



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105611969 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 25

(21) 申请号 201480055243. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 10. 07

A61N 7/00(2006. 01)

A61B 8/08(2006. 01)

(30) 优先权数据

1359727 2013. 10. 08 FR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 04. 07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/FR2014/052539 2014. 10. 07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/052428 FR 2015. 04. 16

(71) 申请人 EDAP TMS 法国公司

地址 法国沃比-恩-韦林

申请人 国家健康科学研究所

(72) 发明人 D·梅洛德利马 杰里米·万瑟诺

E·勃朗

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

代理人 于磊 张福根

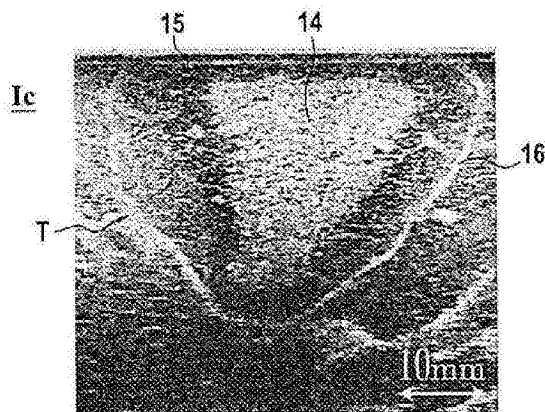
权利要求书1页 说明书5页 附图3页

(54) 发明名称

一种用于表征有机组织的超声创伤的方法

(57) 摘要

本发明涉及表征有机组织的超声创伤 (T) 的方法, 所述超声创伤是由于施加由探针递送的高强度聚焦超声而产生的, 所述探针的发射面具有环形几何形状, 所述方法包括: 自施加超声结束起延时至少两天后, 获取表征有机组织的至少一个图像 (Ie); 在表征图像 (Ie) 中检测对比界线 (16) 的存在; 以及基于对比界线 (16), 确定超声创伤的程度。



1. 一种表征有机组织的超声损伤(T)的方法,所述损伤是由于施加探针(2)递送的高强度聚焦超声而产生的,所述探针(2)具有呈环形或准圆柱形形状的发射面,所述方法的特征在于,其包括:

- 自超声施加结束起至少两天之后,获取所述有机组织的至少一个表征图像(Ic);
- 在所述表征图像(Ic)中检测对比边界(16)的存在;以及
- 由所述对比边界(16)确定所述超声损伤的程度。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,其包括在所述表征图像(Ic)中检测为闭合的对比边界(16)的存在。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的方法,其特征在于,其包括在所述表征图像(Ic)中识别所述对比边界(16)内部的超声损伤。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其特征在于,其包括获取超声表征图像(Ic),并且包括在所述超声表征图像(Ic)的对比边界(16)内识别高水平回声区域(14)和低水平回声区域(15),所述低水平回声区域(15)的位置邻近所述高水平回声区域(14)和所述对比边界(16)。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其特征在于,其包括:

-在施加超声之前,获得所述有机组织的基准图像(Ir),以使肿瘤可视化,并比较所述基准图像(Ir)与所述表征图像以监控治疗边缘。

6. 根据权利要求5所述的方法,其特征在于,其包括处理所述基准图像(Ir)和表征图像(Ic),以确定超声损伤的程度。

7. 根据权利要求4或权利要求5所述的方法,其特征在于,其包括计算所述表征图像(Ic)中由超声损伤界定的面积与所述基准图像(Ir)中由肿瘤界定的面积之间的比值,以推断损伤程度的边缘尺寸。

8. 根据权利要求5或权利要求6所述的方法,其特征在于,其包括使用多个表征图像(Ic)和多个基准图像(Ir)来计算所述表征图像(Ic)中由超声损伤界定的体积与所述基准图像(Ir)中由肿瘤界定的体积之间的比值,以由其推断出超声损伤程度的边缘尺寸。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其特征在于,其包括在六天至三十天范围内的时间段后,优选约八天后,获取表征图像(Ic)。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其特征在于,其包括表征对应于肝组织的有机组织的损伤。

11. 一种治疗和表征人体或动物体的生物组织的方法,所述方法包括治疗步骤,所述治疗步骤包括向人体或动物体内的生物组织施加由探针递送的高强度聚焦超声的步骤,所述探针具有呈环形或准圆柱形形状的发射面,并且所述方法包括根据上述特征中任一项所述的表征方法。

一种用于表征有机组织的超声创伤的方法

[0001] 本发明涉及高强度聚焦超声(HIFU)的技术领域,更加确切地说,其涉及表征通过施加聚焦超声波引起的有机组织的损伤。

[0002] 在局部实体癌肿瘤的治疗中,最佳的治疗选择通常仍然是手术切除。其能够除去癌组织,条件是手术边缘是阴性的,其也使得局部转移的风险最小化。

[0003] 然而,该治疗方法存在两个制约因素:

[0004] -手术是侵入性的,并且可降低治疗的收益/风险比;

[0005] -其必须保证手术边缘是阴性的,即所有肿瘤细胞确实已经被除去。

[0006] HIFU治疗技术提供了微创性的有利方案。该原理在于将超声束聚焦到肿瘤区域进行破坏,其也称为“靶”区域。生物组织吸收超声能量导致温度大幅升高,引起超声束焦点处的组织立即且不可逆地坏死,而不损伤位于超声换能器和焦点中间的组织。

[0007] 相比之下,由于治疗不是侵入性的,监控治疗边缘的问题是复杂的。在切除期间,外科医生能够获取生物组织样品,对其进行分析,并证实手术边缘,以决定是否扩大介入(即时分析)。当实施非侵入性HIFU治疗时,不能够进行这种样品获取和分析。

[0008] 可设想若干方案解决这一问题。它们全部依赖于高质量的术前或术后成像,其能够准确地可视化组织区域的位置以进行破坏。在此阶段,通常建立治疗边缘,即围绕治疗将延伸的靶区域的一些最小距离。治疗期间,实时成像设备能够使被治疗的器官成像,观察靶区域以及设置与其相关的治疗设备的位置。在治疗结束时,则可提出若干方案来监控治疗边缘,这取决于已经产生的生物损伤用与该治疗设备相关的成像装置是否是可视的。

[0009] 当生物损伤不是可视的(对某些器官如前列腺的放射疗法治疗、聚焦超声治疗),计算机工具(多模图像合并)通常被用于证实治疗设备是依照术前计划被适当地定位。然而,尽管使用这样的“修补”工具,使用足够宽的治疗边缘以确定所有靶区域都已被治疗仍是适当的。

[0010] 当已产生的生物损伤是可视的,可以可视地观察边缘,并且操作者可在多个剖面证实生物损伤确实已经覆盖所有的靶区域。然而,证实所可视的生物损伤确实代表已被破坏的生物组织区域仍是适当的。举例来说,被破坏的生物区域的图像可能依赖于由治疗原理引起的组织局部血管阻断,导致在磁共振成像(MRI)或超声成像中产生低水平信号。然而,血管阻断并不绝对代表细胞死亡,并且不能够完全排除局部转移的风险。

[0011] 在没有准确表示细胞死亡且与非侵入检查相容的成像装置的情况下,在微创性治疗期间检查治疗边缘的问题仍未得到完全解决。

[0012] 正在开发新的超声成像技术(也称为回声成像),以试图使采用常规B型(二维辉度调制型)回声成像观察不到的组织损伤成像。

[0013] 一些技术依赖于已经通过超声治疗加热后的组织的弹性的差异(弹性成像)。文献 Performance assessment of HIFU lesion detection by harmonic motion imaging for focused ultrasound(HMIFU):a 3-D finite element-based framework with experimental validation,Gary Y.Hou et al.,Ultrasounds in Medicine and Biology, New York,NY,US,Vol.37,No.12,September 6,2011描述了这样的方法。那些方法是复杂

的,并且需要专门且昂贵的并且不能普遍展开的成像系统。

[0014] 然而,具体图像处理算法可以增强常规B型回声图像中已治疗的组织和未治疗的组织之间的对比差。这样的方法是复杂的,并且通常缺乏足够用于实际临床应用的稳健性。文献Ultrasound image enhancement for HIFU lesion detection and measurement-Sheng Yan et al.-9th International Conference on Electronic Measurement & Instruments, 2009-August 16-19, 2009, Beijing, China-Proceedings, IEEE, pp. 4-193-ISBN:978-1-4244-3863-1-Section III Experimental result on HIFU monitor image提出了这样的方法。虽然,增强对比差使其更容易区分已治疗的组织和未治疗的组织(其称为分割),但其仍必须依靠强力的算法,以使被治疗的区域的轮廓能够被自动分割。文献Ultrasound segmentation: A survey, J. Alison Noble, IEEE Transactions on Medical Imaging, Vol. 25, No. 8, August 2006, pp. 987-1010提出了分割领域中最新进展的综述,并且强调了这一问题在超声成像领域中的具体困难。

[0015] 以上提到的图像加工和分割方法仍是复杂的,并且对于推广使用而言,其仍是不足够稳健的。因此,需要开发一种表征用非侵入性或微创性方法(如HIFU治疗)治疗的有机组织的损伤的方法。

[0016] 因此,本发明提供了一种表征有机组织的超声损伤的方法,该损伤是由于施加由探针递送的高强度聚焦超声而产生的,该探针具有形状呈环形或准圆柱形的发射面。

[0017] 根据本发明,本方法包括:

[0018] -自超声施加结束起至少两天之后,获取已治疗的有机组织的至少一个表征图像;

[0019] -在该图像中检测对比边界的存在;以及

[0020] -由对比边界确定超声损伤的程度。

[0021] 在具体的实施方式中,该方法显示出以下附加特征中的一个或多个,或甚至是它们全部:

[0022] -在表征图像中检测闭合的对比边界的存在;

[0023] -在表征图像中识别对比边界内部的超声损伤;

[0024] -获取超声表征图像,并且在超声表征图像的对比边界内识别高水平回声区域和位置邻近高水平回声区域和对比边界的低水平回声区域;

[0025] -在施加超声之前,获取有机组织的基准图像,以使肿瘤可视化,并比较基准图像与表征图像,以监控治疗边缘;

[0026] -处理基准图像和表征图像,以确定超声损伤的程度;

[0027] -计算表征图像中由超声损伤界定的面积与基准图像中由肿瘤界定的面积之间的比值,以推断出损伤程度的边缘尺寸;

[0028] -使用多个表征图像和多个基准图像来计算表征图像中由超声损伤界定的体积与基准图像中由肿瘤界定的体积之间的比值,以由其推断出超声损伤程度的边缘尺寸;

[0029] -在六天至三十天范围内的时间段之后,优选约八天之后,获取表征图像;和

[0030] -表征对应于肝组织的有机组织的损伤。

[0031] 上述表征方法不包括力图施加高强度聚焦超声的步骤,并且因此其排除了对人体或动物体的手术或治疗性治疗的任何步骤。其仅仅力图表征假设已由这样的治疗引起的损伤。其可以包括在这样的治疗之前实施的一个或多个步骤,但是不管怎样其不包括该治疗。

[0032] 此外,本发明还提供了一种治疗和表征人体或动物体的生物组织的方法,该方法包括治疗步骤,所述治疗步骤包括向人体或动物体内的生物组织施加由探针递送的高强度聚焦超声的步骤,所述探针的发射面呈环形或准圆柱形形状,并且该方法包括如上所述的表征方法。

[0033] 参照附图进行的以下描述显示出多种其他特征,所述附图示出的本发明的实施方式为非限制性实例。

[0034] 图1示出了具有环形发射面的超声治疗探针。

[0035] 图2是显示使用这样的探针治疗有机组织的图。

[0036] 图3是HIFU治疗之前的肿瘤的回声图像。

[0037] 图4是在施加超声结束时所获取的损伤的回声图像。

[0038] 图5是自施加超声结束起八天后获取的损伤的回声图像。

[0039] 在本说明书中,描述了本发明在表征由施加高强度聚焦超声引起的有机组织的超声损伤方面的应用。超声由图1所示的治疗探针1递送,该探针具有形状为环形的发射面。治疗探针1适合于凭借高强度聚焦超声(HIFU)治疗生物的组织。治疗探针1特别包括换能器2,换能器2具有一个或多个超声发射器3,举例来说,如压电元件。这些超声发射器3通过同轴电缆5经由放大级6连接至控制电路7,控制电路7递送用于激活超声发射器3的信号。由于控制电路7构成本领域技术人员的技术知识的一部分,因此没有非常详细地描述控制电路7。控制电路7因此以常规方式包括受控的信号发生器,其经由放大级6连接到超声发射器。

[0040] 换能器2呈现用于发射超声波的面8,超声波聚焦于聚焦区Z。如图2更加具体示出的,这一发射面8是通过围绕对称轴S旋转具有长度I的凹或凸曲线段9而产生的旋转面,该凹或凸曲线段9具有曲率中心C,并且位于距对称轴S相距R的位置,其中R不是0。旋转面8是由具有长度I,半径r和中心c的圆弧段产生的,该中心c距对称轴S的距离为R,其中R不是0。这一旋转面8的形状被认为是环形。

[0041] 在图2示出的实例中,曲率中心C和曲线段9位于对称轴S的同侧。应该观察到,可以规定曲率中心C位于对称轴S的与曲线段9相反的一侧。在这一变化方案中,发射面8被认为是交叉环形的结果。

[0042] 在图2示出的实施方案中,旋转面8是由其凹面面向对称轴S的圆弧段产生的。自然地,旋转面8可以由圆弧以外的曲线段产生。因此,旋转面8可以由曲线段产生,对于该曲线段而言,曲线段的每个点与曲率中心C之间的距离r呈连续变化(没有任何拐点),例如椭圆曲线段。

[0043] 从以上说明可以看出,换能器的发射面8是环形的。大体而言,换能器的发射面8的形状随着通过围绕对称轴旋转产生超声发射面的曲线段的形状而变化,该曲线段可以呈现多种形状。因此,举例来说,发射面8可以通过在垂直于包含两个曲线段的侧面的方向上平移两个对称曲线段产生。每个曲线段在形状上是凹形的,并且具有有限的长度。在这一变化方案中,发射面8呈准圆柱形形状。

[0044] 以已知的方式,超声探针1通过体外、围手术期或腔内方法放置,使得超声波的聚焦区域Z具有在对应于待治疗的肿瘤的靶区域或治疗区域T中在有机组织中产生超声损伤的作用。图3示出了对应于待治疗的肿瘤的靶区域T的图像I_r的实例。这一“基准”图像I_r是在HIFU治疗之前取得的靶区域T的术前或围手术期图像。

[0045] 通常来说,移动超声波的聚焦区域Z,从而治疗所有的靶区域T,以在靶区域T中获得超声损伤,即在这一区域中获得组织坏死。这样的移动通过移动超声探针1或通过以电子方式控制超声发射器3获得。凭借探针1施加超声波的这一阶段未进行更详细的描述,因为这是本领域技术人员公知的,并且不构成本发明的主题的一部分。

[0046] 因此,本发明的方法力图表征在靶区域T中的有机组织的这样的超声损伤,该超声损伤是通过施加由探针递送的高强度聚焦超声而获得的,该探针具有形状呈环形或准圆柱形的发射面。以下说明描述了本发明应用于肝的实例。然而,其还可以应用于人体的其他器官的组织,如:胰腺、乳房、子宫、肾或胎盘。

[0047] 图4显示了在施加超声后立即获得的超声损伤的“初始”表征图像Ici。在描述的实施方式中,图4是使用超声成像系统获取的靶区域T的回声图像。然而,自然应该理解,本发明不限于回声图像,而且涵盖通过MRI或通过扫描仪获得的图像。

[0048] 图4示出了产生高水平回声(其为超声损伤的特征)的区域14。在由聚焦超声引起的加热期间,聚焦区域中的肝细胞或肝的细胞被破坏。在这一坏死区域,出现许多空腔。每个空腔位于肝小叶的中心,并且与中央静脉一致。这些空腔或组织间隙的存在解释了这一超声损伤区域14的高水平回声现象。

[0049] 此外,表征图像Ici还显示出位置邻近高水平回声区域14的低水平回声区域15,该区域15在施加超声波期间经受温度升高至低于高水平回声区域14温度的温度。在这一低水平回声区域15中,超声治疗导致细胞裂解,破坏了最初存在于肝细胞中的细胞质细胞器。这些细胞器的消失解释了围绕坏死区域14的这一损伤区域15的低水平回声现象。

[0050] 因此,本发明着手表征对应于高水平回声区域14和低水平回声区域15的超声损伤T。出于这一目的,本发明的方法包括在开始时、在自施加超声结束起至少两天后获取用于表征有机组织的至少一个表征图像Ic。至少两天优选是在六天至三十天的范围内,并且通常约是八天。图5示出的这一表征图像Ic是通过超声成像系统取得的治疗区域的回声图像,然而,应当清楚的是,这样的表征图像可以通过一些其他类型的成像系统获得。

[0051] 根据一个基本特征,该方法然后包括在表征图像Ic中检测对比边界16的存在,以确定损伤程度。术语“对比边界”应该被理解为表示宽度窄的或多或少连续的线,其呈现出比对应于高水平回声信号的周围组织更大的光强度。在图5所示的实例中,对比边界16发白。有利地,该方法包括在这一图像中检测呈闭合轮廓的对比边界16的存在。

[0052] 有利地,已发现在通过常规超声成像(即B型(二维辉度调制型))获得的图像中能够容易地检测到这一边界,该常规的超声成像类型目前被广泛使用,成本低,并且不要求助于力图增强在已治疗的区域与未治疗的区域之间不够充分的对比的复杂图像处理算法。该方法使得可以通过检测所分析的组织的声阻抗的不连续性来检测对比边界,该声阻抗的不连续性在常规B型超声成像中被直接检测,并且是可视的,而不需要任何特殊的额外处理。

[0053] 应理解,在HIFU治疗期间,通过超声发射递送的热量弱化了外周细胞的质膜。这样的受损的膜变成多孔的。通过渗透作用,大量的钙透入到细胞质中。如果细胞仍然具有功能,则通过线粒体实施对细胞内钙浓度的调节。当离子浓度增加时,线粒体将溶解的钙转化成固体沉淀物。由于这一现象是永久性的,因此每个线粒体成为能够启动晶体生长的品种。此后,以这种方式形成的大量钙粒导致边界16形成。

[0054] 通常,在回声图像中,边界16产生高水平回声。更精确地,边界16由羟磷灰石沉淀物形成。在表征图像中,并且如上所述,出现对应于沉淀的钙的聚集物的多个固体物质岛。确切地说,在施加超声和取得表征图像之间,有机体围绕损伤形成钙壳。当超声从肝组织到达钙化介质时引起的声阻抗的不连续性导致在表征图像Ic中产生高水平回声信号,该信号表现为对比边界的形式。

[0055] 这一边界16随着时间(在至少两天并且通常至少六天之后)出现能够监控由于超声治疗而被破坏的区域。位于边界16外部的肝细胞未被不可逆地破坏,并且显示出正常功能,而不使钙沉淀。相反地,位于边界16内的肝细胞已经受由HIFU治疗引起的加热,并且其特征为不可逆的凝固性坏死。因为它们的功能已经被完全破坏,这些肝细胞不沉淀任何钙。位于健康组织和被破坏的组织之间的过渡区域的肝细胞仅仅被削弱,并且它们保留了足够的使钙沉淀并形成对比边界的活性。因此,边界16用于表征超声损伤T的程度。

[0056] 高水平回声区域14和低水平回声区域15的形成和边界16的形成是所使用的超声换能器2的环形或准圆柱体形状引起的。与聚焦少量的彼此并列的超声波的现有技术(球形形状)相比,环形或准圆柱体形状能够使大量的超声能量大规模地沉积,产生已经受强声透射的巨大中心区,并且其中有空腔形成,产生高水平回声现象。在这一区域周围,声透射强度较低,并且仅导致细胞裂解,其表现为低水平回声图像的形式。对比边界16是由位于裂解细胞和健康细胞之间的过渡区域末端的细胞形成。

[0057] 如由图5可以更加清楚地看出,边界16围绕低水平回声区域15,而低水平回声区域15自身又围绕高水平回声区域14,如上文所解释的。低水平回声区域15和高水平回声区域14仍存在于表征图像Ic中。一旦在表征图像Ic中检测到边界16,本发明有利地使得能够识别超声损伤T(即高水平回声区域14)和位置邻近高水平回声区域14和对比边界16的低水平回声区域15。

[0058] 因此,在本发明中,其足以在表征图像Ic中识别边界16的存在,从而确定损伤的程度。根据本发明的对边界16的这种识别以确定超声损伤的程度可以通过视觉或通过使用数字图像处理来进行。通常,检测边界16包括使用图像处理,以检测闭合边界或由一系列点组成的闭合环。

[0059] 在本发明优选的实施方案中,该方法包括在施加超声前获得有机组织的基准图像Ir,以使肿瘤可视化,例如如图3所示的图像。该方法包括比较基准图像Ir与表征图像Ic,以证实边缘的尺寸,并确认存在阴性边缘。

[0060] 此外,比较基准图像Ir和表征图像Ic使得能够推断损伤程度的边缘尺寸。在本发明中,这可以仅通过计算表征图像Ic中由超声损伤界定的面积与基准图像Ir中由肿瘤界定的面积的比值以推断超声损伤程度的边缘尺寸来进行。在有利的实施方式中,本发明包括取得多个基准图像Ir和多个表征图像Ic。这使得能够首先测定表征图像Ic中由超声损伤界定的体积,并且随后测定基准图像Ir中由肿瘤界定的体积,然后由此推断随体积变化的超声损伤程度的边缘尺寸。

[0061] 本发明不限于所描述和示出的实例,因为可以对其实施多种修改而不超出其保护范围。

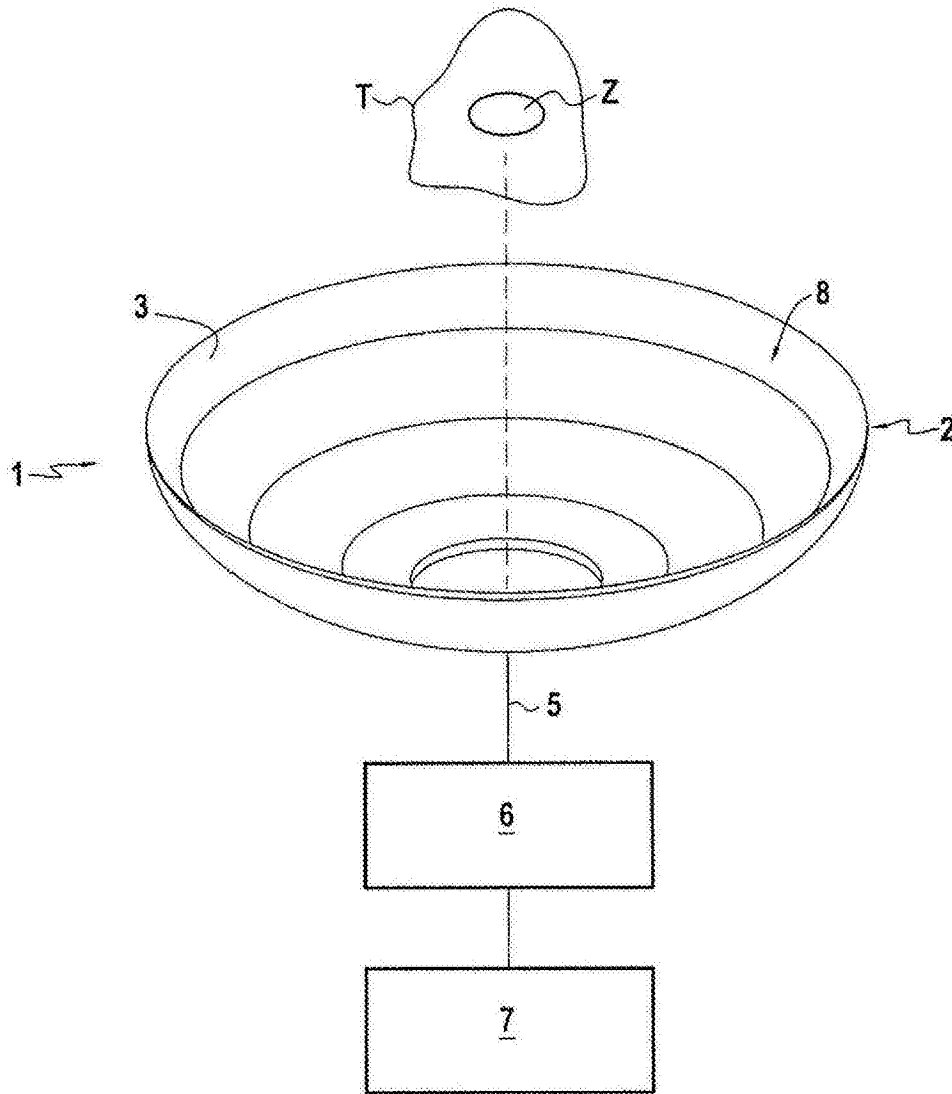


图1

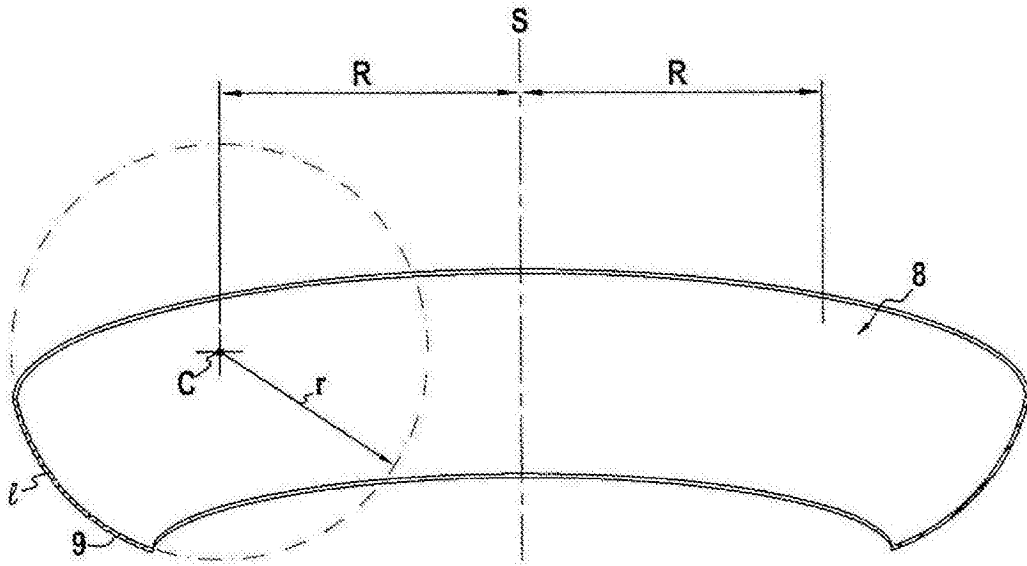


图2

Ir

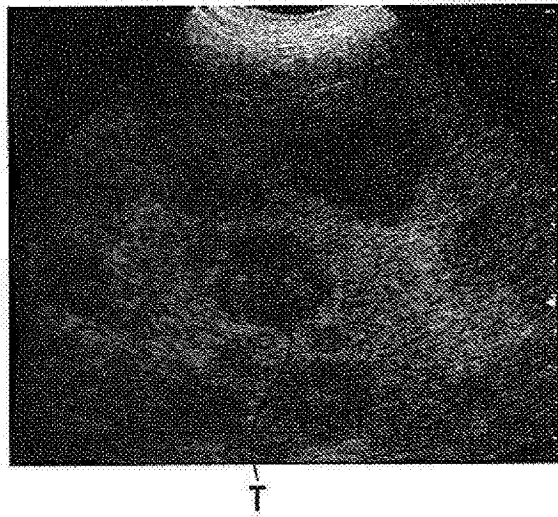


图3

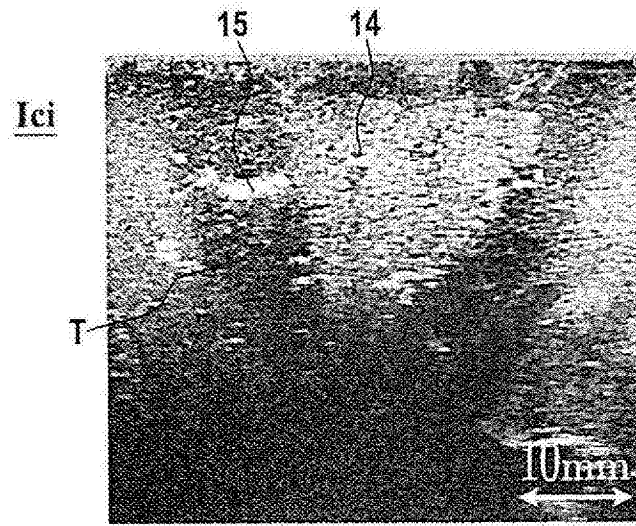


图4

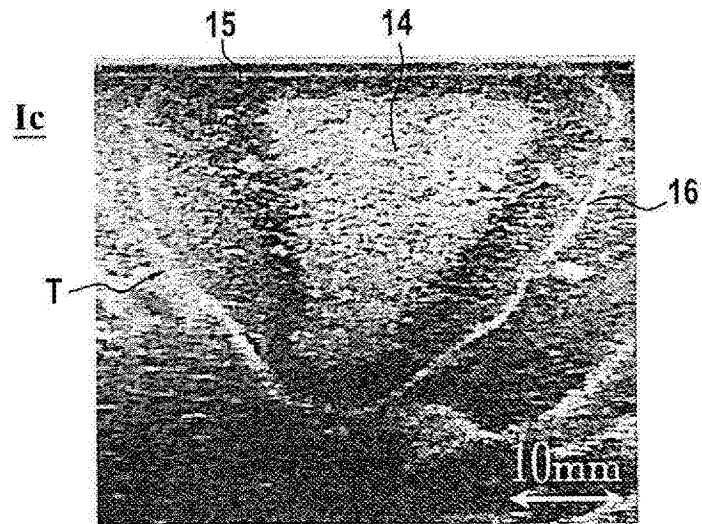


图5

专利名称(译)	一种用于表征有机组织的超声创伤的方法		
公开(公告)号	CN105611969A	公开(公告)日	2016-05-25
申请号	CN201480055243.3	申请日	2014-10-07
[标]申请(专利权)人(译)	EDAP TMS法国公司 国家健康科学研究所		
申请(专利权)人(译)	EDAP TMS法国公司 国家健康科学研究所		
当前申请(专利权)人(译)	EDAP TMS法国公司 国家健康科学研究所		
[标]发明人	D梅洛德利马 杰里米万瑟诺 E勃朗		
发明人	D·梅洛德利马 杰里米·万瑟诺 E·勃朗		
IPC分类号	A61N7/00 A61B8/08		
CPC分类号	A61B8/085 A61B5/055 A61B5/4312 A61B6/50 A61B8/08 A61B8/0825 A61B8/0833 A61B8/14 A61B8/5223 A61B17/320068 A61N7/00 A61N7/02 G06T7/001 G06T7/0012 G06T7/10 G06T7/11 G06T7/12 G06T7/13 G06T7/174 G06T7/60		
代理人(译)	于磊 张福根		
优先权	2013059727 2013-10-08 FR		
其他公开文献	CN105611969B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及表征有机组织的超声创伤(T)的方法，所述超声创伤是由于施加由探针递送的高强度聚焦超声而产生的，所述探针的发射面具有环形几何形状，所述方法包括：自施加超声结束起延时至少两天后，获取表征有机组织的至少一个图像(Ic)；在表征图像(Ic)中检测对比界线(16)的存在；以及基于对比界线(16)，确定超声创伤的程度。

