la célula normal en la que el ciclo celular está en un periodo G0 o un periodo G1 de las células por analizar basándose en los terceros datos;
- calcular una proporción del número adquirido de primeras células y del número de segundas células; y proporcionar información relativa a la cancerización de las células basándose en la proporción obtenida.

20 2. El método de suministro de información relativa a la canceración de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa de adquisición del número de primeras células incluye:

- 25 clasificar las células por analizar en un primer grupo de células en las que la proporción del tamaño del núcleo celular con respecto al tamaño de la célula es inferior al valor umbral predeterminado basándose en los primeros datos y los segundos datos; y
- adquirir el número de primeras células que tienen la cantidad de ADN de la célula normal en la que el ciclo celular está en el periodo G0 o el periodo G1 de las células por analizar clasificadas en el primer grupo de células basándose en los terceros datos.

30 3. El método de suministro de información relativa a la canceración de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la etapa de adquisición del número de segundas células incluye:

- 35 adquirir el número de segundas células en las que la proporción del tamaño del núcleo celular con respecto al tamaño de la célula está en un intervalo predeterminado superior o igual al valor umbral y en las que la cantidad de ADN supera la cantidad de ADN de la célula normal en la que el ciclo celular está en el periodo G0 o el periodo G1 de las células por analizar basándose en los primeros datos, los segundos datos y los terceros datos.

40 4. El método de suministro de información relativa a la canceración de acuerdo con la reivindicación 3, donde la etapa de adquisición del número de segundas células incluye además:

- 45 clasificar las células por analizar en un segundo grupo de células en las que la proporción del tamaño del núcleo celular con respecto al tamaño de la célula está en el intervalo predeterminado basándose en los primeros datos y los segundos datos;
- adquirir el número de segundas células que tienen la cantidad de ADN superior a la cantidad de ADN de la célula normal en la que el ciclo celular está en el periodo G0 o el periodo G1 de las células por analizar clasificadas en el segundo grupo de células basándose en los terceros datos.

50 5. El método de suministro de información relativa a la canceración de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, donde el intervalo predeterminado se establece con un límite superior y un límite inferior.

6. El método de suministro de información relativa a la canceración de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además:

- 55 determinar la célula por analizar del grupo de células contenido en la muestra de medición.

7. El método de suministro de información relativa a la canceración de acuerdo con la reivindicación 6, donde la etapa de determinación incluye:

- 60 clasificar el grupo de células contenido en la muestra de medición en una célula del mismo tipo que la célula por analizar y la célula de un tipo diferente de la célula por analizar.

8. El método de suministro de información relativa a la canceración de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, donde la etapa de determinación incluye:

65

clasificar la célula del mismo tipo que la célula por analizar en una célula agregada y una célula no agregada; y determinar la célula clasificada como no agregada como la célula por analizar.

5 9. El método de suministro de información relativa a la canceración de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que comprende además:

prohibir la producción de información relativa a la cancerización de las células cuando el número de células por analizar determinado en la etapa de determinación es inferior o igual a un número predeterminado.

10 10. El método de suministro de información relativa a la canceración de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además:

15 irradiar la muestra de medición que incluye la célula obtenida del tejido epidérmico con luz; y detectar la información óptica, donde los datos de medición se adquieren basándose en la información óptica detectada en la etapa de adquisición de los datos de medición.

20 11. El método de suministro de información relativa a la canceración de acuerdo con la reivindicación 10, donde la etapa de detección de la información óptica incluye la irradiación de la muestra de medición que fluye a través de una celda de flujo con luz, la información óptica incluye información relativa a la luz dispersada incluyendo una forma de onda de una intensidad de luz dispersada, y los segundos datos se adquieren basándose en una anchura de la forma de onda de la intensidad de la luz dispersada detectada en la etapa de adquisición de los datos de medición.

25 12. El método de suministro de información relativa a la canceración de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el tejido epidérmico es de cuello uterino.

30 13. Un dispositivo de suministro de información relativa a la canceración para proporcionar información relativa a la canceración de las células, dispositivo de suministro de información relativa a la canceración que comprende un controlador configurado para realizar operaciones que comprenden:

35 adquirir datos de medición que incluyen los primeros datos relativos al tamaño de un núcleo celular, los segundos datos relativos al tamaño de una célula y los terceros datos relativos a la cantidad de ADN de la célula para cada célula que se va a analizar contenida en una muestra de medición que incluye las células obtenidas de tejido epidérmico; adquirir un primer número de células en las que una proporción del tamaño del núcleo celular con respecto al tamaño de la célula es inferior a un valor umbral predeterminado y que tienen una cantidad de ADN de una célula normal en la que un ciclo celular está en un periodo G0 o un periodo G1 de las células por analizar basándose en los primeros datos, los segundos datos y los terceros datos; adquirir un segundo número de células que tienen una cantidad de ADN superior a la cantidad de ADN de la célula normal en la que el ciclo celular está en periodo G0 o un periodo G1 de las células por analizar basándose en los terceros datos; calcular una proporción del primer número adquirido de células y del segundo número de células; y proporcionar información relativa a la cancerización de las células basándose en la proporción obtenida.

45 14. El dispositivo de suministro de información relativa a la canceración de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende además:

50 una unidad de detección para irradiar con luz cada célula por analizar contenida en una muestra de medición que incluye células obtenidas del tejido epidérmico y detectar la información óptica, donde el controlador adquiere los datos de medición basándose en la información óptica detectada.

55 15. Un medio de almacenamiento no transitorio que almacena programas ejecutables por al menos un procesador, haciendo los programas que el al menos un procesador realice un método de suministro de información relativa a las células cancerosas, método que comprende:

60 adquirir datos de medición que incluyen los primeros datos relativos al tamaño de un núcleo celular, los segundos datos relativos al tamaño de una célula y los terceros datos relativos a la cantidad de ADN de la célula para cada célula que se va a analizar contenida en una muestra de medición que incluye las células obtenidas de tejido epidérmico; adquirir un primer número de células en las que una proporción del tamaño del núcleo celular con respecto al tamaño de la célula es inferior a un valor umbral predeterminado y que tienen una cantidad de ADN de una célula normal en la que un ciclo celular está en un periodo G0 o un periodo G1 de las células por analizar basándose en los primeros datos, los segundos datos y los terceros datos; adquirir un segundo número de células que tienen una cantidad de ADN superior a la cantidad de ADN de la célula normal en la que el ciclo celular está en un periodo G0 o un periodo G1 de las células por analizar basándose en los terceros datos;

calcular una proporción del primer número adquirido de células y del segundo número de células; y proporcionar información relativa a la cancerización de las células basándose en la proporción obtenida.

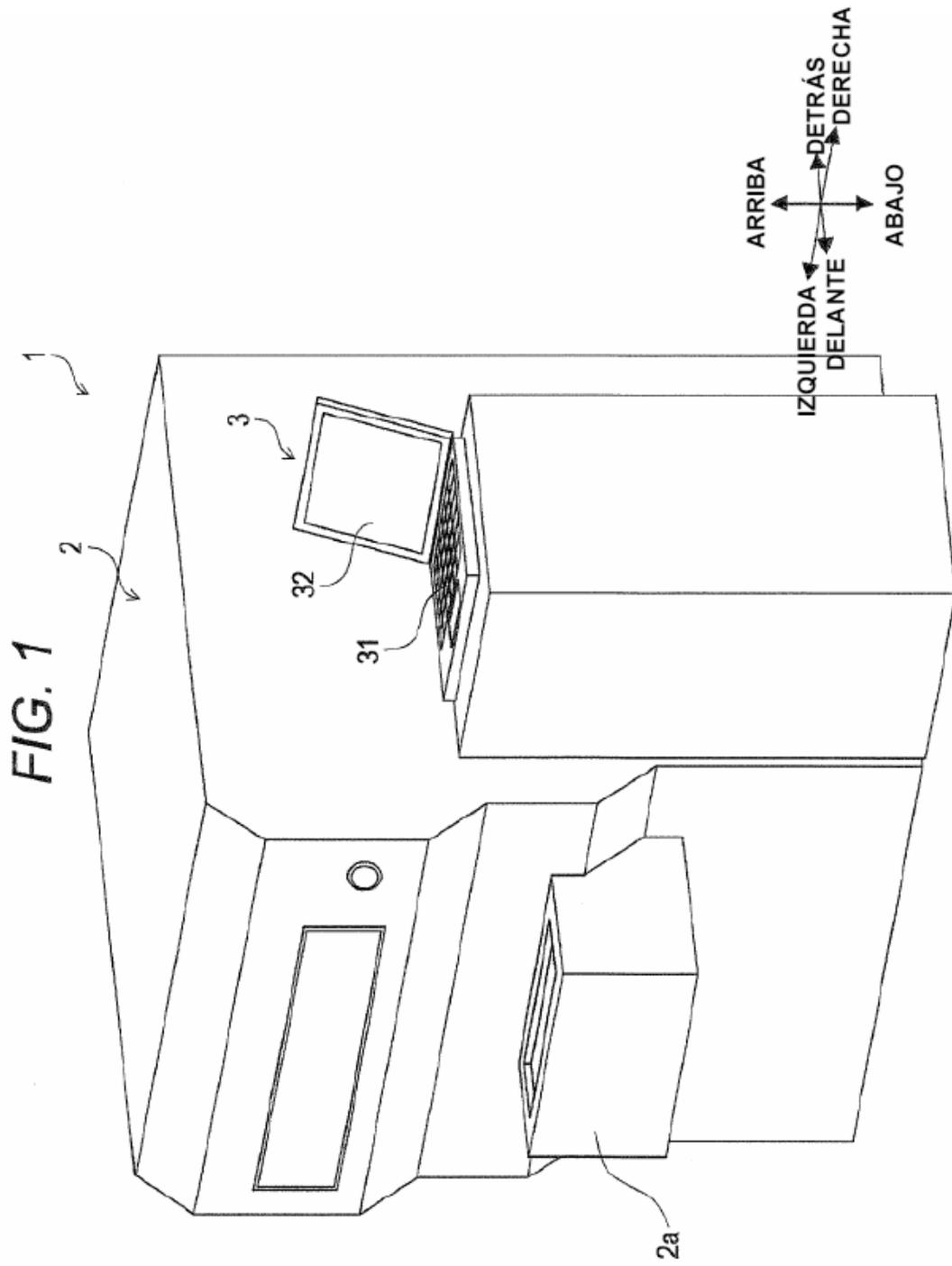
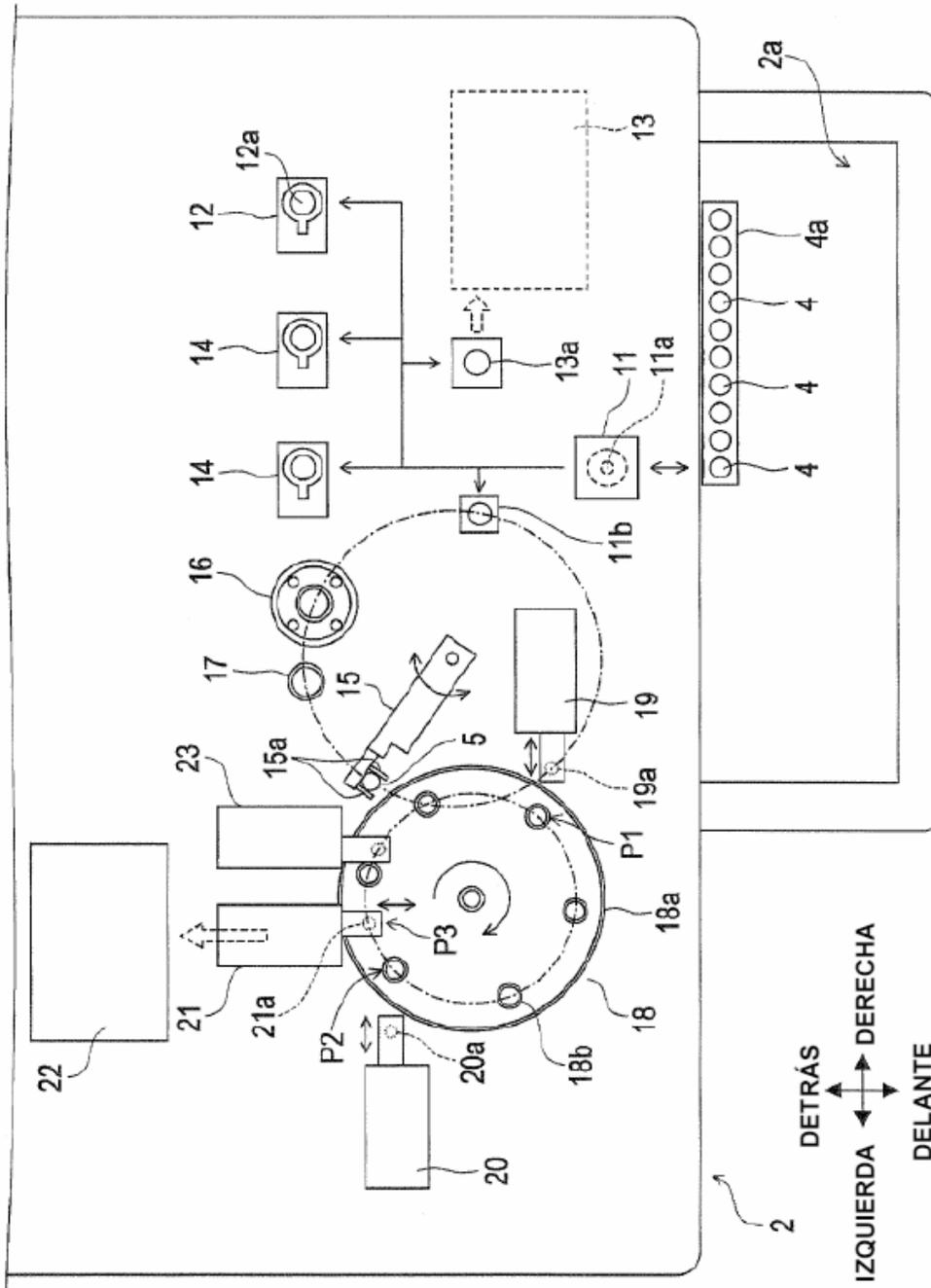


FIG. 2



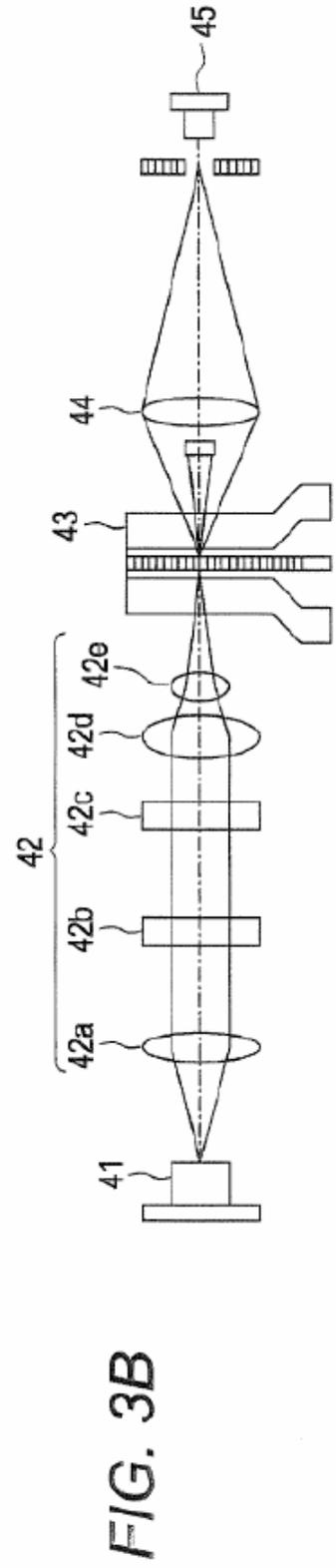
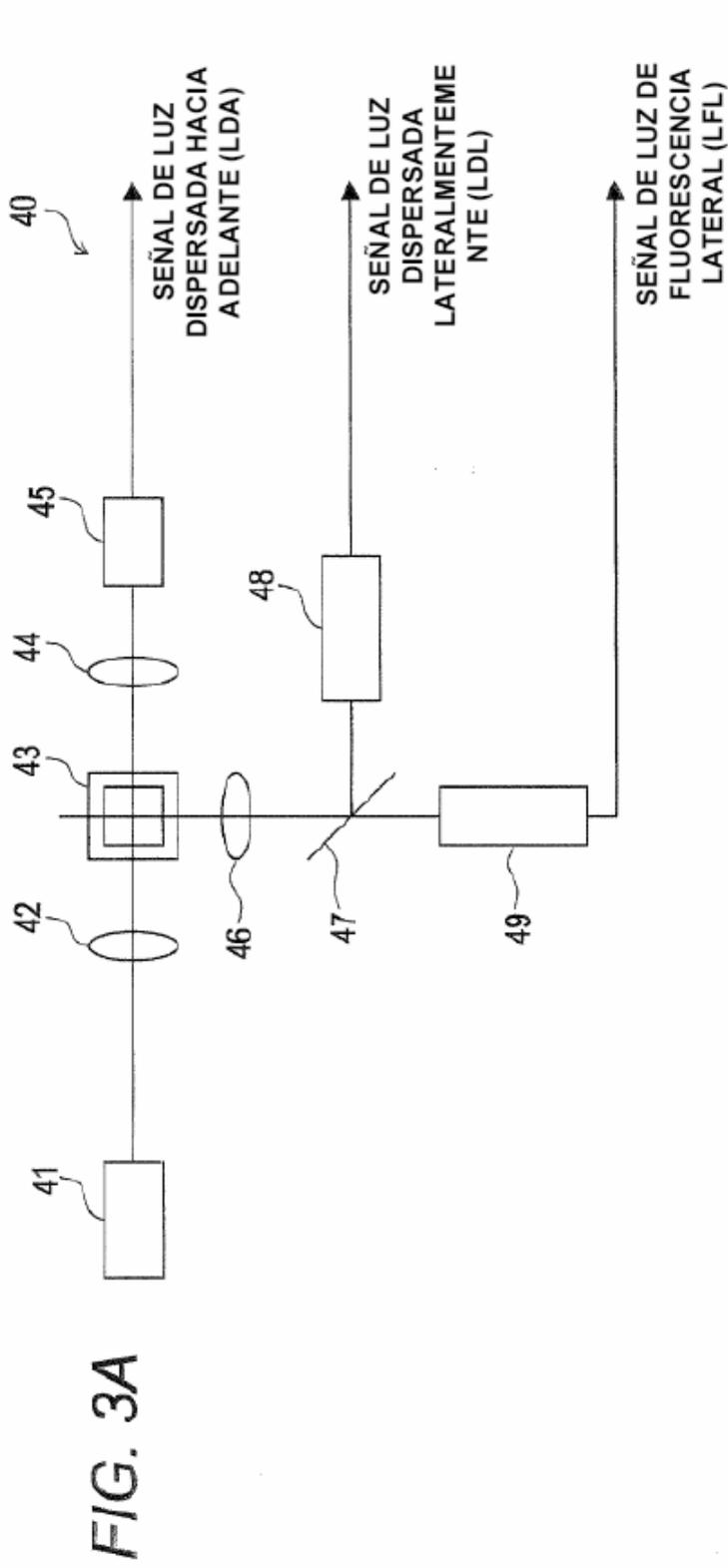


FIG. 4
AL DISPOSITIVO DE
PROCESAMIENTO
DE DATOS 3

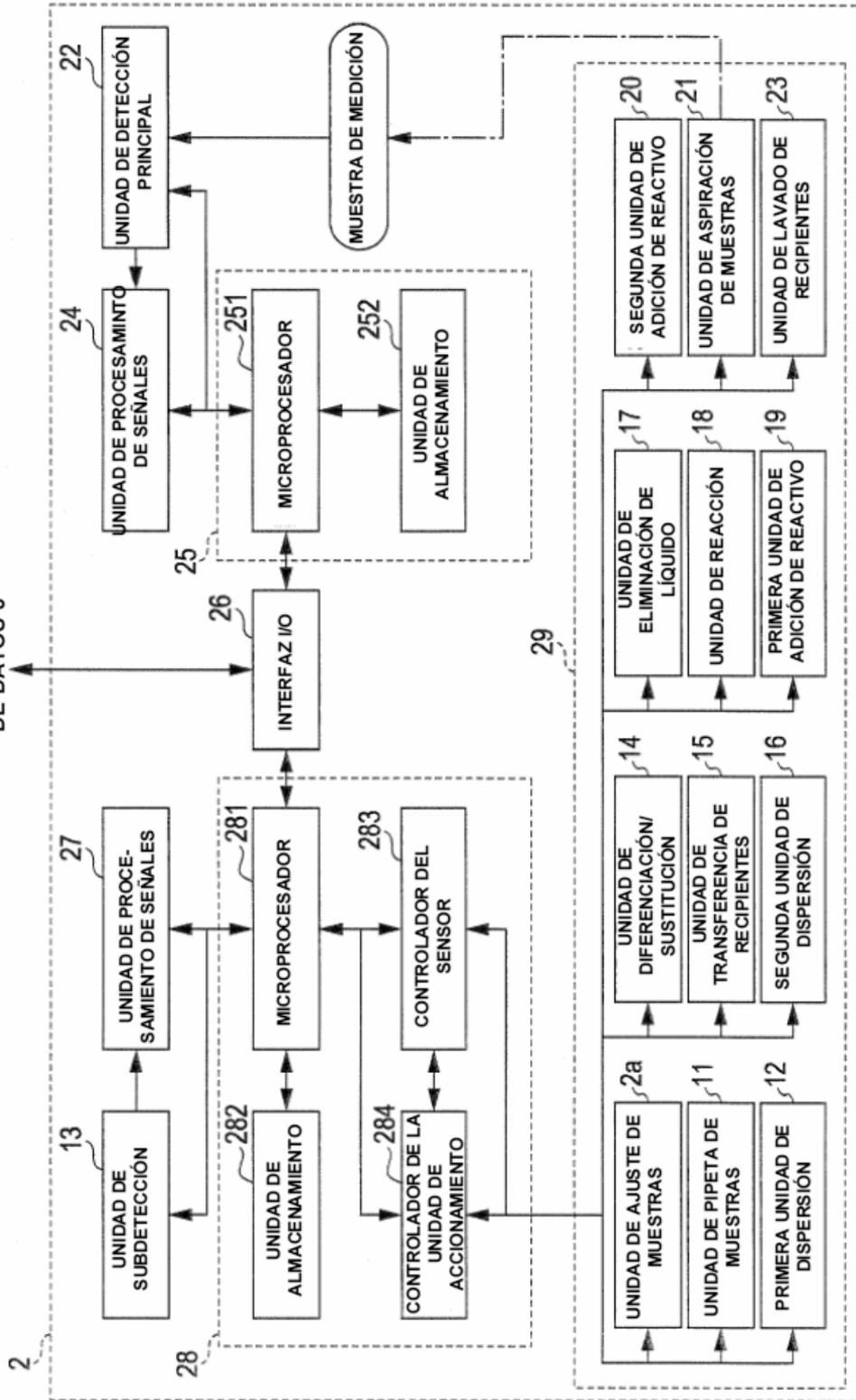


FIG. 5

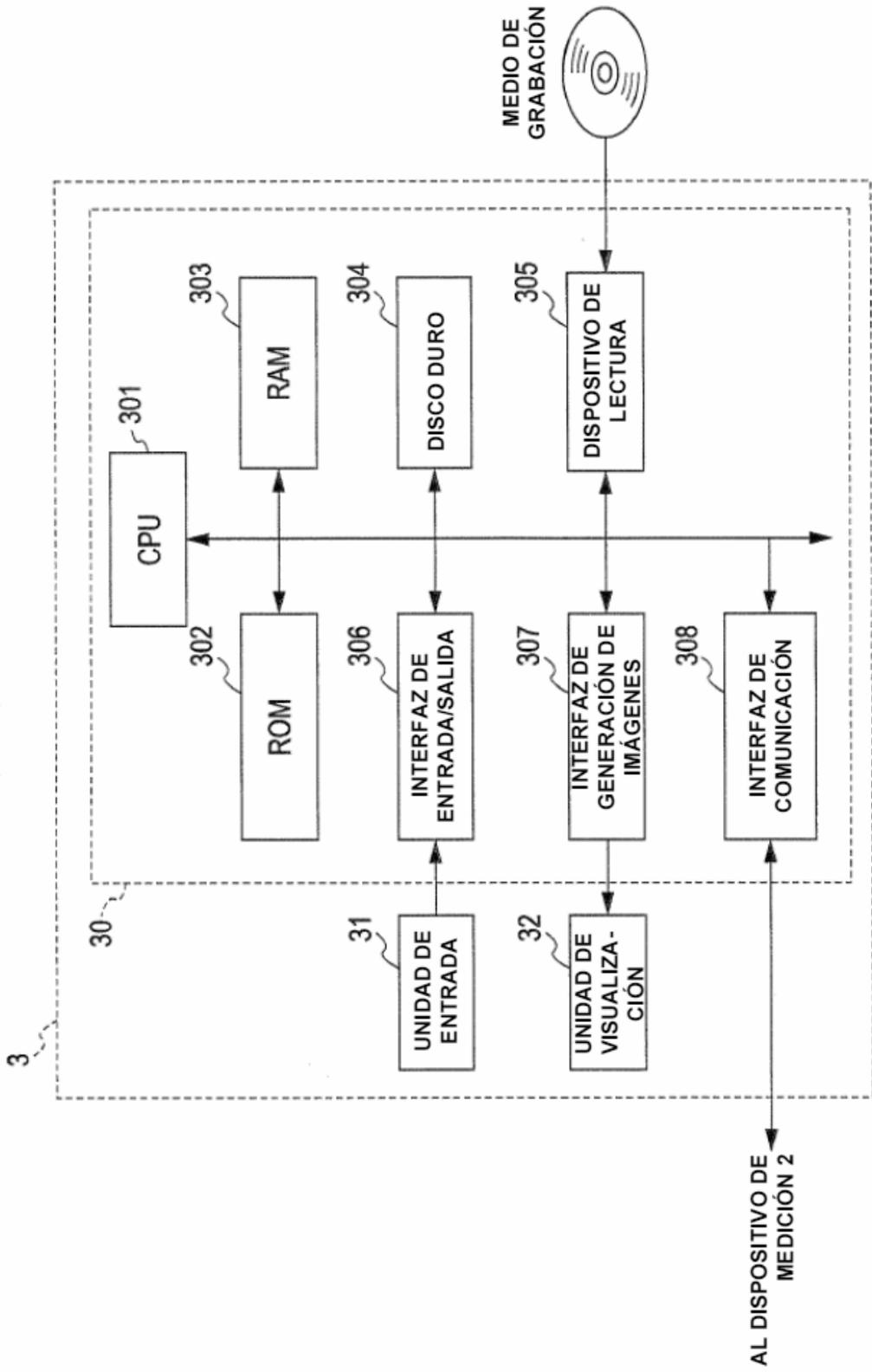
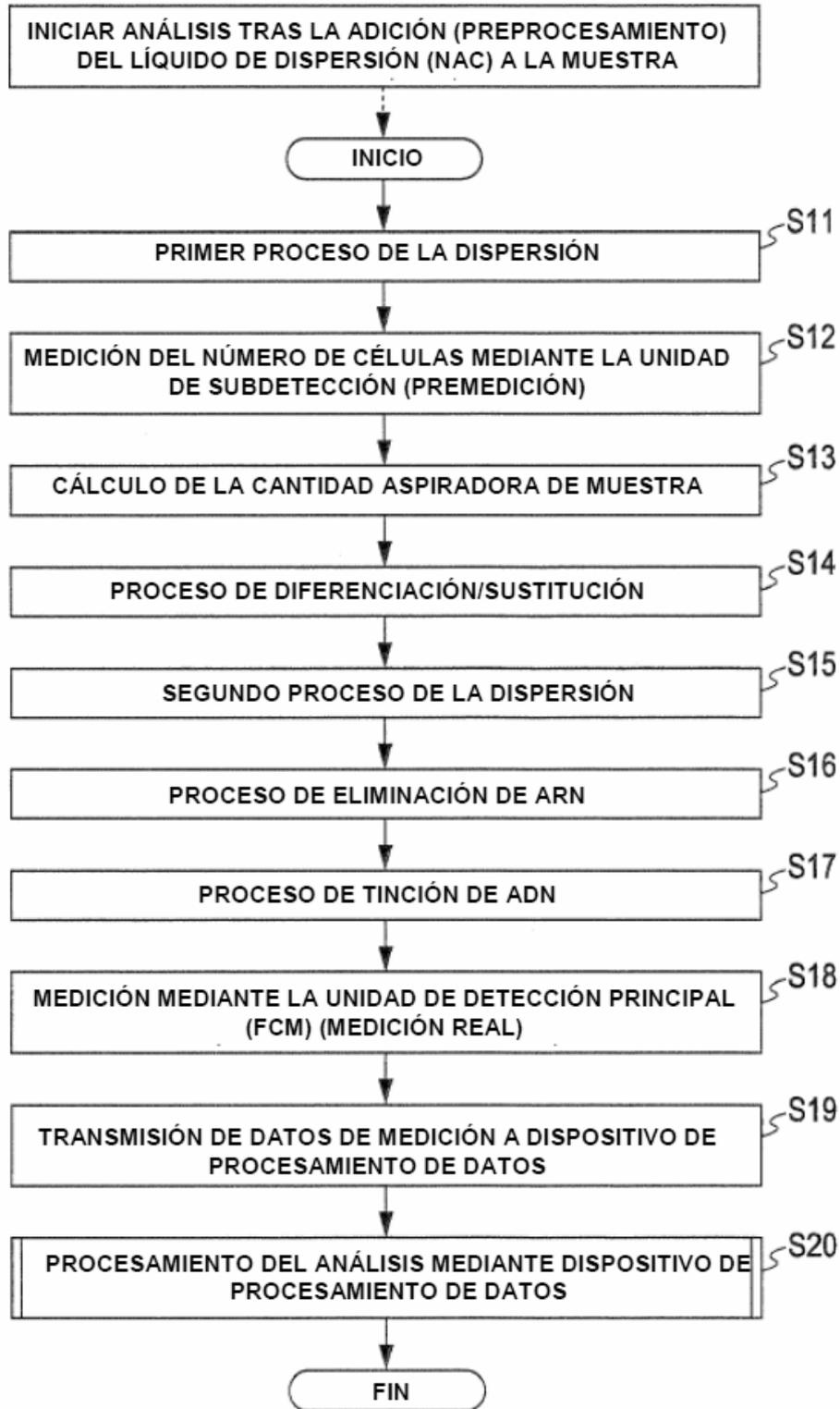


FIG. 6



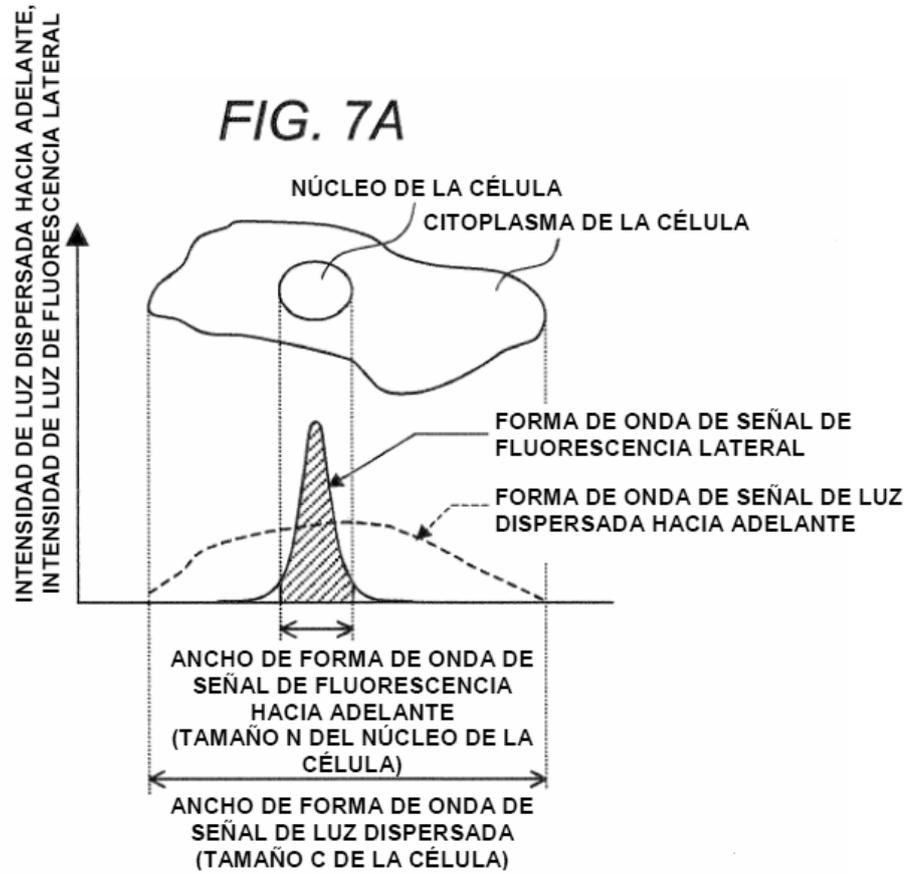


FIG. 7B

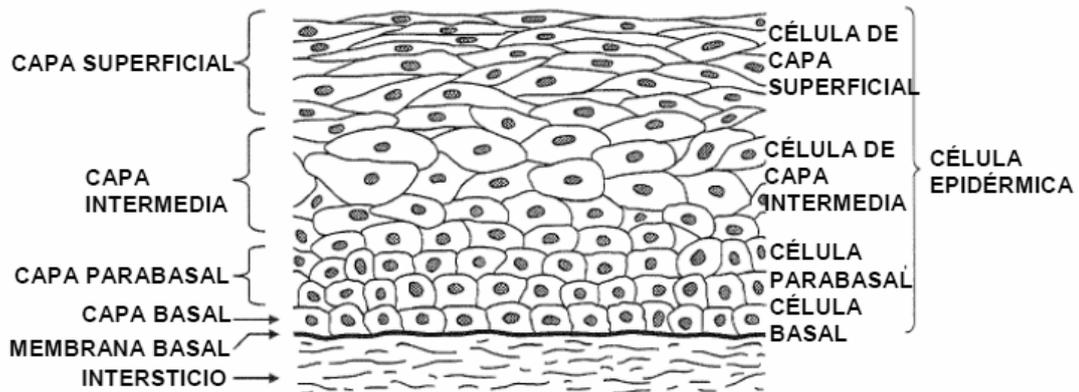


FIG. 7C

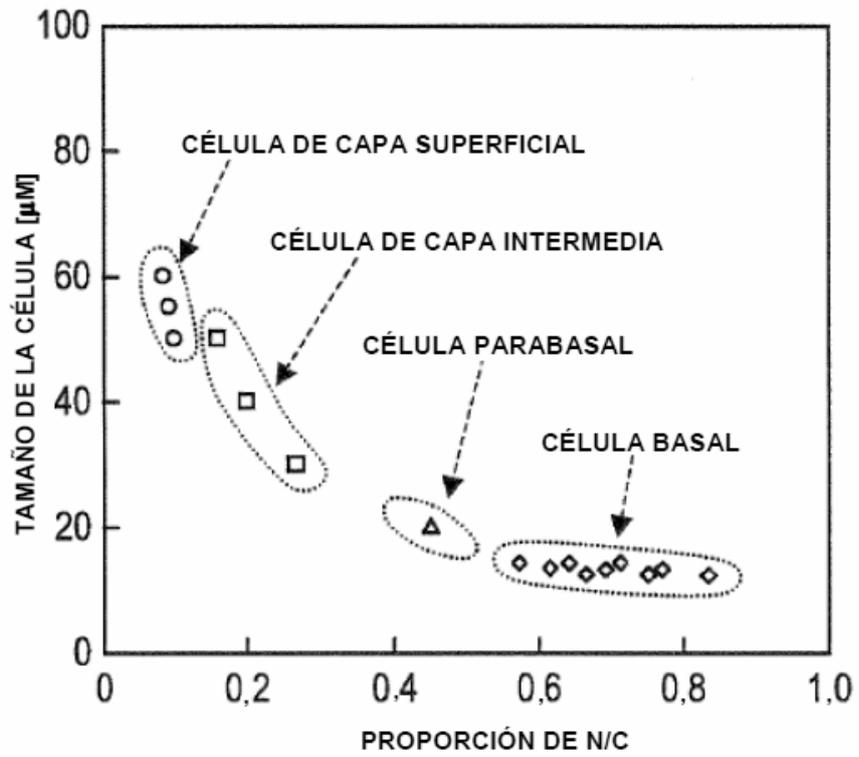


FIG. 8A

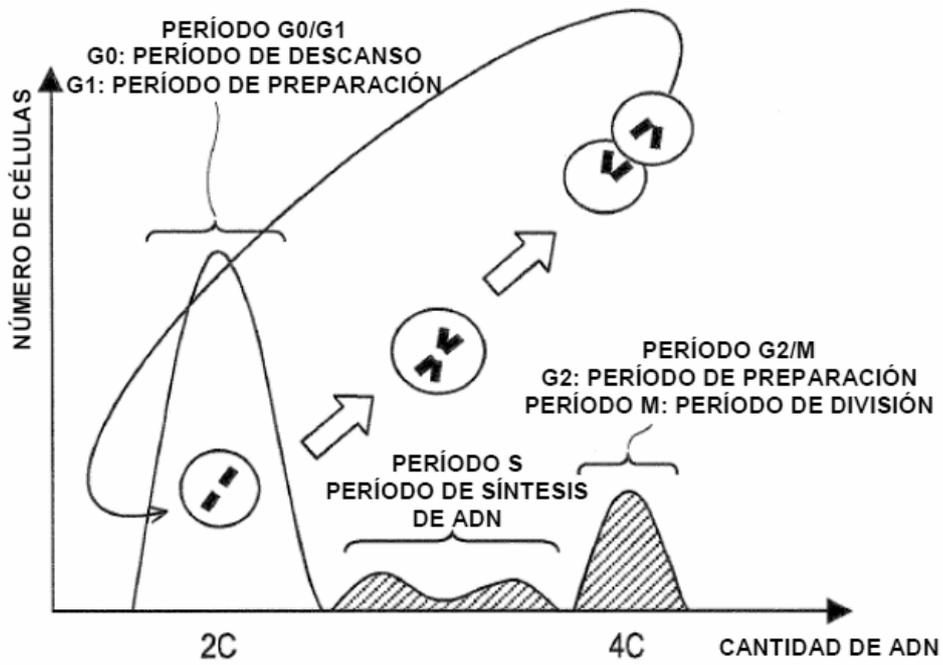
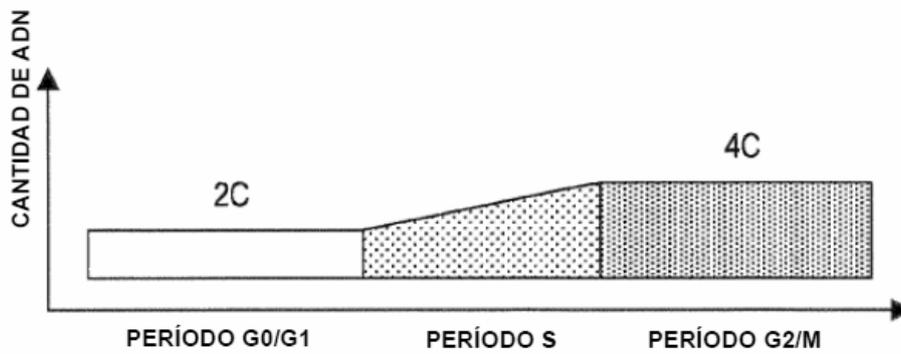
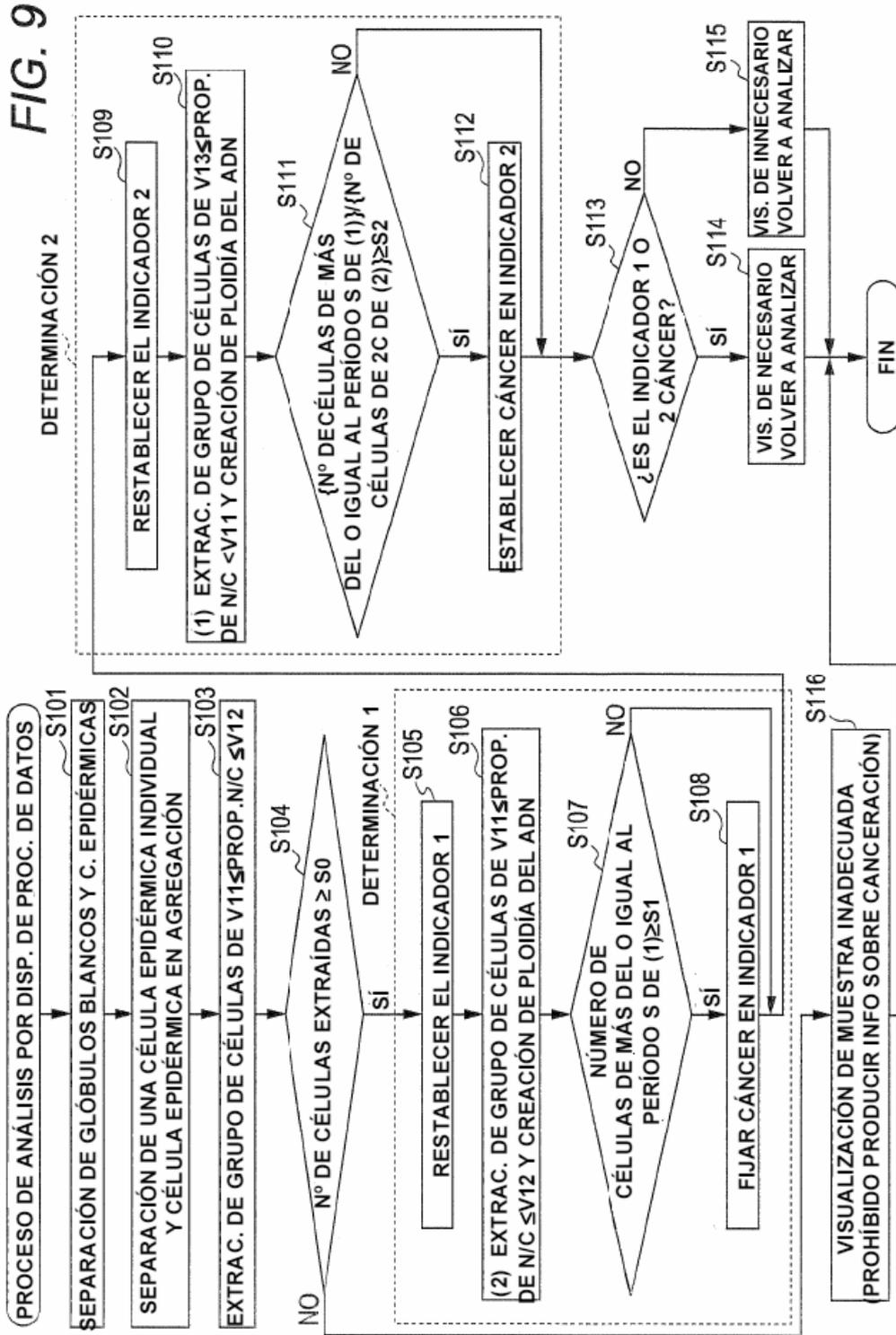


FIG. 8B





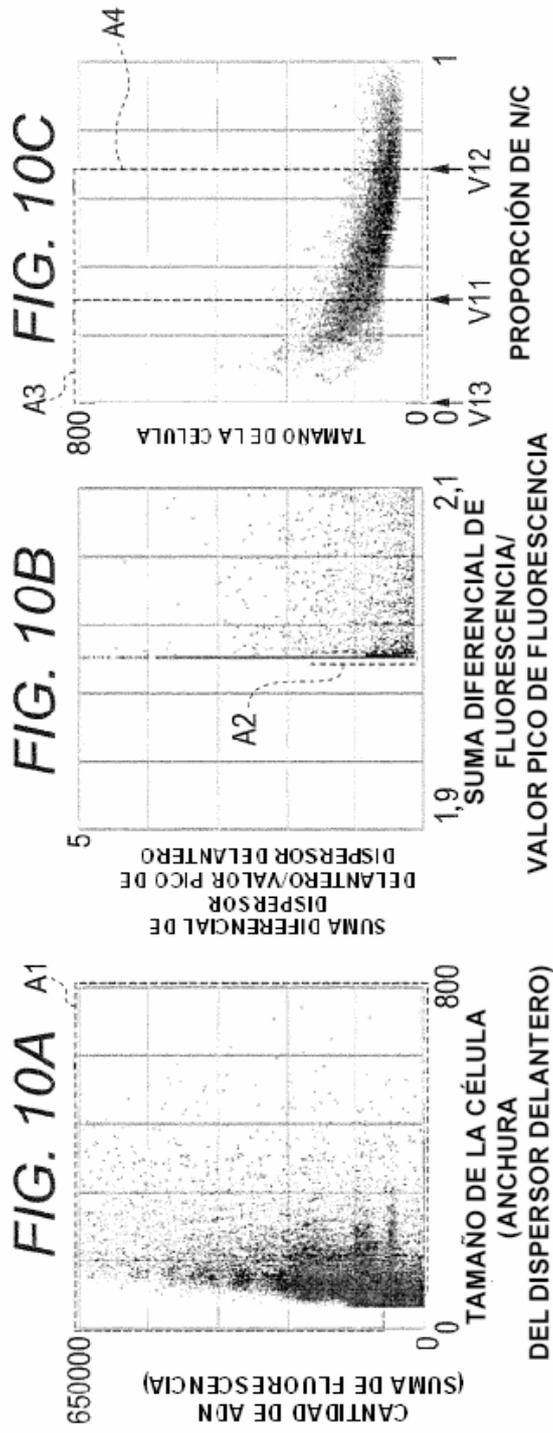


FIG. 11A

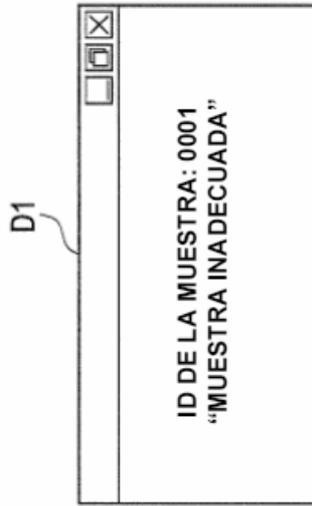


FIG. 11B

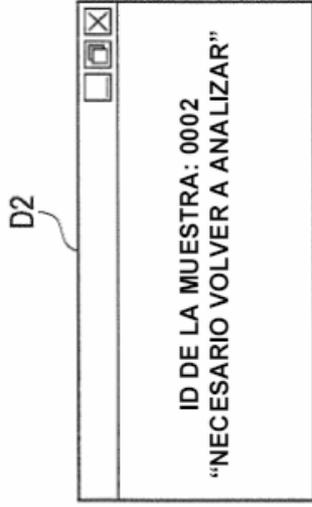


FIG. 11C

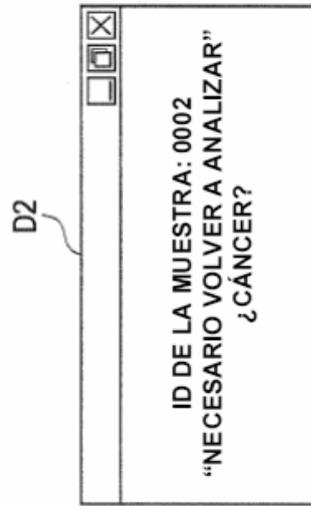
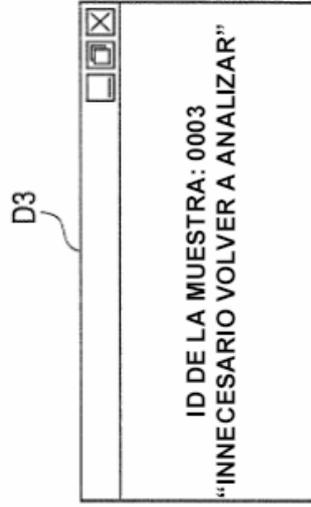
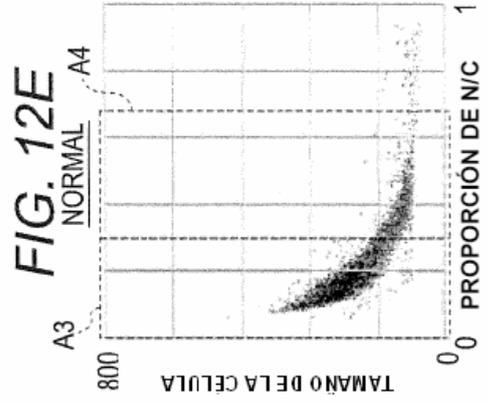
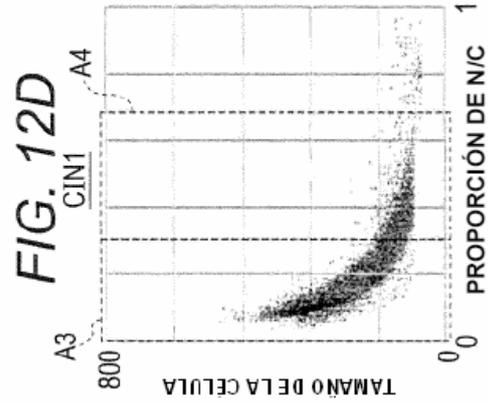
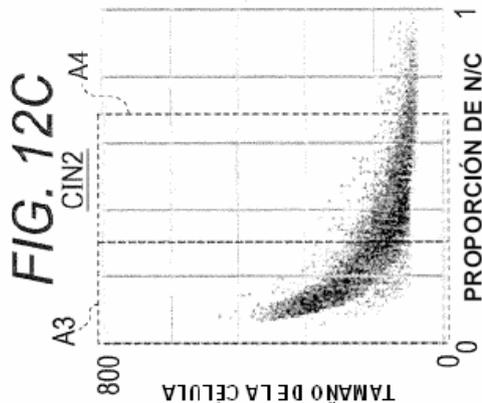
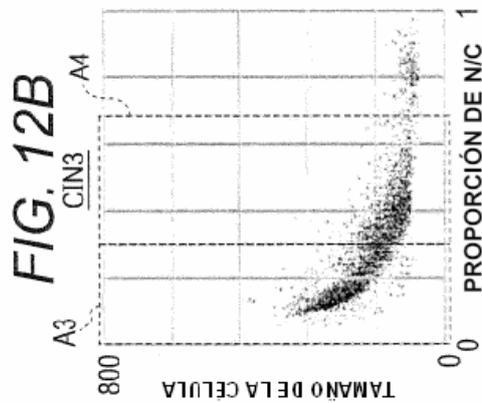
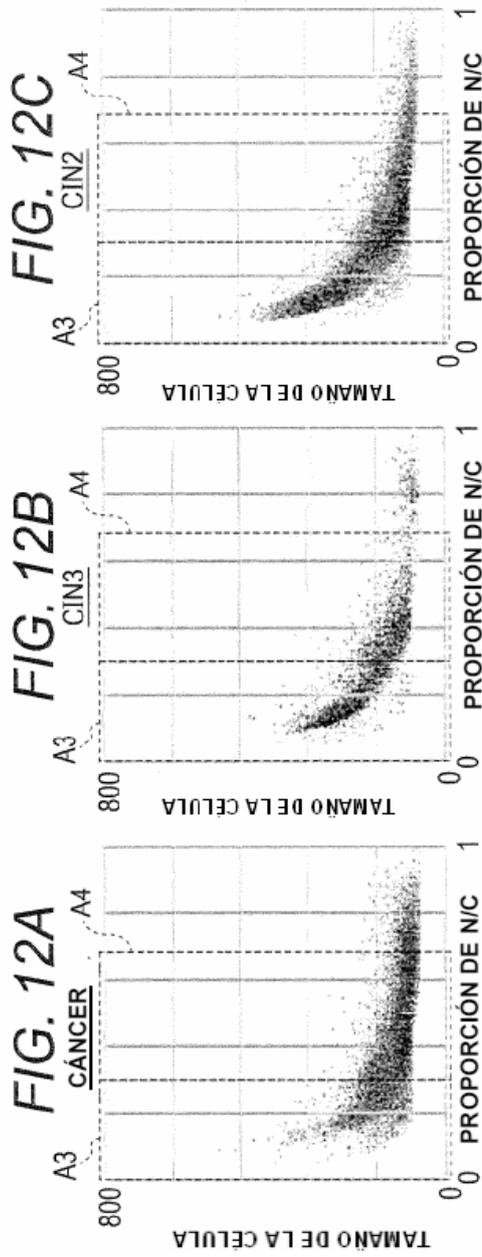
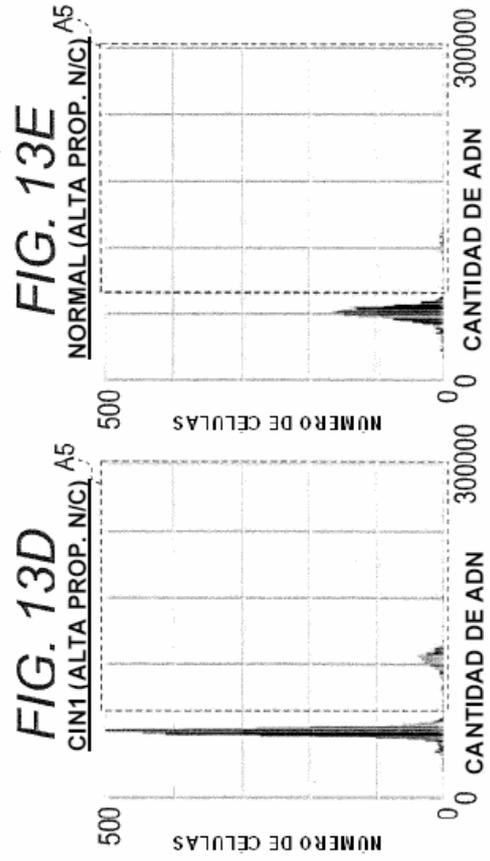
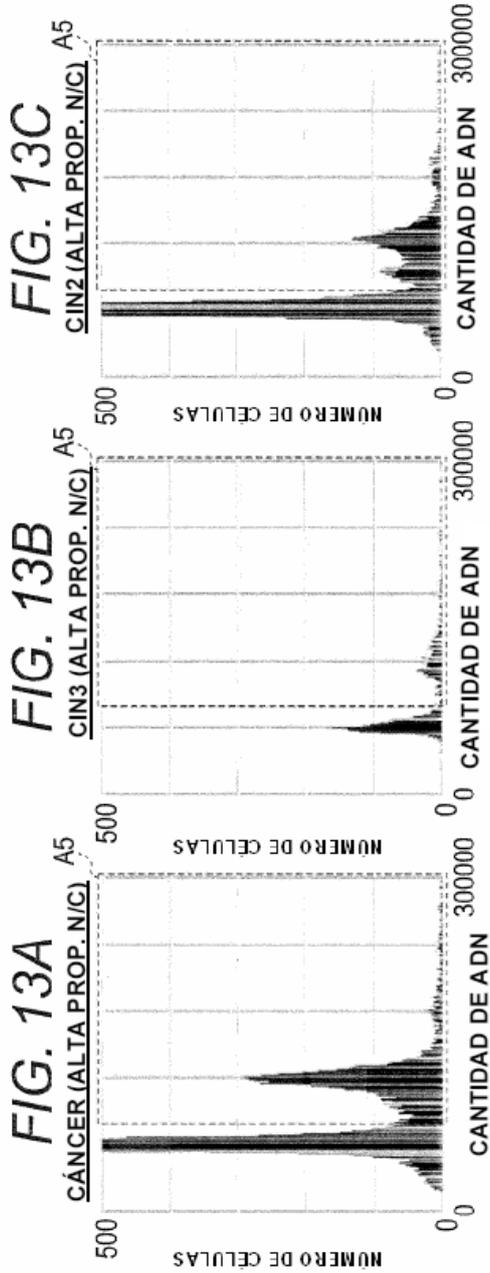


FIG. 11D







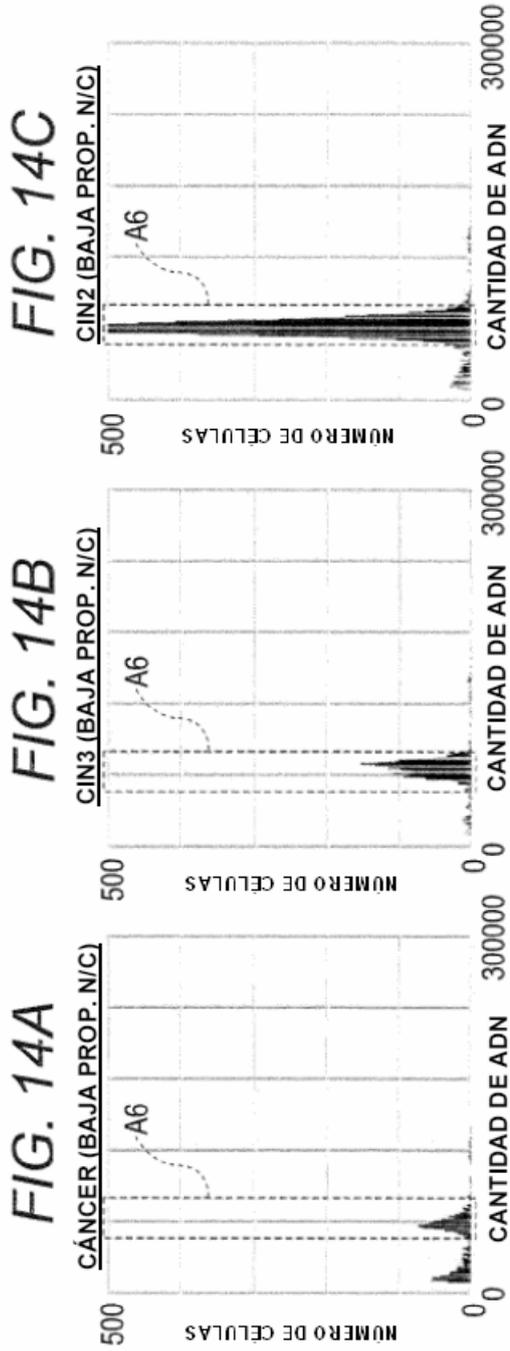


FIG. 14D

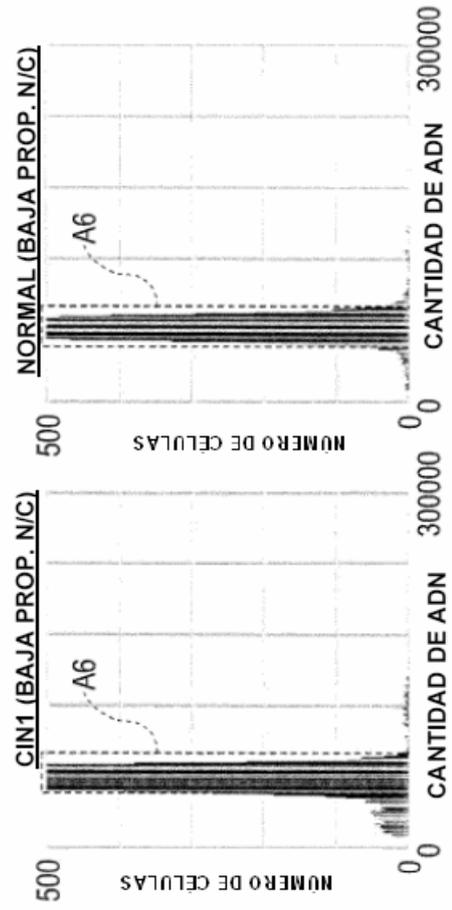


FIG. 15A

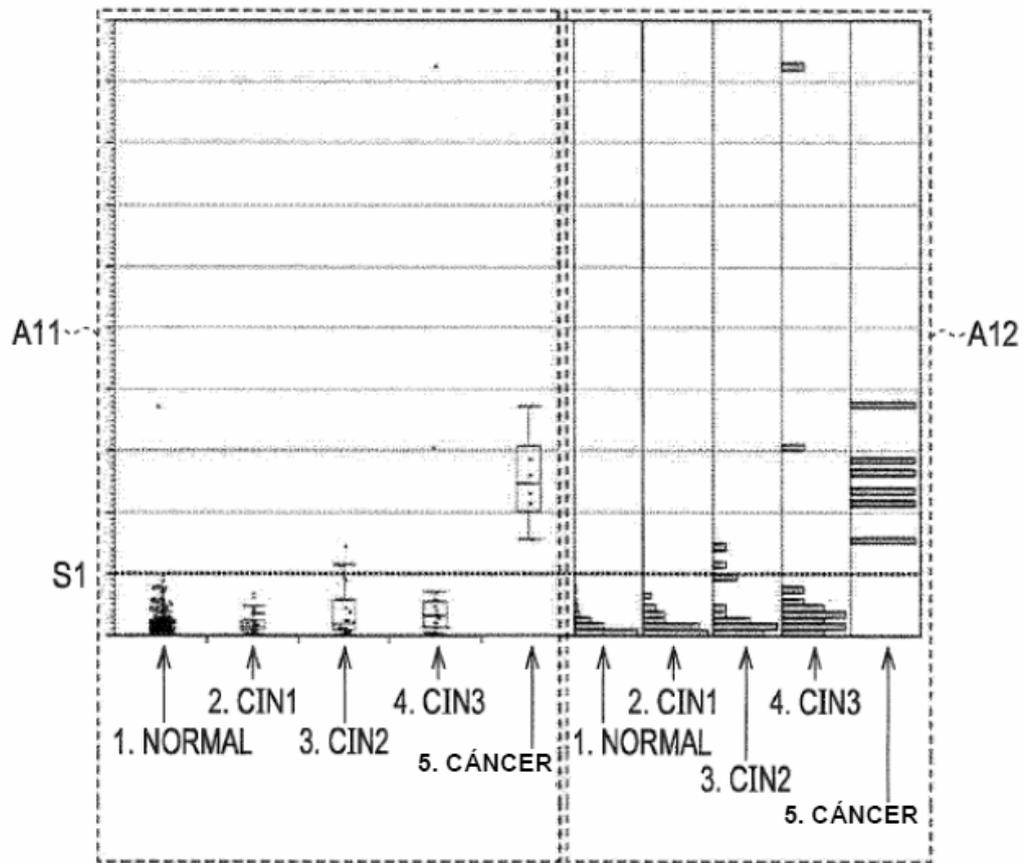


FIG. 15B

		DIAGNÓSTICO DEL TEJIDO	
		POSITIVO	NEGATIVO
DETERMINACIÓN 1	POSITIVA	6	5
	NEGATIVA	0	1024
TOTAL		6	1029

FIG. 15C

DETERMINACIÓN 1		DIAGNÓSTICO DEL TEJIDO	
		POSITIVO	NEGATIVO
DETERMINACIÓN 1	POSITIVA	100,0 %	0,5 %
	NEGATIVA	0,0 %	99,5 %

FIG. 16A

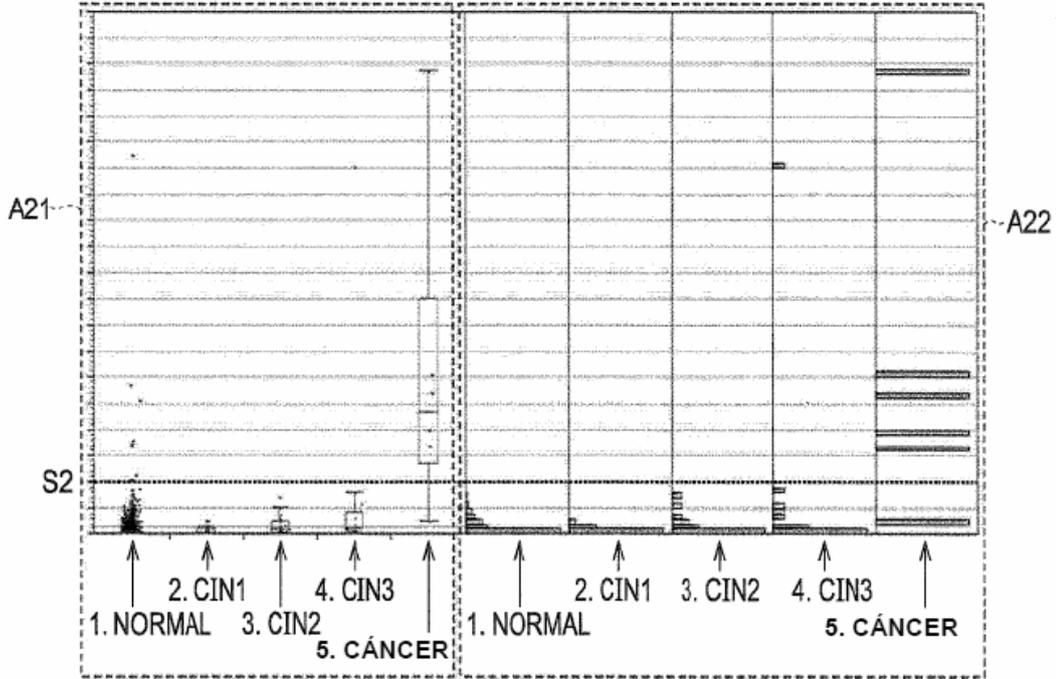


FIG. 16B

FIG. 16C

		DIAG. DEL TEJIDO	
		POSITIVO	NEGATIVO
DETERMINACIÓN 2	POSITIVA	5	9
	NEGATIVA	1	1020
TOTAL		6	1029

		DIAG. DEL TEJIDO	
		POSITIVO	NEGATIVO
DETERMINACIÓN 2	POSITIVA	83,3 %	0,9 %
	NEGATIVA	16,7 %	99,1 %

FIG. 16D

FIG. 16E

		DIAG. DEL TEJIDO	
		POSITIVO	NEGATIVO
DETERMINACIÓN DE S113	POSITIVA	6	12
	NEGATIVA	0	1017
TOTAL		6	1029

		DIAG. DEL TEJIDO	
		POSITIVO	NEGATIVO
DETERMINACIÓN DE S113	POSITIVA	100,0 %	1,2 %
	NEGATIVA	0,0 %	98,8 %

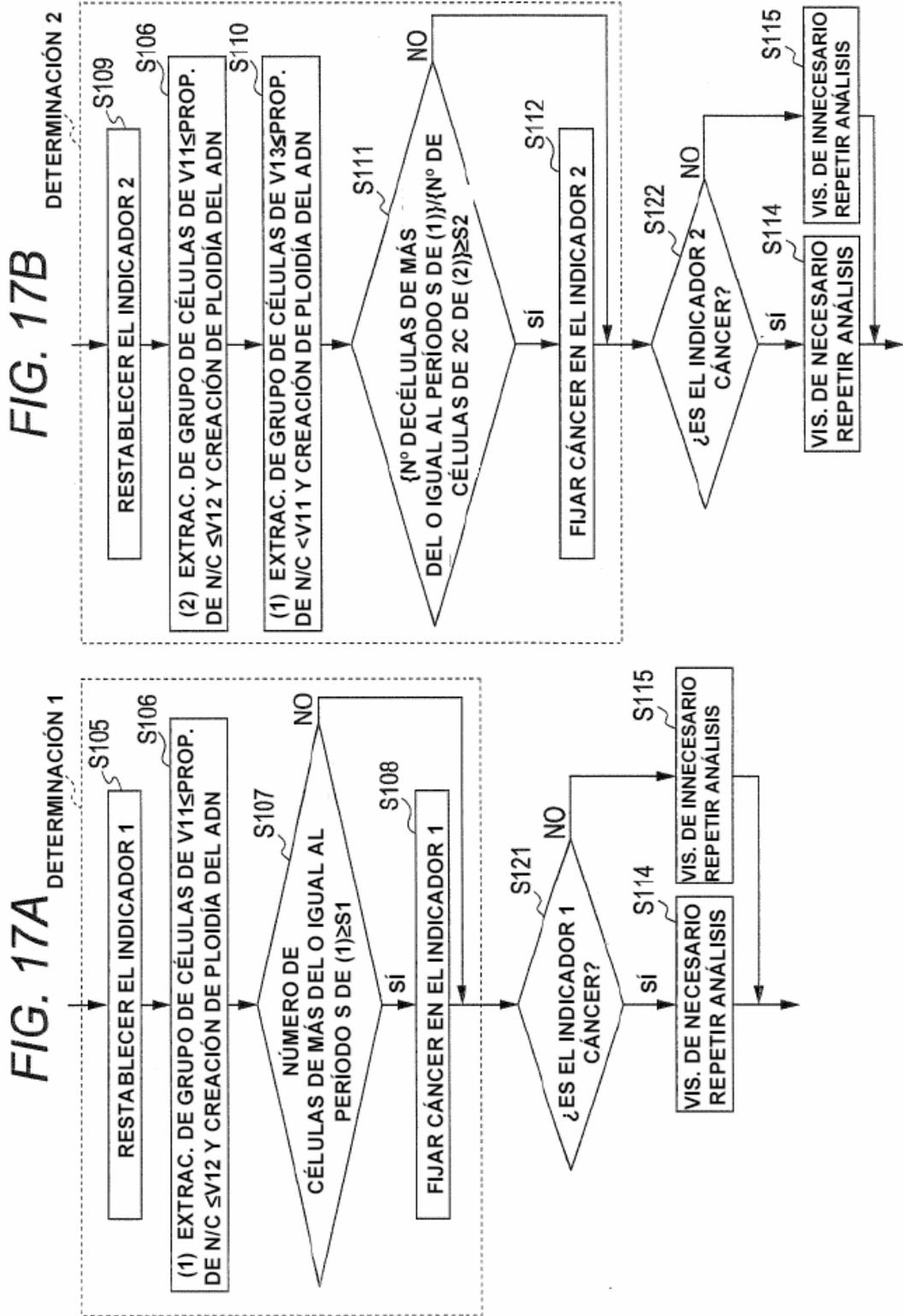


FIG. 18A

PATRÓN 1

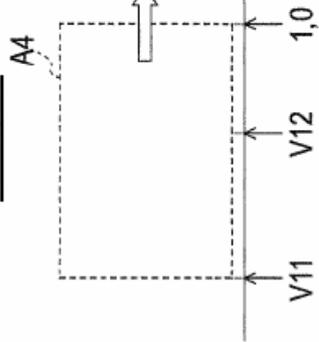


FIG. 18B

PATRÓN 2

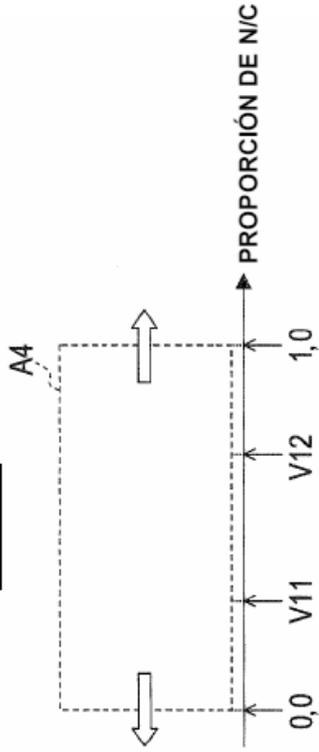


FIG. 18C

PATRÓN 3

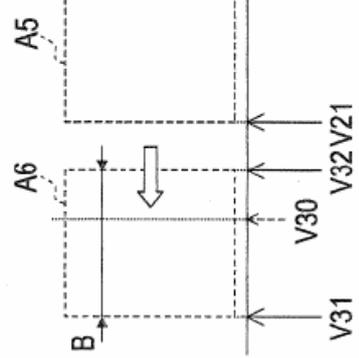


FIG. 18D

PATRÓN 4

