(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102215752 A
(43)申请公布日 2011.10.12

(21)申请号 200980145585.3

(22)申请日 2009.10.07

(30)优先权数据
2002092 2008.10.13 NL
2003122 2009.07.03 NL

(85)PCT申请进入国家阶段日
2011.05.17

(86)PCT申请的申请数据
PCT/NL2009/050601 2009.10.07

(87)PCT申请的公布数据
WO2010/044660 EN 2010.04.22

(71)申请人 阿姆斯特丹大学学术医学中心
地址 荷兰阿姆斯特丹

(72)发明人 G·J·德赫特恩
C·A·格瑞姆伯亘根

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 张阳

(51)Int.Cl.
A61B 6/00(2006.01)
A61B 6/04(2006.01)
A61B 8/08(2006.01)

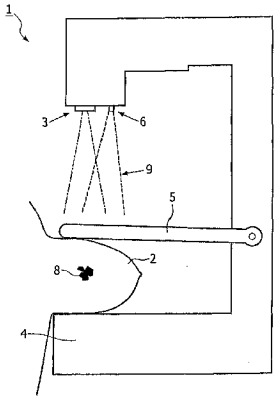
权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 3 页

(54)发明名称

用于筛查恶性细胞的存在的乳房X射线摄影术装置和方法

(57)摘要

本发明涉及一种用于检测乳房中的恶性细胞的乳房X射线摄影术装置，包括X射线源、X射线检测器、以及用于将乳房压靠在所述X射线检测器上的平桨，其中所述乳房X射线摄影术装置还包括用于在使用期间瞄准乳房的脉冲激光的非聚焦激光束源，并且所述装置包括至少一个非接触超声检测器，以用于源自所述乳房的超声的无接触检测，从而筛查所述恶性细胞的存在或不存在。



CN 102215752 A

1. 一种用于检测乳房 (2) 中的恶性细胞 (8) 的乳房 X 射线摄影术装置 (1)，包括 X 射线源 (3)、X 射线检测器 (4)、以及用于将乳房 (2) 压靠在所述 X 射线检测器 (4) 上的平桨 (5)，其特征在于所述乳房 X 射线摄影术装置还包括用于在使用期间瞄准乳房 (2) 的脉冲激光的非聚焦激光束源 (6)，并且所述装置包括至少一个非接触超声检测器 (7)，所述非接触超声检测器 (7) 用于源自所述乳房 (2) 的超声的无接触检测，从而筛查所述恶性细胞 (8) 的存在或不存在。

2. 根据权利要求 1 所述的乳房 X 射线摄影术装置 (1)，其特征在于玻璃光纤 (10) 被包括在所述平桨 (5) 中以用于传输激光，使得所述光纤的出口使所述激光朝着乳房 (2) 瞄准。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的乳房 X 射线摄影术装置，其特征在于玻璃光纤 (10) 被包括在所述 X 射线检测器 (4) 的外壳中以用于传输激光，使得所述光纤的出口使所述激光朝着乳房 (2) 瞄准。

4. 根据权利要求 1-3 中的任一项所述的乳房 X 射线摄影术装置，其特征在于所述激光是可定向的并且它的方向是可测量的，从而当所述非接触超声检测器 (7) 检测激光诱导的超声时监测激光的方向。

5. 一种通过同时地和组合地使用 X 射线乳房 X 射线摄影术检测方法和近红外光声无接触检测方法筛查乳房 (2) 中的恶性细胞 (8) 的存在的方法，其中非聚焦脉冲激光 (9) 瞄准乳房 (2) 并且乳房 (2) 中的诱导超声用检测器 (7) 测量而不在检测器和乳房 (2) 之间应用接触凝胶，从而筛查乳房 (2) 中的所述恶性细胞 (8) 和它们的给养血管的存在或不存在。

6. 根据权利要求 5 所述的方法，其特征在于多个检测器 (7) 被用于乳房 (2) 中诱导的超声的无接触检测，并且对于每个单个检测器 (7)，所述超声到达相关的检测器的时间被测量，并且所述超声到达各个检测器 (7) 的所有时间被用于估计恶性细胞 (8) 的位置。

7. 根据权利要求 5 或 6 所述的方法，其中当乳房 (2) 中诱导的超声被测量时脉冲激光 (9) 的方向被检测，并且检测到的激光 (9) 的方向被用作恶性细胞 (8) 和它们的给养血管被定位的方向的量度。

用于筛查恶性细胞的存在的乳房 X 射线摄影术装置和方法

[0001] 本发明主要涉及一种用于检测乳房中的恶性细胞的乳房 X 射线摄影术装置 (mammography-apparatus)，其包括 X 射线源、X 射线检测器、以及用于将乳房压靠在所述 X 射线检测器上的平桨 (paddle)。

[0002] 这样的乳房 X 射线摄影术装置公知地用于早期筛查乳房中恶性细胞存在的方法中。

[0003] 迄今为止维基百科上的词条“乳房 X 射线摄影术”写道，在许多国家老年妇女的例行乳房 X 射线摄影术被提倡作为诊断早期乳腺癌的筛查方法并且在这时乳房 X 射线摄影术和乳房体检一起作为用于筛查这样的早期乳腺癌的选择模式。超声管腔造影和磁共振成像是乳房 X 射线摄影术的辅助手段，由此超声典型地用于进一步评价在乳房 X 射线摄影术中发现的肿块或在乳房 X 射线摄片 (mammogram) 上不可见的可触知肿块。因而据报告乳房 X 射线摄影术具有至少 20％的假阴性（癌症漏诊）率（取决于被检查人群）。在将恶性细胞与正常腺组织的周围细胞相比较时，已知 X 射线成像具有弱辨别性。还已知更致密乳房（其在低龄组中比例较大，但是老年妇女也有发生）中的浸润性乳房肿瘤难以用 X 射线成像进行显示。它们容易将自身隐藏在正常腺组织中。在显微级上的主要区别在于这些浸润性肿瘤呈现出被称为新血管生成的现象：在这些肿瘤中可以看到大量的新生弯曲血管带有包含血红蛋白的血细胞，所述血细胞是为（快速生长的）肿瘤输送葡萄糖和氧气所必须的。

[0004] 由于已知的乳房 X 射线摄影术方法和装置被用于乳腺癌的早期检测，因此它涉及大量人群的筛查。目前大约一亿女性每年进行筛查，并且因此在筛查环境下可用的时间很短。典型的例行筛查将耗时大约 5-10 分钟。研究表明在筛查程序中相当多的癌症被漏诊，这是由于已知的乳房 X 射线摄影术试验的诊断价值有限，并且可用于筛查的相关必要时间和设施有限。所以需要改进现有技术已知的乳房 X 射线摄影术装置和方法，使得假阴性率显著减小并且使得恶性细胞的可能存在的更精确检测变为可用，从而缓解后续的乳腺癌存在的第二阶段检查。

[0005] 此外，本发明的一个目标是设计乳房 X 射线摄影术装置和方法使得在不需要已知的乳房 X 射线摄影术装置和方法折衷当前工作流（例如检查速率）的情况下并且在不复杂化因此需要的当前操作工作的情况下实现以上目标。

[0006] US 2008/0249415 公开了一种基于 X 射线成像的乳房 X 射线摄影术诊断装置，其具有带有开口部分的平桨，所述开口部分允许超声探头适配在其中。该装置对被压缩 / 固定到压缩平桨的乳房执行超声扫描，并且通过使用获得的超声图像作为虚拟图像重建压缩乳房的图像，由此获得被压缩 / 固定乳房的超声图像和体数据。该已知系统不适合于大量人群的可靠筛查操作。由于它们缺少可重复性和与应用 X 射线成像的质量有关的技术考虑，在压缩平桨中应用开口部分的必要性导致用该已知装置获得的图像数据不可靠。

[0007] Vaartjes 等人的文章 " First Clinical Trials of the Twente Photoacoustic Mammoscope(PAM) " ，Proceedings of the SPIE-the International Society for Optical Engineering，2007，ISSN-0277-786X，Vol.6629，pages 662917-1-12 报告了光声的使用和所得的超声图像与早期获得的 X 射线乳房摄片的比较。该文章报告了待检查的乳房将以使

得将主要在包含肿瘤的区域中执行成像的方式适当放置在照射室和超声检测器之间。该文章还告了乳房的压缩需要获得乳房的均匀厚度以及与检测器的良好声接触。这通过手动地转动压缩机构的手轮直到患者指示任何不适而实现。受检者将保持固定持续高达 45 分钟的时间，在此期间将执行扫描。超声凝胶被作耦合介质。在该文章中公开的技术最终旨在成像检测到的异常并且不适合用于筛查其中任何单个筛查的可用时间将不超过 5-10 分钟的大量人群。显然该文章也并非旨在提供用于筛查的解决方案，而只是研究光声成像相较于 X 射线成像的质量。

[0008] 本领域的一般理解在于例如在 EP-A-1 493 380 中公开的光声光谱学的应用（其中用预定波长的光的短持续脉冲辐射被者的组织）需要将耦合凝胶应用到检测器元件以用于检测人乳房组织的形态结构的超声图像以生成预期的光声信号，其中所述乳房组织用具有位于血红蛋白的吸收光谱带中的波长的所述短持续光脉冲进行激励。

[0009] Http://en.wikipedia.org/wiki/medical ultrasonography 作为例子提到超声波检查医师典型地使用直接放置在患者身上并且在患者身上移动的手持式探头（被称为换能器）。水基凝胶被用于在换能器和患者之间耦合超声。所以本领域的状态在于超声需要使用凝胶以便允许超声可以完全被检测到。然而凝胶的使用在被设计用于执行快速检测乳房中的恶性细胞存在的筛查程序的装置的使用中是与预期相反的 (contra-indicative)。

[0010] 不管现有技术的所有与预期相反的教导，本发明被具体化为一种带有附带权利要求中的一个或多个特征的乳房 X 射线摄影术装置和方法。本发明的乳房 X 射线摄影术装置的特征在于它包括用于在使用期间瞄准乳房的脉冲激光的非聚焦激光光源，并且所述装置包括至少一个非接触超声检测器，以用于源自所述乳房的超声的无接触检测，从而筛查新血管生成的存在。

[0011] 本发明的装置既非旨在也非适合于具有适当的图像质量的光声信号的成像，而是仅仅旨在简单筛查恶性细胞的选择以在筛查提供阳性结果的情况下引起进一步检查。

[0012] 使用根据本发明的乳房 X 射线摄影术装置，有可能应用一种方法，所述方法通过同时地和组合地使用 X 射线乳房 X 射线摄影术检测方法和近红外无接触光声检测方法执行筛查程序以快速地检测乳房中的恶性细胞的存在，其中非聚焦脉冲激光瞄准乳房并且乳房中的诱导超声用检测器测量而不在检测器和乳房之间应用接触凝胶。与所有预期相反，该方法和装置证明对于筛查乳房中的恶性细胞和它的给养血管的存在是有效的。

[0013] 有可能将激光光源紧靠或靠近 X 射线源定位并且激光光源沿乳房的方向将激光引导通过所述平桨。备选地，玻璃光纤被包括在所述平桨中以用于传输激光使得所述光纤的出口使所述激光朝着乳房瞄准。

[0014] 本发明的一个方面在于所述激光是可定向的并且它的方向是可测量的，从而当超声检测器检测激光诱导的超声时监测激光的方向。通过改变激光的散焦，乳房的特定区段可以被激励。这提供当在乳房中诱导的超声被检测时测量散焦脉冲激光的方向，并且所述测得的激光的方向被用作恶性细胞和它们的给养血管被定位的方向的粗略量度的可能性。由于在生成声波的很短瞬时激光的方向是已知的，因此它的方向可以与乳房 X 射线摄片的空间信息匹配。声信号的单纯存在因此指示执行进一步的乳房 X 射线摄影术检测，但是也指示进一步的超声诊断检查，即使乳房 X 射线摄影术本身揭示没有异常。

[0015] 本发明的另一个方面在于通过使用若干非接触超声检测器，可以进行产生声信号

的异常的粗略定位。为此利用不同非接触超声检测器中的所述声信号的不同到达时间。不同非接触超声检测器中的到达时间由所述超声信号在它到不同检测器的路径上传播通过乳房组织和空气的不同距离确定。由于同步的 x 射线成像，因此该粗略定位可以轻易地与该图像相关。

[0016] 发明人指出，从 2007 年 9 月 17 日出版的 Optics Express 第 19 期第 15 卷第 12277-12285 页的 Srirang Manohar 等人的文章 " Initial results of in vivo non-invasive cancer imaging in the human breast using near-infrared photoacoustics" 开始，建议使用近红外光学成像获得正被检查的乳房的 2D 或 3D 图像。然而，没有建议或指示脱离在该文章中公开的复杂成像方法（其需要接触凝胶的应用）并且仅仅使用从脉冲激光束激励已知的光声效应作为可能恶性细胞的存在（其对应于特定生理性质的存在，例如血红蛋白浓度和氧饱和度）的一般指示物。由于该效应本发明的装置和方法很适合作为用于筛查放射医师进行在特征上示出微血管网的浸润性乳房肿瘤的恶性细胞的筛查工作的判定工具。

[0017] 在下文中将参考根据本发明的乳房 X 射线摄影术装置的优选实施例并参考附图进一步阐述本发明。

[0018] 在图中：

[0019] 图 1 在侧视图中示出了本发明的乳房 X 射线摄影术装置；

[0020] 图 2 示意性地示出了乳房的筛查期间的本发明的乳房 X 射线摄影术装置的第一实施例；

[0021] 图 3 示出了当为了确定恶性细胞的存在筛查乳房时的本发明的乳房 X 射线摄影术装置的第二实施例；以及

[0022] 图 4 示出了乳房的筛查期间的本发明的乳房 X 射线摄影术装置的第三实施例。

[0023] 相同的参考数字在各图中用于表示相同的部分。

[0024] 首先参考图 1，本发明的乳房 X 射线摄影术装置 1 被示出为用于筛查乳房 2 中的恶性细胞 8。

[0025] 乳房 X 射线摄影术装置 1 包括 X 射线源 3、X 射线检测器 4、以及用于将乳房 2 压靠在所述 X 射线检测器 4 上的平桨 5。

[0026] 根据本发明，乳房 X 射线摄影术装置 1 还包括用于发射脉冲散焦激光 9 的激光光源 6，所述激光在使用期间沿预定方向瞄准乳房 2，并且所述方向被监测。

[0027] 参考示出本发明的装置 1 的第一、第二和第三实施例的图 2、3 和 4，图中示出了装置 1 还带有至少一个并且最常见为若干个的非接触超声检测器 7 以用于检测源自所述乳房 2 的超声，所述超声由来自所述散焦激光 9 的激励所诱导。因此，有可能大致筛查恶性细胞 8 的存在，所述恶性细胞在图 2、3 和 4 的详视图 A 中被示出为由致密微血管网表征。重要的是应当注意检测器 7 是非接触检测器并且它们的操作不在检测器 7 和乳房 2 之间应用任何接触凝胶。

[0028] 声效应由包含血红蛋白的微血管网中的脉冲激光生成，所述包含血红蛋白的微血管网是瘤形成（例如恶性浸润性肿瘤）典型具有的，并且不会由同样可以在乳房 X 射线摄影术中被发现的假恶性病变引起。该方面使得有可能避免使被筛查女性进行进一步评估的非必要转诊，否则这将导致许多焦虑和诊断检查，例如侵入性穿刺甚至是诊断性手术。

[0029] 为了对允许恶性细胞 8 被定位位置的检测，激光 9 可以是可定向的并且它的方向是可测量的，从而当一个或多个超声检测器 7 检测激光诱导超声时监测激光 9 的方向。因此提供对恶性细胞 8 和它们的给养血管被定位的方向的粗略量度。

[0030] 本发明的另一个方面在于通过使用若干非接触超声检测器，可以进行产生声信号的异常的粗略定位。为此利用不同非接触超声检测器中的所述声信号的不同到达时间。不同非接触超声检测器中的到达时间由所述超声信号在它到不同检测器的路径上传播通过乳房组织和空气的不同距离确定。由于同步的 x 射线成像，因此该粗略定位可以轻易地与该图像相关。

[0031] 图 2 示出了源自如图 1 中所示的激光光源 6 的激光 9 能够透射通过平桨 5 并且在乳房 2 中诱导超声脉冲。使用的激光光源 6 例如典型地具有在 5 纳秒脉冲宽度和 10 赫兹重复率下操作的 $30mJ/cm^2$ 的能量。激光光源 6 在 1064nm 范围内发射。

[0032] 图 3 示出了图 2 中所示的实施例的变型，所述变型在于除了从上面被引导通过平桨 5 的激光以外，还在 X 射线检测器 4 的外壳中设有玻璃光纤 10，所述玻璃光纤在适当的位置从下面将来自激光光源 6 的光脉冲发射到乳房 2 中。

[0033] 图 4 示出了图 2 和 3 中所示的实施例的又一个变型。在该实施例中没有透射通过平桨 5 的激光，而是除了如图 3 中所示来自下面的通过 x 射线检测器 4 的外壳中的玻璃光纤 10 的光脉冲以外，在适当的位置有设在平桨 5 中的玻璃光纤 10，所述玻璃光纤从上面将来自激光光源 6 的光脉冲发射到乳房 2 中。

[0034] 图 3 和 4 中所示的实施例是优选实施例并且与仅用从上面被引导入乳房中的光脉冲诱导超声的图 2 中所示的实施例相比具有对恶性细胞的可能存在的改善的超声响应。

[0035] 如上文中阐释的光声效应的使用特别好地适合于补偿用已知的乳房 X 射线摄影术装置可获得的不太有效的筛查结果。通过组合，筛查结果有效地改善。与已知的乳房 X 射线摄影术方法和装置结果相比，假阴性率明显更低并且假阳性率更低，而且不需要对现有技术的筛查方法进行任何延长和复杂化。

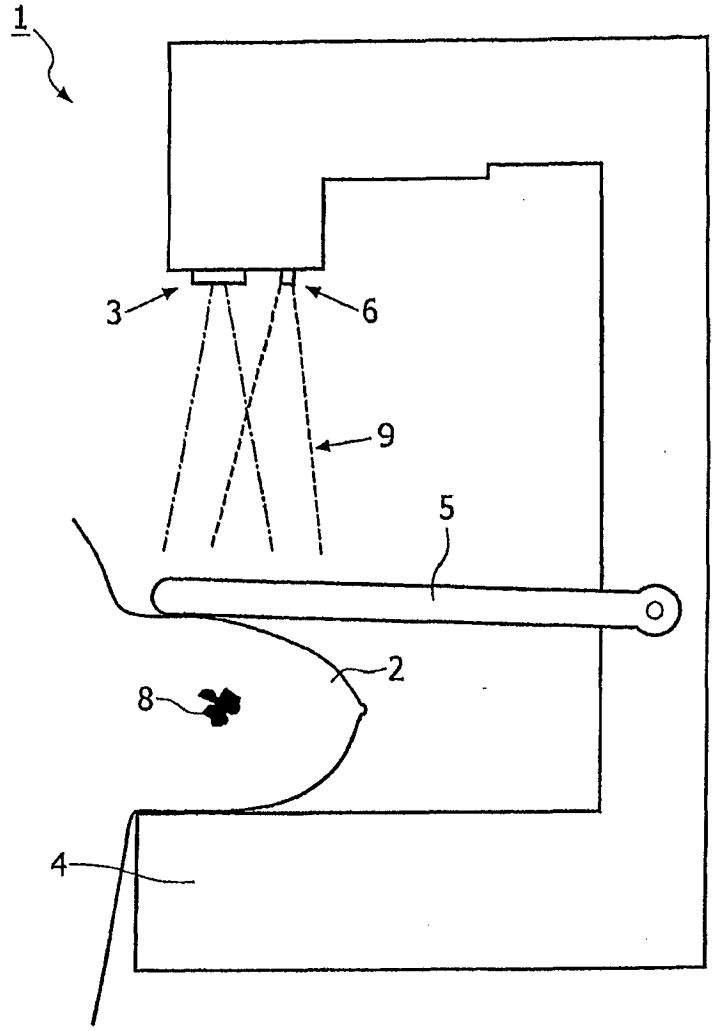


图 1

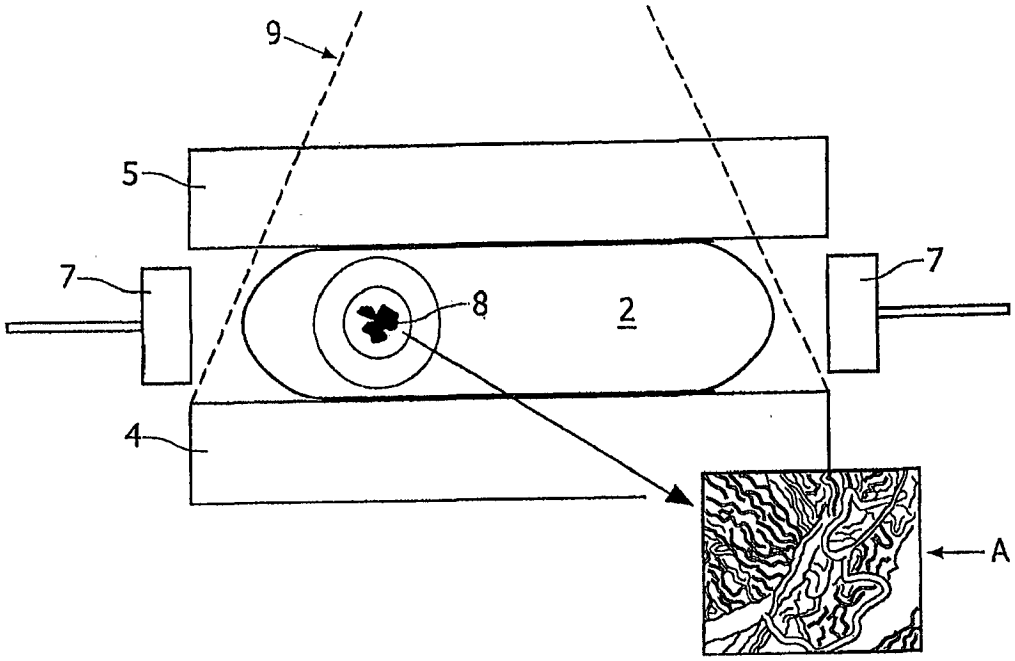


图 2

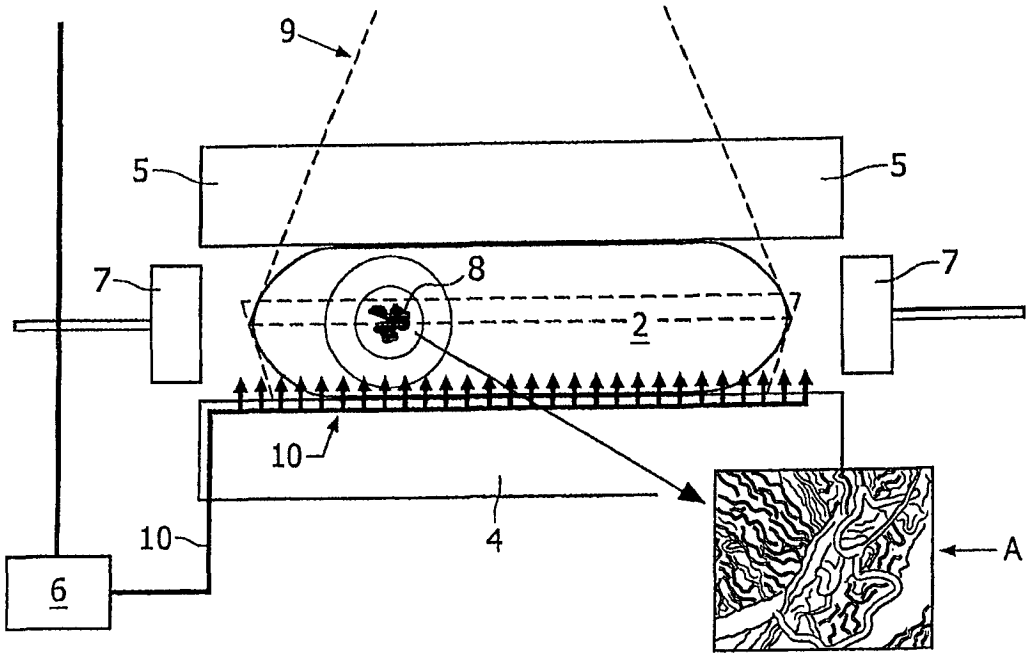


图 3

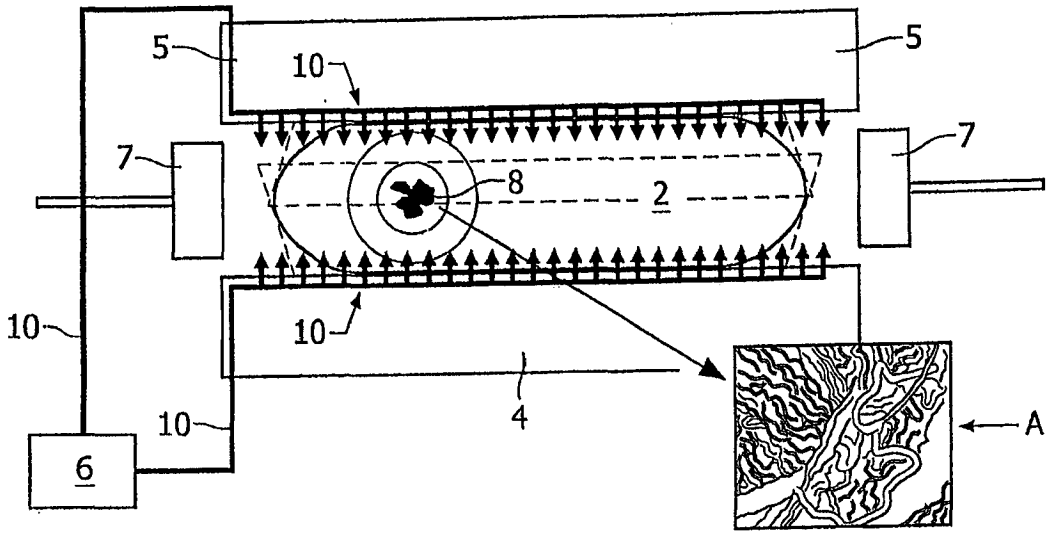
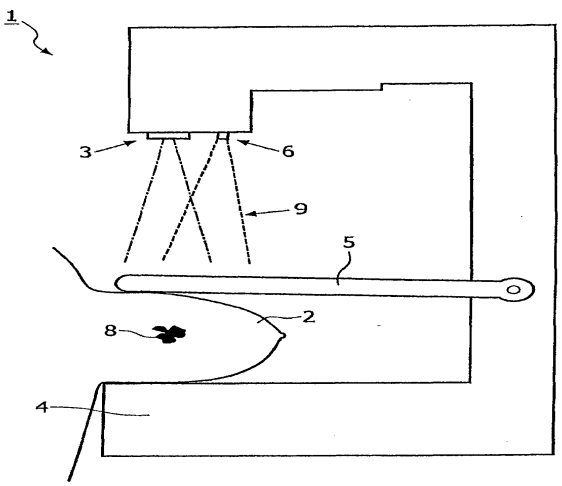


图 4

专利名称(译)	用于筛查恶性细胞的存在的乳房X射线摄影术装置和方法		
公开(公告)号	CN102215752A	公开(公告)日	2011-10-12
申请号	CN200980145585.3	申请日	2009-10-07
[标]申请(专利权)人(译)	阿姆斯特丹大学学术医学中心		
申请(专利权)人(译)	阿姆斯特丹大学学术医学中心		
当前申请(专利权)人(译)	阿姆斯特丹大学学术医学中心		
[标]发明人	GJ德赫特恩 CA格瑞姆伯亘根		
发明人	G·J·德赫特恩 C·A·格瑞姆伯亘根		
IPC分类号	A61B6/00 A61B6/04 A61B8/08		
CPC分类号	A61B6/0414 A61B5/0095 A61B5/4312 A61B6/4417 A61B6/4441 A61B6/502 A61B8/0825		
代理人(译)	张阳		
优先权	2002092 2008-10-13 NL 2003122 2009-07-03 NL		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种用于检测乳房中的恶性细胞的乳房X射线摄影术装置，包括X射线源、X射线检测器、以及用于将乳房压靠在所述X射线检测器上的平桨，其中所述乳房X射线摄影术装置还包括用于在使用期间瞄准乳房的脉冲激光的非聚焦激光束源，并且所述装置包括至少一个非接触超声检测器，以用于源自所述乳房的超声的无接触检测，从而筛查所述恶性细胞的存在或不存在。