

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61B 1/273 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)
G01N 21/25 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880008314.9

[43] 公开日 2010年2月3日

[11] 公开号 CN 101641043A

[22] 申请日 2008.3.7

[21] 申请号 200880008314.9

[30] 优先权

[32] 2007.3.12 [33] US [31] 60/894,270

[86] 国际申请 PCT/IB2008/050835 2008.3.7

[87] 国际公布 WO2008/110968 英 2008.9.18

[85] 进入国家阶段日期 2009.9.14

[71] 申请人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

[72] 发明人 A·T·M·范戈夫

B·H·W·亨德里克斯 H·周

M·M·J·W·范赫彭

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 康正德 刘红

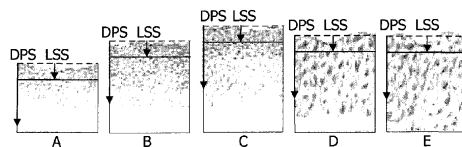
权利要求书 3 页 说明书 13 页 附图 6 页

[54] 发明名称

用于复合上皮早期癌症的诊断和分期的系统、计算机可读介质、方法和使用

[57] 摘要

提供一种用于对病人的组织中的癌症的早期阶段进行诊断和分期的系统(40)。该系统被配置为组合来自具有第一探测深度的偏转光散射光谱学测量(70)与具有第二探测深度的差分路径长度光谱学测量(60)，其中第二探测深度被设置为大于第一探测深度。通过比较偏振光散射光谱学与差分路径长度光谱学测量的结果，可以检测癌症的早期阶段，比如发育异常。还可以检测增生、原位癌以及肿瘤。还提供一种计算机可读介质、方法和使用。



1. 一种用于检测患者组织内的上皮癌的早期阶段的系统(40)，所述系统包括：

偏振光散射光谱学单元(41)，用于执行具有第一探测深度的偏振光散射光谱学测量，从而产生第一光谱，

差分路径长度光谱学单元(42)，用于执行具有第二探测深度的差分路径长度光谱学测量，从而产生第二光谱，其中

所述第二探测深度大于所述第一探测深度，以及

处理单元(43)，用于根据所述第一光谱与第一参考光谱的相关计算来计算第一相关参数值并且根据所述第二光谱与第二参考光谱的相关计算来计算第二相关参数值，其中

与所述第二相关值有关的所述第一相关值表示所述组织的癌症阶段。

2. 根据权利要求1的系统，其中所述偏振光散射光谱学单元(41)和所述差分路径长度光谱学单元(42)采用第一光纤(2)来将源自光源的光辐射发射到所述组织上。

3. 根据权利要求1的系统，其中所述偏振光散射光谱学单元(41)被配置为分别经由具有不同偏振的第二光纤(1)和第三光纤(3)接受散射的光辐射。

4. 根据权利要求1的系统，其中所述差分路径长度光谱学单元(42)被配置为分别经第一光纤(2)和第二光纤(1)接受散射的光，其中所述第一光纤(2)和所述第二光纤(1)具有相同的偏振。

5. 根据权利要求2-4中任一项的系统，其中所述第一光纤(2)、所述第二光纤(1)或所述第三光纤(3)中至少一个被配置有偏振器(4, 5, 6)。

6. 根据权利要求2-5中任一项的系统，其中所述第一光纤(2)、所述第二光纤(1)或所述第三光纤(3)中至少一个与被配置为寄存所接收的散射光辐射的检测器连接。

7. 根据前述权利要求中的任一项的系统，其中所述第二探测深度可以通过选择第一光纤(2)的纤芯直径的尺寸来调节。

8. 根据权利要求1的系统，其中第二探测深度大于待检查的患者组织的上皮层。

9. 根据权利要求 8 的系统，其中第二探测深度 z_{\max} 满足 $z_{\max} = 0.40 * d_{\text{fiber}}$ 。

10. 根据前述权利要求中任一项的系统，使得能够区分所述组织的增生阶段、发育异常阶段、原位癌以及恶性肿瘤。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项的系统，其中所述处理单元采用相关积分或主分量分析来使得所述第一光谱与所述第二光谱相关联。

12. 根据权利要求 1-10 中任一项的系统，其中所述相关度计算采用下列公式：

$$C(L1, L2) = \int_{L1}^{L2} \left| \frac{g(L)}{g_0} - \frac{f(L)}{f_0} \right| dL,$$

$$g_0 = \int_{L1}^{L2} g(L) dL$$

$$f_0 = \int_{L1}^{L2} f(L) dL$$

13. 根据前述权利要求中任一项的系统，其中所述偏振光散射光谱学测量和所述差分路径长度光谱学测量与脉动同步。

14. 根据前述权利要求中任一项的系统，进一步包括被配置为控制所述偏振光散射光谱学单元(41)、所述差分路径长度光谱学单元(42)或所述处理单元(43)的控制台单元。

15. 根据权利要求 1-14 中任一项的系统，包括具有被配置为包含所述第一光纤(2)、所述第二光纤(1)或所述第三光纤(3)中至少一个的腔的导管或内窥镜。

16. 根据权利要求 15 的系统，被包括在医疗工作站或医疗系统中，该医疗工作站或医疗系统例如是诊断的或治疗的医疗系统。

17. 一种计算机可读介质(80)，具有包含在其上的计算机程序以用于由处理器处理，所述计算机程序包括：

第一代码段(81)，用于执行具有第一探测深度的偏振光散射光谱学测量，从而产生第一光谱，

第二代码段(82)，用于执行具有第二探测深度的差分路径长度光谱学测量，从而产生第二光谱，其中

所述第二探测深度大于所述第一探测深度，以及

第三代码段(83),用于根据所述第一光谱与第一参考光谱的相关计算来计算第一相关参数值并且根据所述第二光谱与第二参考光谱的相关计算来计算第二相关参数值,其中与所述第二相关值与所述第一相关值表示所述组织的癌症阶段。

18.一种用于检测患者组织中上皮癌的早期阶段的方法(90),所述方法包括:

执行具有第一探测深度的偏振光散射光谱学测量,从而产生第一光谱,

执行具有第二探测深度的差分路径长度光谱学测量,从而产生第二光谱,其中

所述第二探测深度大于所述第一探测深度,以及

根据所述第一光谱与第一参考光谱的相关计算来计算第一相关参数值并且根据所述第二光谱与第二参考光谱的相关计算来计算第二相关参数值,其中与所述第二相关值有关的所述第一相关值表示所述组织的癌症阶段。

19.根据权利要求1-18中任一项的系统、计算机可读介质、或方法的使用,以用于诊断和分期上皮早期癌变。

用于复合上皮早期癌症的诊断和分期的系统、 计算机可读介质、方法和使用

技术领域

本发明总体涉及医疗诊断领域。更具体地，本发明涉及一种用于通过组合的差分路径长度光谱学和偏振光散射光谱学来对早期癌症进行检测和分期的系统、计算机可读介质和方法。

背景技术

癌症是世界上死亡的三大原因之一。在所有的癌症中，超过 85% 具有上皮起源，这意味着它们与表面紧密相关。一个实例是皮肤。皮肤由三个原生层组成：表皮，其提供防水并且用作阻挡感染的屏障；真皮，其用作皮肤的附着物的位置；和下皮，皮下脂肪层，其也被称为基膜。

表皮是皮肤的最外面的层。它在身体的表面形成防水、保护性包裹，并且由下面具有基片的分层的鳞状上皮构成。

基底层或层云基底 (stratus basale) 定位在表皮与真皮之间，其由位于基底膜上的高的、简单的柱状上皮细胞的单个层组成。这些细胞经历快速的细胞分裂、有丝分裂以通过从表面脱落来补偿皮肤的常规损失。大约 25% 的细胞是黑素细胞，其产生为皮肤和头发提供色素沉着的黑色素。

所述真皮是在由结缔组织组成的表皮之下的皮肤层并且为身体缓和应力和张力。该真皮通过基底层紧紧地连接到表皮。真皮中的血管向它自己的细胞以及表皮的基底层提供营养和清除废物。

下皮不是皮肤的一部分，并且位于真皮下面。其目的是将皮肤附着到下面的骨骼和肌肉以及为皮肤提供血管和神经。

除皮肤之外，还存在若干种其他的上皮癌类型，尤其是肺癌、宫颈癌、胃肠癌以及皮肤癌。上皮癌的发展可以表征为不同的阶段。

在增生阶段，细胞的形态没有变化，只是上皮层的数量发生变化，从而表皮的厚度发生变化。

在发育异常阶段，细胞的形状和尺寸发生变化。而且，对于在发

育异常（所谓的血管生成）期间癌变前的上皮微脉管血液含量的增加，存在明显的证据，这在发育异常阶段中在良性瘤中不是典型的。因此，血管生成是恶性增生的唯一标志。此外，在后期的发育异常或癌症中血氧含量减少。

在处于原位阶段的癌症中，细胞形态已经甚至进一步变化并且异常细胞已经遍及整个表皮。

最后，在癌症阶段，癌细胞已经穿过基层层并且可以向整个身体扩展或转移。

差分路径长度光谱学（DPS）（参见专利申请 W02005/029051）是用于癌症检测的光学技术，这些癌症例如乳腺癌、口腔癌以及脑癌。它是一种光纤技术，其中由传送-收集（DC）光纤将白色光传送到组织。所述光的一部分被混浊组织反向散射并且被两个光纤测量，即 DC 光纤和粘到 DC 光纤的收集光纤。实际信号是这两个光纤的信号之间的差。这两个信号的差减少了多次散射光子在信号中的存在，并且以此方式减少了探测深度。DPS 根据单次或多次散射光子结合恒定的探测深度测量组织属性，该探测深度可以通过选择特定的光纤直径来调节。所述恒定的路径长度实现了对血氧、血液量、平均血管直径和散射的绝对测量，当组织癌变时所有这些指标都发生变化。DPS 的缺点在于，它不适合用于组织畸变的早期检测，因为当癌症已经发展时，仅仅四分之三的参数发生明显变化。例如，在增生阶段，血氧、血液量、平均血管直径将不会发生变化。在增生阶段只有所述散射受到影响。然而，DPS 的特征是对于所述参数的变化不是非常敏感。

另一种用于癌症检测的已知技术是偏振光散射光谱学（LSS）（参见 V. Backman 等人于 1999 年 7 月发表在 IEEE J. 的第五卷第 4 期第 1019 页的 Selected Topics Quantum Electron.）。LSS 的原理是，来自白色光源的线性偏振的光入射到待研究的组织上。检测漫散射的光并且测量两个偏振分量的强度。该技术的原理基于下列事实：散射一次或两次的光子大多数将保持它们的偏振，而多次散射的光子将失去它们的偏振。因此，通过将这两个测量光强 I_{\perp} 和 I_{\parallel} 相减，所述多次散射光子的贡献将取消。可以使用米氏理论（Mie theory）来模拟组织的 LSS 光谱，并且通过对试验光谱的拟合可以获得三个参数：平均细胞尺寸、细胞尺寸的标准偏差和组织的折射率。已经示出，对于恶性

组织，这三个参数是不同的并且可以用于癌症检测。LSS 的缺点在于，它对癌症组织的早期阶段的检测不敏感，因为最大成像深度或探测深度是有限的，使得仅仅能够成像有限部分的表皮。这使得 LSS 对增生阶段不敏感，因为增生阶段中表皮的层增厚不能被测量。而且，由于 LSS 的有限的探测深度，不能从上皮层下面获得散射信息，这是对于区分原位癌与恶性肿瘤是重要的。

因此，DPS 形态和 LSS 形态关于检测癌症发展早期的适用性都有缺陷。因此，一种用于早期癌症的诊断或分期的改进的系统、计算机可读介质及其使用将是有益的。

发明内容

因此，本发明优选地设法单独地或以任何组合的方式减轻、缓和或消除现有技术的上述缺陷和缺点的一个或多个，并且通过提供一种根据所附专利权利要求的系统、计算机可读介质、方法及其使用来至少解决上述问题。

根据本发明的一个方面，提供一种用于检测病人组织中的上皮癌的早期阶段的系统。该系统包括偏振光散射光谱学单元，用于执行具有第一探测深度的偏振光散射光谱学测量从而产生第一光谱。而且该系统包括差分路径长度光谱学单元，用于执行具有第二探测深度的差分路径长度光谱学测量从而产生第二光谱，其中第二探测深度大于第一探测深度。而且，该系统包括处理单元，用于根据第一光谱与第一参考光谱的相关计算来计算第一相关参数值并且根据第二光谱与第二参考光谱的相关计算来计算第二相关参数值，其中第一相关值与第二相关值有关就表示该组织的癌症阶段。

根据本发明的另一个方面，一种计算机可读介质具有包含在其上的计算机程序以用于由处理器处理。该计算机程序包括第一代码段，用于执行具有第一探测深度的偏振光散射光谱学测量，从而产生第一光谱。而且，该计算机程序包括第二代码段，用于执行具有第二探测深度的差分路径长度光谱学测量，从而产生第二光谱，其中第二探测深度大于第一探测深度。而且，该计算机程序包括第三代码段，用于根据第一光谱与第一参考光谱的相关计算来计算第一相关参数值并且根据第二光谱与第二参考光谱的相关计算来计算第二相关参数值，其

中第一相关值与第二相关值有关就表示该组织的癌症阶段。

根据本发明的又一方面，提供一种用于检测病人组织中上皮癌的早期阶段的方法。该方法包括执行具有第一探测深度的偏振光散射光谱学测量，从而产生第一光谱。而且，该方法包括执行具有第二探测深度的差分路径长度光谱学测量，从而产生第二光谱，其中第二探测深度大于第一探测深度。而且，该方法包括根据第一光谱与第一参考光谱的相关计算来计算第一相关参数值并且根据第二光谱与第二参考光谱的相关计算来计算第二相关参数值，其中第一相关值与第二相关值有关就表示该组织的癌症阶段。

根据本发明的又一方面，提供了根据所附权利要求 1-18 中任一项的，用于诊断和分期上皮早期癌变的系统、计算机可读介质、或方法的使用。

根据实施例，本发明可以用于检测上皮癌、可能导致癌症的组织失常、或可以指示或导致其他病症的组织失常。应该根据所研究的特定组织的表皮厚度来选择光纤直径并间接地选择 DPS 探测深度。

本发明的目的是提供一种系统、方法、计算机可读介质，组合来自具有第一探测深度的 LSS 测量与具有第二探测深度的 DSP 测量的信息的其中第二探测深度被设置为大于第一探测深度。通过比较 LSS 和 DPS 的测量，可以检测癌症的早期阶段，比如发育异常。而且可以利用本发明检测增生、原位癌以及恶性肿瘤。

本发明可以依照用于检测癌症（比如上皮癌）的早期阶段的一些实施例。在一些实施例中，本发明可以用于检测皮肤癌的早期阶段。然而，本发明不仅仅限于皮肤癌，而是还可以用来检测食道癌、口癌、肠癌、膀胱癌、宫颈癌、或任何其他癌症等的早期阶段。

附图说明

通过下面参照附图对本发明的实施例的描述，本发明所具有的这些和其他方面、特征和优点将显而易见并被阐明，其中

图 1 是公知的 DPS 配置的示意性概述图；

图 2 是示出实施例的图；

图 3 是示出根据实施例的系统的框图；

图 4 是示出根据实施例的系统的示意图；

- 图 5 是示出根据实施例的系统的示意图；
 图 6 是示出根据实施例的系统的示意图；
 图 7 是示出根据实施例的计算机可读介质的框图；
 图 8 是示出根据实施例的方法的框图。

具体实施方式

下面将参照附图更详细地描述本发明的若干实施例，以便使得本领域技术人员能够实现本发明。然而，本发明可以通过许多不同的形式实施并且不应该被解释为限于本文所提出的实施例。相反地，提供这些实施例使得本公开全面和完整，并且完全将本发明的范围告知本领域的技术人员。这些实施例没有限制本发明，而是本发明仅仅由所附专利权利要求限定。而且，在附图中示出的特定实施例的详细描述中使用的术语不旨在限制本发明。图 1 示出用于公知的扩散路径长度光谱学配置的原理。该 DPS 形态可以采用两种模式，单次散射情况或多次散射情况。已经示出单次散射情况的光子路径长度 l ，其满足 $l=2l_{mfp}=2/\mu_s$ ，这意味着该光子路径长度与被分析的介质的散射系数 μ_s 成反比。而且，根据采用在 $0<\mu_a<2\text{mm}^{-1}$ 的范围中的组织的吸收常数 $\mu_a(\lambda)$ 和在 $10<\mu_s<100\text{mm}^{-1}$ 的范围中的组织的散射常数 $\mu_s(\lambda)$ ，已经表明恒定路径长度 l 满足 $l=0.80*d_{\text{fiber}}$ 。这意味着在多次散射情况中的光子路径长度与传送-收集 (DC) 光纤的纤芯直径有关。因此，通过改变光纤的直径，可以在距离组织表面的各种深度成像组织。换句话说，可以通过选择特定的纤芯直径来调节探测深度 $z_{\text{max}}=l/2$ 。

测量已经表明，98%的测量的偏振光散射光谱学信号来自由 $\tau = \mu_s z < 2$ 给定的探测深度 z ，其中 τ 为光学厚度。因此，通过 $\tau=1$ 的介质传播的光子将平均经历一个散射事件。换句话说，探测深度 z_{max} 等于 $2/\mu_s$ 。基于下面的标准：入射到组织的线性偏振的白色光的波长在 350 到 800nm 的范围内、表皮的散射常数 μ_s 在 $42<\mu_s<110\text{mm}^{-1}$ 的范围内、真皮的散射常数 μ_s 在 $18<\mu_s<46\text{mm}^{-1}$ 的范围内，可以经试验获得探测深度 z_{max} 处于 $18<z_{\text{max}}<48\mu\text{m}$ 的范围内。因此，LSS 仅仅可以探测表皮。与 DPS 相反，探测深度不是常数并且依赖于混浊介质的散射属性。

下面的描述聚焦于适用于早期癌症检测和分期，特别是通过使用 DPS 和 LSS 的组合进行的早期癌症检测和分期的本发明的实施例。

本发明提供一种用于检测早期组织失常的 LSS 和 DPS 的组合技术，其可以用于癌症分期。而且，本发明可以依照一些实施例改进甚至在增生阶段中组织失常的检测以改进癌症分期。本发明的一些实施例的思想将会把 DPS 测量的探测深度设置为大于 LSS 测量的探测深度。这样，将可以采用来自 LSS 测量和 DPS 测量二者的信息以改进对早期癌症诊断的分期。仅仅通过分别执行两个独立的 DPS 和 LSS 测量，这种技术效果是不可能的，作为采用每个形态的结果，一个形态分别产生一个信息，这不可以用于对癌症的早期阶段的效果显著的检测。

如上所述，用于 LSS 形态的探测深度小于表皮的厚度并且因此从 LSS 不可以获得关于表皮厚度的信息，该信息指示所研究的组织处于增生阶段并且处于癌症发展的第一阶段。注意到所研究的组织可能处于增生阶段且不处于癌症发展的第一阶段是重要的。例如，如果在皮肤表面上有伤口，组织会自然进入增生阶段以在皮肤表面形成新细胞来最终代替受损细胞。

图 2 示出本发明的一些实施例的思想，其中通过改变纤芯直径将 DPS 探测深度设置为大于 LSS 探测深度。图 2 是皮肤的不同阶段的示意图，即正常粘膜 (A)、增生阶段 (B)、发育异常阶段 (C)、原位癌 (D) 以及恶性肿瘤 (E)。从图 2 中可以观察到，DPS 测量的探测深度被设置为大于 LSS 测量的深度。这样，可以区分癌症的早期阶段。当根据一些实施例实施本发明时，所述正常粘膜可以用作基准或标准以方便区分癌症的随后的阶段。增生阶段中的 LSS 测量信号与正常粘膜相比基本上相等，这是由于下述事实：细胞的尺寸和形状仍然没有发生显著的变化。然而，被配置为具有当组织正常时例如位于基底层之下的探测深度的 DPS 测量现在将接近基底层进行探测，因为上皮层变厚了。因此，可以推导出上皮层的厚度。连同来自 LSS 测量的结果，所研究的组织可以被表征为处于增生阶段。在发育异常阶段，与正常粘膜和增生阶段的测量信号相比，LSS 测量信号开始发生变化。对于 LSS 测量，这主要是由于细胞尺寸和形状的开始增加导致更多散射。而且，当在基底层下面（但与之接近）的结缔组织中的脉管结构和血液含氧量增加时，DPS 测量信号发生变化。使用两个结果以能够检测发育异常阶段。以此方式，可以区分增生阶段和发育异常阶段。在原位癌中，细胞形态甚至已经进一步改变并且异常细胞已经扩展到整个表皮

并且这将导致对于依照增加的尺寸和形状的 LSS 和依照更多血管的 DPS 的不同测量信号。通过采用两个信号，可以区分原位癌阶段和癌症的其他阶段。在恶性肿瘤阶段，癌细胞已经穿过基底层并且可能扩展或转移到整个身体。这可以通过利用 DPS 测量甚至在基底层区域下面的其他血管来检测。

从图 2 中可以观察到，利用 LSS 区分原位癌和恶性肿瘤是困难的，因为它的探测深度有限。利用 LSS 可以获得表面的组织层的信息，而 DPS 测量来自更深层的信息。

根据一些实施例来使用本发明将提供一种方法来将原位癌与恶性肿瘤与增生和发育异常进行区分。

在实施例中，提供一种系统，其采用 LSS 测量和 DPS 测量的组合。这样选择光纤直径：使得 DPS 探测深度处于真皮中，并且因此所述信号包括来自表皮和真皮二者的贡献。对于 $z_{\max}=0.40*d_{\text{fiber}}$ 且 100um 的真皮厚度，要求光纤直径超过 400um。例如，可以选择 800um 的光纤直径，使得 DPS 探测到组织内的 200um 深度。在正常、健康组织情况下，LSS 光谱和 DPS 光谱都将类似于健康组织。在增生的情况下，即组织处于增生阶段（表示细胞分裂增加阶段），LSS 光谱将仍然类似于健康组织。然而，DPS 光谱将会不同，因为变厚的表皮将导致所述信号的更大部分源自该表皮。如果在发育异常阶段所研究的组织是癌变的，则 LSS 测量将检测细胞尺寸和形状的第一变化。通过将 LSS 光谱的变化与 DPS 光谱的变化相关，可以降低这些变化的检测限制。这可以例如由处理单元 43（下面将更详细地解释）对在一组被鉴定的测试样本（即参考样本）上测量的光谱采用相关积分或主分量分析来执行。这意味着可以单独地将 LSS 光谱和 DPS 光谱分别与参考样本的参考 LSS 光谱和参考 DPS 光谱进行比较，以便确定所研究组织的癌症阶段。在 LSS 光谱和 DPS 光谱已经与它们对应的参考光谱相关联之后，结果（下面也表示为相关值）指示了所研究组织的癌症的阶段。例如，将测量的 LSS 光谱与其 LSS 参考光谱相关联的结果可以指出组织处于正常阶段。然而，测量的 DPS 光谱与其 DPS 参考光谱之间的相关性可以指示增生阶段。比较这两个结果以指示皮肤的阶段（其在该实例中将是增生阶段），因为皮肤的顶层看起来仍然正常，但是基底层的厚度已经开始变化。而且，基底层的粗糙化的量（其没有用 LSS 检测并且因此在 LSS 光谱

中不可见)可以根据 DPS 光谱进行检测,例如通过监控当在各个不同位置测量时的信号变化水平来检测。在另一个实例中,LSS 相关可以指示组织处于发育异常阶段,因为细胞的尺寸和形状已经开始变化,而 DPS 相关指示组织也可能处于发育异常阶段。因此,在该实例中,组织可以被诊断为发育异常。在这种情况下,即使 DPS 相关性将指示增生阶段,这也许是由于在 DPS 测量的特定区域中没有检测到增加的血管分布同时检测到基底层加厚,该组织还可能被诊断为处于发育异常阶段,因为 LSS 相关已经检测到细胞尺寸的增加和细胞形状的变化。使用相同的方法,可以通过根据一些实施例实施本发明来区分前述癌症的所有阶段。

在实施例中,当所研究的组织将处于原位癌阶段时,LSS 测量将导致细胞尺寸和形状的进一步变化。DPS 测量信号将给出有关癌变皮肤的厚度和基底层的粗糙度的信息。

高级阶段原位癌与早期阶段的恶性肿瘤之间的区别在于,在后一个阶段癌变细胞已经穿过基底层进入真皮。LSS 测量不能单独地测量这个事件过程。然而,DPS 信号将反映真皮的光学属性的变化。

在根据图 3 的实施例中,提供一种用于检测病人组织的上皮癌的早期阶段的系统(40)。该系统包括用于执行具有第一探测深度的独立的 LSS 测量的 LSS 单元 41。该系统进一步包括用于执行具有第二探测深度的独立的 DPS 测量的 DPS 单元 42,其中通过可选地在与 LSS 测量相同的位置处改变 DC 光纤的纤芯直径而将第二探测深度设置为大于第一探测深度。DPS 测量产生第二光谱。而且,该系统包括处理单元 43,其用于根据第一光谱与第一参考光谱的相关计算来计算第一相关参数值,并且根据第二光谱与第二参考光谱的相关计算来计算第二相关参数。随后,与第二相关值相关的第一相关值指示所研究组织的癌症阶段。第一和第二参考光谱可以包括从数据库获得的数值,该数据库包括一组样本的光谱和数值,即参数参考值,其已经通过组织病理学鉴定。在一些实施例中,该处理可以由专家视觉地执行,然而在其他实施例中当难以视觉地检测增生阶段或发育异常阶段时,该处理可以通过计算机软件自动执行。

在另一个根据图 4 的实施例中,系统 50 的 LSS 和 DPS 形态被组合并被集成到一个配置中。该实施例的优点在于,在恰好相同的位置进

行这两种测量,这使得 LSS 与 DPS 光谱之间的相关性或缺乏相关性更加显著。另一个优点是,与单独的 LSS 和 DPS 测量相比,光纤的总的数量将减少。一个方面(考虑何时形成组合的 LSS 和 DPS 形态)是,偏振保持(PM)光纤仅仅以单一模式工作,即仅仅一个偏振方向。因此,PM 光纤仅仅可以用于传输光而不用于收集光。否则,效率将会很低。因此,根据一些实施例,使用在其末端具有偏振器的多模光纤探针。这种多模光纤探针从例如 Ocean Optics 可知其是商业可用的。在图 4 中,系统配置包括在末端设有偏振器 4、5 和 6 的光纤 1、2 和 3。光纤 2 表示激励/检测光纤(与 DPS 测量的 DC 光纤相同)并且在该光纤末端处的偏振器 5 发送例如 p 偏振的辐射。当辐射激励源 10 通过连接光纤 2a 将光发送到光纤 2 中时,光纤 2 可用于将(偏振的)激励辐射传输到组织样本。光纤 1 表示“垂直的检测光纤”,其偏振器 4 垂至于激励/检测光纤 2 的偏振器 5,在这种情况下偏振器 4 可以是 s-透射偏振器。光纤 3 表示“平行的检测光纤”,其偏振器 6 平行于偏振器 5,在当前的实例中偏振器 6 可以是 p 透射偏振器。由光纤 1、2 和 3 收集的光被发送到检测器 7、8 和 9。这些检测器可以例如是光谱仪。

在根据图 5 的实施例中,系统 60 可以以 DPS 模式操作。对于在 DPS 模式中的操作,仅仅使用光纤 2 和 3,它们在其端点具有相同的偏振器。图 5 示出这两个光纤的简化图。在 DPS 操作模式中,激励光 11 被导向到样本(未示出)上。该激励光通过偏振器 5 被偏振,之后到达样本处。在样本中,单次散射光 12 可以立即向后行进到光纤 2 中并且因为单次散射光保持其偏振,所以偏振器 5 将不会阻挡光 12。进一步地进入样本中,在多次散射事件的影响下,所述光的一部分到达光纤 2 和 3(用箭头 13 和 14 表示)。在到达光纤 2 和 3 之后,多次散射光将被部分阻挡,典型地为大约 50%,因为激励光的偏振由于多次散射而被随机化。然而,因为这两个光纤测量的这些信号具有相同效率,所以来自这两个信号的贡献将是相同的并且通过将来自光纤 2 和 3 的信号相减可以得到来自单次散射光子的信号。

该系统与常规的 DSP 形态之间的区别在于,多次散射光子也可以优选地到达光纤 2。这是用于高散射介质的情况,并且这典型地是生物样本(比如用于人类皮肤)的情况,其中散射常数 μ_s 处于 $10 < \mu_s < 100 \text{nm}^{-1}$ 的范围内。所述不同是由阻挡这些多次散射光子的 50% 的偏振器 5 造成

的。实际上，这将可选地导致恒定的差分路径长度的减少，即 $1 \leq 0.80 \cdot d_{\text{fibre}}$ 。换句话说，对于给定的探测深度，所提供的系统可能需要比常规 DPS 大的光纤直径。

在根据图 6 的另一个实施例中，系统 70 以 LSS 模式操作。在该操作模式中，使用所有三个光纤。中心光纤 2 仅仅用于用于激励，而光纤 1 和 3 用于检测来自样本的散射光。激励光纤 2 恰好在检测光纤 1 和 3 之间，使得光纤 1 和 3 二者通常将收集相同量的辐射。然而，因为偏振器 4 和 6 相互垂直，所以这两个光纤将测量不同的偏振。因此，一个光纤将返回单次散射和多次散射光的信号，在这种情况下该光纤将是光纤 3。光纤 3 检测用箭头 15 和 14 表示的光，而光纤 1 将仅仅给出多次散射光的信号（用箭头 13 表示），其中由于单散射光保持其偏振所以单次散射贡献 16 被偏振器 4 阻挡。将来自光纤 4 和 6 的信号相减将导致取消多次散射分量，而只有单次散射信号将保持。

在一实施例中，系统 50 被操作用于与脉动同步记录 LSS 光谱和 DPS 光谱。在该实施例中，与脉动同步记录 LSS 光谱和 DPS 光谱以消除由于脉动引起的血氧浓度的波动。根据该实施例，由具有合适的延迟设置的脉搏检测器（即声学传感器或压力传感器）来触发发送探测光和记录光谱。为了获得高的信噪比，可以以与病人的脉动相同的速率重复地采样光谱。

在一实施例中，所述系统包括可以用于控制系统的单元和测量的控制台单元。该控制台可以例如是触摸屏显示器，用户可以在该触摸屏显示器中交互式地执行癌症分期。在另一个实施例中，该控制台被配置为自动执行癌症分期。可以在控制台上显示处理状态、计算的参数值等等。

在实施例中，所述光学系统被集成到导管中。该导管可以包括光纤 1、2 和 3 中的至少一个，并且可以使用该导管以便能够将光纤传送到体内的诊断位置，例如病人的膀胱或胃。在另一个实施例中，光纤 1、2 和 3 中的至少一个可以设有内窥镜，其被传送到体内的诊断位置。

在根据图 7 的实施例中，提供一种计算机可读介质 80，其具有包含在其上的用于由处理器处理的计算机程序。该计算机程序包括第一代码段 81，用于执行具有第一探测深度的偏振光散射光谱学测量，从而产生第一光谱。而且，该计算机可读介质包括第二代码段，用于执

行具有第二探测深度的差分路径长度光谱学测量，从而产生第二光谱，其中第二探测深度大于第一探测深度。而且，该计算机可读介质包括第三代码段，用于根据第一光谱与第一参考光谱的相关计算来计算第一相关参数值并且根据第二光谱与第二参考光谱的相关计算来计算第二相关参数值。其中与第二相关值有关的第一相关值表示所研究组织的癌症阶段。

在实施例中，该计算机可读介质包括被设置为当由具有计算机处理特性的设备运行时用于执行在一些实施例中定义的所有方法步骤。

在根据图 8 的实施例中，提供一种用于检测病人的组织的上皮癌的早期阶段的方法。该方法包括执行具有第一探测深度的偏振光散射光谱学测量 91，从而产生第一光谱。而且，该方法包括执行具有第二探测深度的差分路径长度光谱学测量 92，从而产生第二光谱，其中第二探测深度大于第一探测深度。而且，该方法包括根据第一光谱与第一参考光谱的相关计算来计算 93 第一相关参数值并且根据第二光谱与第二参考光谱的相关计算来计算 93 第二相关参数值。与第二相关值有关的第一相关值表示该组织的癌症阶段。

如上所述，可以从例如具有对于不同阶段的不同类型组织的不同参考值的数据库中收集 LSS 或 DPS 参考光谱。

在实施例中，光源是宽带发光二极管 (LED)、激光器、卤素灯、氙气灯、气体放电灯。

根据一些实施例，本发明可以用于检测上皮癌、可能导致癌症的组织失常、或可以指示或导致其他疾病的组织失常。应该根据所研究的特定组织的表皮厚度来选择光纤直径并间接地选择 DPS 探测深度。

在实施例中，所述处理单元被设置为执行对应于第一 LSS (或 DPS) 光谱的第一光谱函数 f 与对应于第二 DPS (或 LSS) 光谱的第二光谱函数 g 之间的相关度 C ，其可以根据下面的公式标准化地计算：

$$C(L1, L2) = \int_{L1}^{L2} \left| \frac{g(L)}{g_0} - \frac{f(L)}{f_0} \right| dL,$$

$$g_0 = \int_{L1}^{L2} g(L) dL \quad (\text{公式 1})$$

$$f_0 = \int_{L1}^{L2} f(L) dL$$

其中 (f) 是参考 LSS 或 DPS 光谱 (例如 LSS 或 DPS 参考光谱函数), (g) 是测量的 LSS 或 DPS 光谱, 其将测量的 LSS 或 DPS 光谱函数描述作为波长 (L, 单位微米) 的函数。光学子带由波长 L1 到 L2 限定。如上所述, 至少一个相关度将针对 LSS 测量执行并且至少一个相关度将针对 DPS 测量执行, 使得将得到两个表示所研究组织的癌症阶段的相关值。第一和第二相关值的最终相关度可以视觉地或自动地执行, 以便诊断所研究组织中癌症的阶段。

当相关度 C(L1, L2) 接近零时, 相关度将更好。当这两个函数 g 和 f 不太相关时, 值 C(L1, L2) 可以例如接近于值 2。根据一些实施例, 处理单元还可以采用技术人员容易获得的计算相关度 C 的任何公知的方法。因此, 根据一些实施例本发明不限于上述相关度公式 (公式 1)。

所述处理单元可以是通常用于执行所涉及的任务的任何单元, 例如硬件, 如具有存储器的处理器。该处理器可以是任何类型的处理器, 比如英特尔 (Inter) 或 AMD 处理器、CPU、微处理器、可编程智能计算机 (PIC) 微控制器、数字信号处理器 (DSP) 等等。然而, 本发明的范围不限于这些特定的处理器。所述存储器可以是任何能够存储信息的存储器, 比如随机存取存储器 (RAM), 如双倍密度 RAM (DDR, DDR2)、单密度 RAM (SDRAM)、静态 RAM (SRAM)、动态 RAM (DRAM)、视频 RAM (VRAM) 等等。该存储器还可以是 FLASH 存储器, 如 USB、紧凑型闪存、智能介质、MMC 存储器、记忆棒、SD 卡、迷你 SD、xD 卡、TransFlash 以及微驱动存储器等等。然而, 本发明的范围不限于这些特定的存储器。

在实施例中, 所述系统包括在医疗工作站或医疗系统中, 比如诊断的或治疗的医疗系统。

在实施例中, 提供用于对早期癌变进行诊断和分期的系统、方法、

计算机可读介质或导管光纤。

本发明可以以包括硬件、软件、固件或其的任意组合的合适的形式来实现。然而，优选地，本发明被实现为运行在一个或多个数据处理器和/或数字信号处理器上的计算机软件。本发明的实施例的原件和组件可以在物理上、功能上和逻辑上以任何合适的方式实现。事实上，所述功能可以在单个单元中、在多个单元中或作为其他功能单元的一部分而实现。同样，本发明可以在单个单元中实现，或可以物理地和功能地分布在不同单元和处理器之间。

尽管上面已经参考特定实施例描述了本发明，但是本发明不限于本文提出的特定形式。相反地，本发明仅仅由所附权利要求来限定，并且在这些所附权利要求的范围内除上述特定实施例之外的其他实施例也是可能的。

在权利要求中，术语“包括”不排除其他元件或步骤的存在。而且，虽然单独地被列出，但是多个装置、元件或方法步骤可以由例如单个单元或处理器实现。此外，虽然各个特征可以包含在不同的权利要求中，但是可以将这些特征有利地组合，并且包含在不同的权利要求中不意味着这些特征的组合不是可行的和/或有利的。此外，单数引用不排除多个。术语“一”、“第一”、“第二”等等不排除多个。权利要求中的附图标记仅仅为了澄清实例而提供，并且不应当被解释为以任何方式限制权利要求的范围。

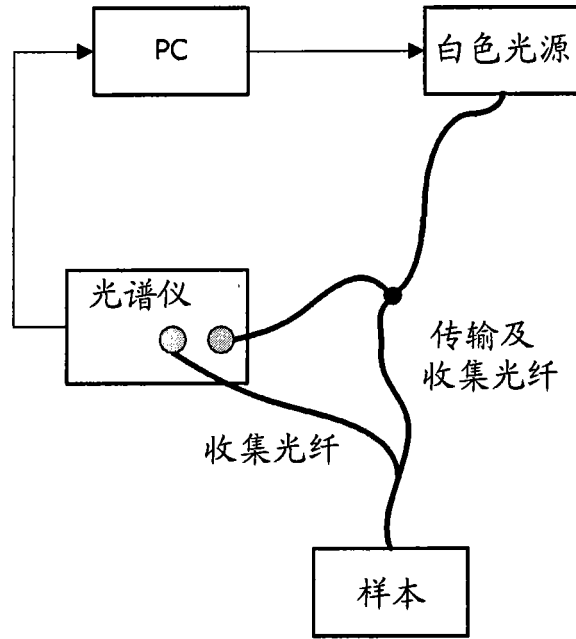


图 1

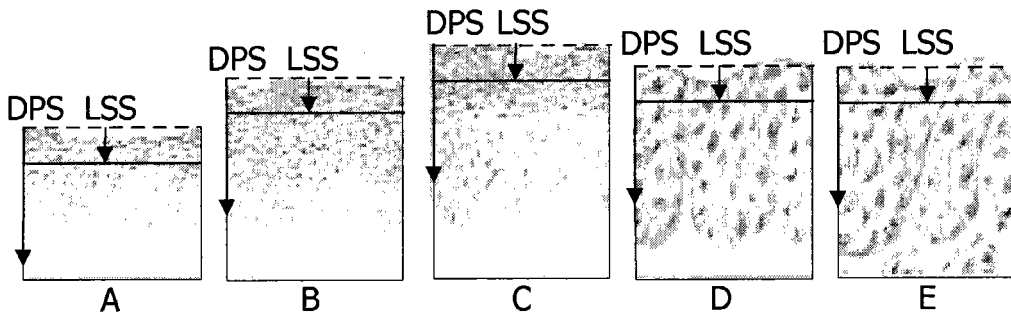


图 2

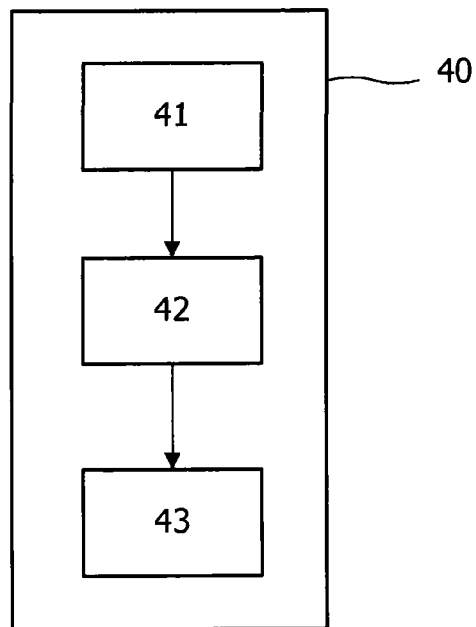


图 3

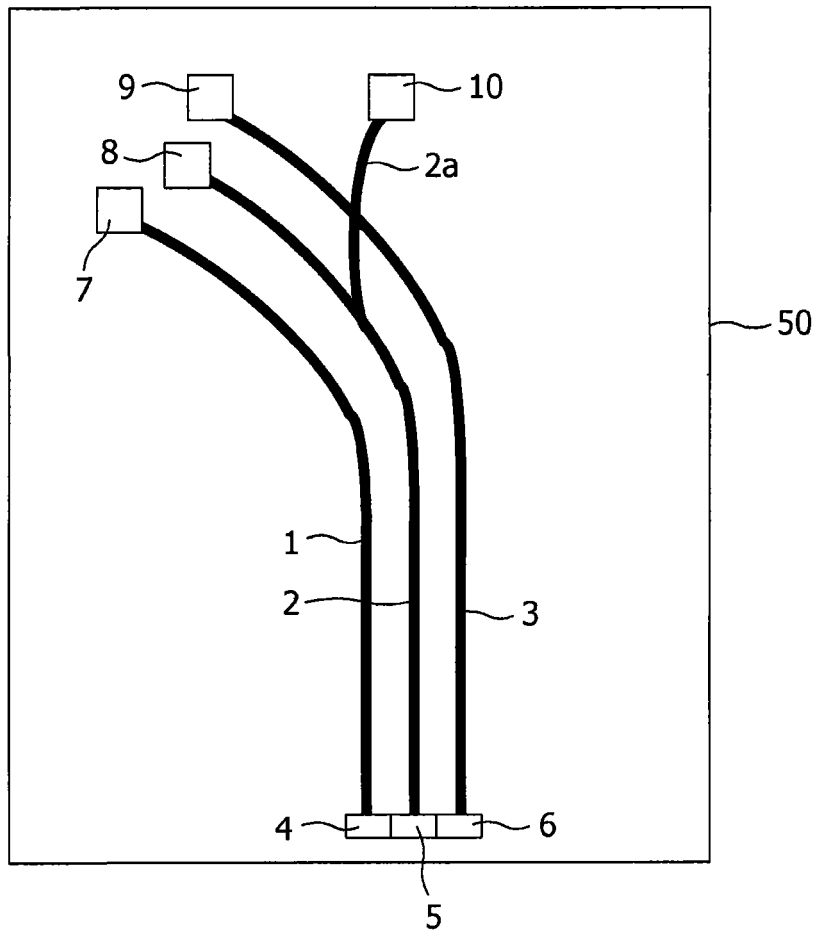


图 4

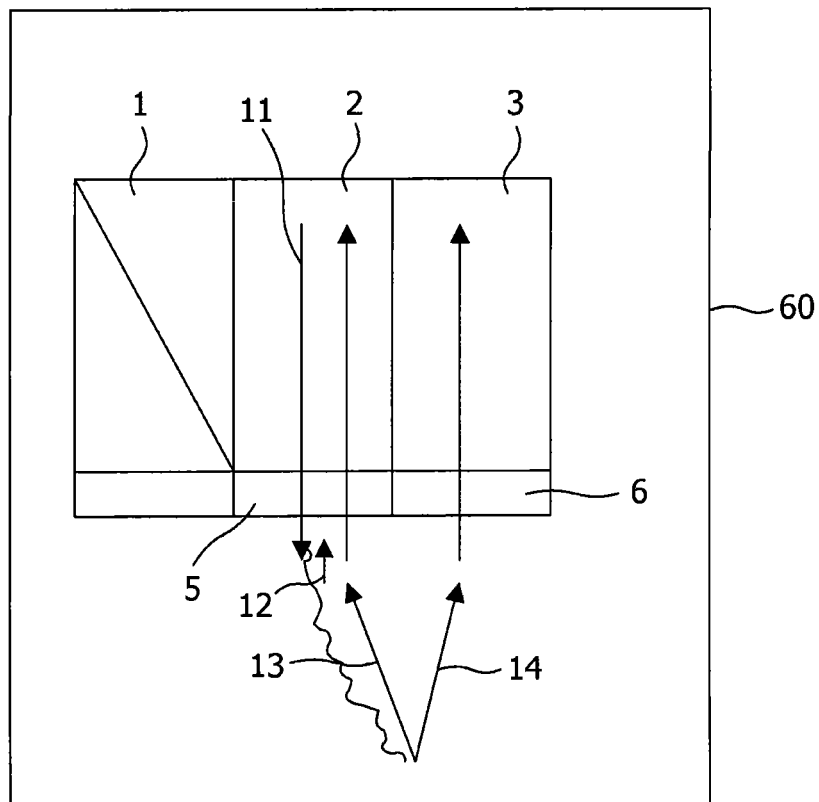


图 5

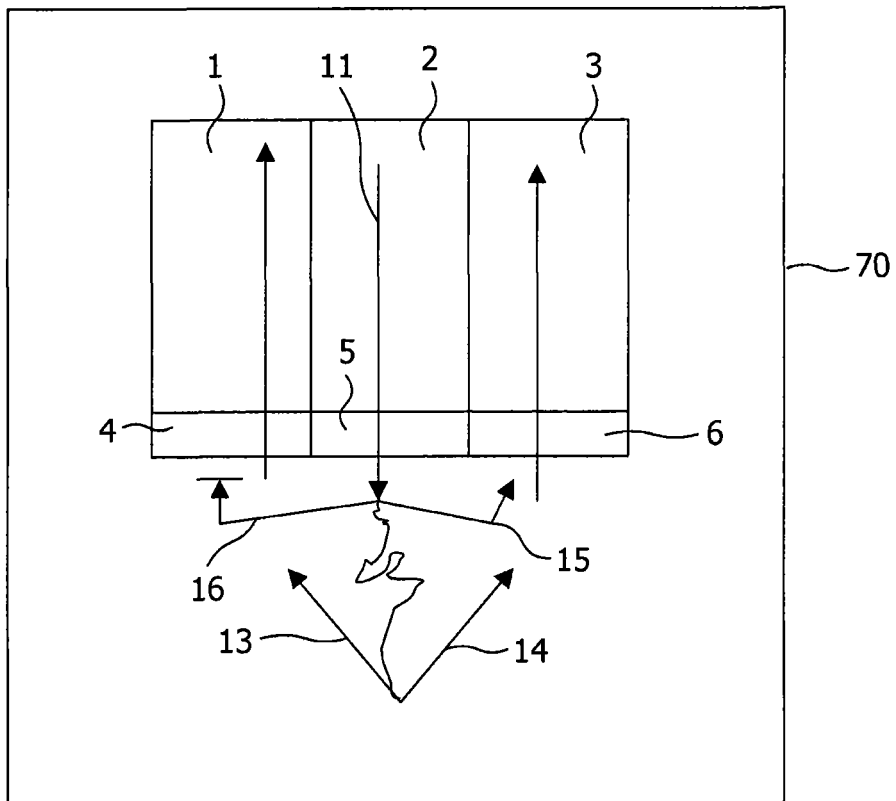


图 6

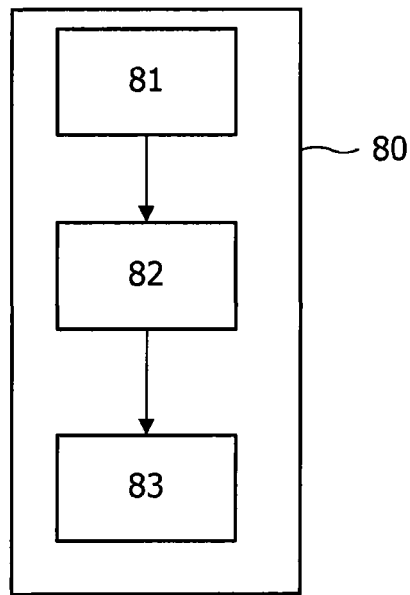


图 7

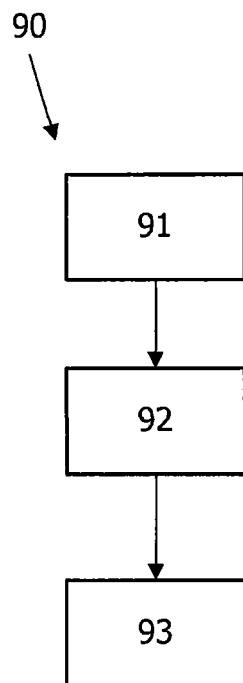


图 8

专利名称(译)	用于复合上皮早期癌症的诊断和分期的系统、计算机可读介质、方法和使用		
公开(公告)号	CN101641043A	公开(公告)日	2010-02-03
申请号	CN200880008314.9	申请日	2008-03-07
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
[标]发明人	ATM范戈夫 BHW亨德里克斯 H周 MMJW范赫彭		
发明人	A·T·M·范戈夫 B·H·W·亨德里克斯 H·周 M·M·J·W·范赫彭		
IPC分类号	A61B1/273 A61B5/00 G01N21/25		
CPC分类号	A61B5/0075 G01N2021/4792 G01N21/4795 A61B5/0084		
代理人(译)	刘红		
优先权	60/894270 2007-03-12 US		
其他公开文献	CN101641043B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

提供一种用于对病人的组织中的癌症的早期阶段进行诊断和分期的系统(40)。该系统被配置为组合来自具有第一探测深度的偏转光散射光谱学测量(70)与具有第二探测深度的差分路径长度光谱学测量(60)，其中第二探测深度被设置为大于第一探测深度。通过比较偏振光散射光谱学与差分路径长度光谱学测量的结果，可以检测癌症的早期阶段，比如发育异常。还可以检测增生、原位癌以及肿瘤。还提供一种计算机可读介质、方法和使用。

