

# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103476321 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 25

(21) 申请号 201280018943. 6

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司  
72002

(22) 申请日 2012. 04. 10

代理人 李光颖 王英

(30) 优先权数据

11162815. 2 2011. 04. 18 EP

61/557, 017 2011. 11. 08 US

(51) Int. Cl.

A61B 1/00 (2006. 01)

A61B 5/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 10. 17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2012/051742 2012. 04. 10

(87) PCT申请的公布数据

W02012/143816 EN 2012. 10. 26

(71) 申请人 皇家飞利浦有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

(72) 发明人 G·W·吕卡森

B·H·W·亨德里克斯 R·纳沙贝

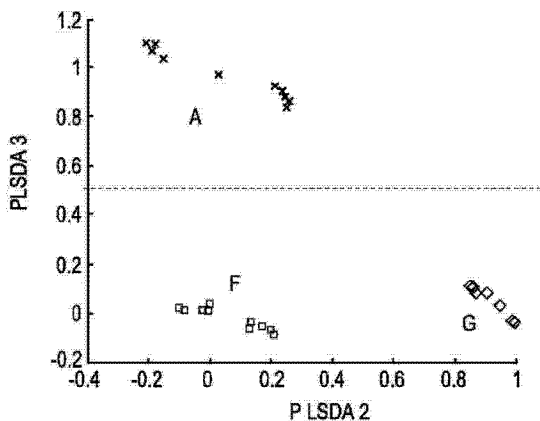
权利要求书1页 说明书7页 附图8页

(54) 发明名称

具有个性化阈值的肿瘤组织分类

(57) 摘要

本发明涉及基于光学光谱测量从单个患者中的正常和良性组织中判别恶性组织。从在正常组织中的光谱测量开始,获得针对正常种类的参考值。当谱特性落在定义参考种类的阈值以外时,利用其他组织中的光谱测量结果,能够将数据点分配到新的(多个)种类中。还能够定义不同种类之间的阈值。发现(转变为)恶性组织基于将光谱值与判别正常和良性与恶性组织的分类阈值的比较。因此,正常光谱测量的基础适用于个体患者特性。与所有患者数据库的参考相比,从该参考判别正常加上良性以及恶性更有效。



1. 一种用于获得用于不同组织类型之间的判别的至少一个阈值的系统,所述系统包括:

- 光学探针,其被布置为在第一类型的组织中的一个或多个位置上获得光谱测量结果;

以及

- 控制台,其被布置为定义数据点,以基于来自所述光谱测量结果的拟合的预定的谱特性来形成第一组织类型种类,从而,为属于所述第一组织类型种类的数据点云定义第一阈值,

- 其中,所述光学探针还被布置为在所述组织中的其他位置上获得其他光测量结果;以及

- 其中,所述控制台还被布置为测试所述其他光谱测量结果是否落在所述第一阈值以外,并且如果出现这样的情况,则基于所述其他光谱测量结果来定义第二组织类型种类。

2. 根据权利要求 1 所述的系统,其中,所述预定的谱特性包括吸收和散射特性。

3. 根据权利要求 1 所述的系统,其中,所述预定的谱特性包括荧光特性。

4. 根据权利要求 1 所述的系统,其中,所述不同组织类型包括不同的正常组织类型、或正常和病变组织、或正常和肿瘤组织、或正常组织、良性和恶性组织。

5. 根据权利要求 1 所述的系统,其中,所述介入装置包括针、导管或内窥镜。

6. 根据权利要求 1 所述的系统,其中,所述控制台被布置为从数据点的图线的形状中识别所述第二组织类型种类的数据点。

7. 根据权利要求 1 所述的系统,其中,所述第一组织类型种类涉及脂肪或腺体组织,并且所述第二组织类型种类涉及腺癌或导管内原位癌组织。

8. 根据权利要求 1 所述的系统,其中,所述控制台被布置为定义第三组织类型种类,并且使用由所述三个组织类型种类的数据点定义的三角形的取向,将组织类型分配到所述第二组织类型种类和所述第三组织类型种类。

9. 根据权利要求 1 所述的系统,其中,所述控制台被布置为使用测量的谱与个体患者谱的数据库的相关性,以在不同的组织类型之间进行判别。

10. 根据权利要求 1 所述的系统,其中,所述控制台被布置为在由提取的水分、脂类和胶原蛋白分数中的至少两个定义的空间中生成参考图,用于基于所述组织类型对所述空间进行分类,并且用于在所述参考图上标记所述光谱测量结果。

11. 一种获得用于不同的组织类型之间的判别的至少一个阈值的方法,所述方法包括:

- 在第一组织类型的组织中的一个或多个位置上通过介入装置获得光谱测量结果,

- 基于来自所述光谱测量结果中的拟合的预定的光谱特性来定义数据点,以形成第一组织类型种类,从而为属于所述第一组织类型种类的云数据点定义第一阈值,

- 将所述介入装置行进到所述组织中的其他位置,以获得其他光谱测量结果,以及

- 测试所述其他光谱测量是否落在所述第一阈值以外,并且如果出现这样的情况,则基于所述其他光谱测量结果来定义第二组织类型种类。

## 具有个性化阈值的肿瘤组织分类

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种基于光谱测量和分析用于组织判别的方法和系统。

### 背景技术

[0002] 在肿瘤学领域中,能够从正常组织中判别肿瘤组织非常重要。金标准用于在活检之后或手术切除之后在病理科检验组织。当前这一工作方式的弊端是在进行活检或执行手术切除的过程中缺少实时反馈。例如,将光纤结合到活检针中对医生来说将大有益处,以便在其临床干预过程中作为反馈装置使用。能够采用多种光学方法,例如,漫反射光谱分析(DRS)和自体荧光测量,作为最常见研究的技术。光谱数据用于使用标准分类方法对不同的组织类型进行分类。通常,建立数据库,以利用来自很多患者的谱进行分类,并且用于针对新测量的回归,以预测它们属于哪类。

[0003] 使用这种数据库对个体患者的组织类型进行分类的问题是,患者间差异妨碍了组织判别。已经证明,在乳腺组织中,随着年龄的增长,脂肪含量增加而腺体组织减少。因此,由于宽泛的年龄范围,在脂肪和胶原蛋白中存在很大的标准偏差。使用光谱点测量的方法的敏感性和特异性适中(50-85%),并且导致在文献中的极大差异。适中的敏感性使该方法对于个体患者方法来说不是最佳的。

[0004] 图 2 在所有患者的乳腺组织分类的偏最小二乘法判别分析(PLS-DA) 预测得分的得分图线中示出了患者间差异。更具体而言,图 2 示出了在离体人类乳腺组织样本上所有患者的漫反射光谱测量的 PLS-DA 分析的结果。由图 2 可以看出,当例如从腺体(G, 正常)组织中判别纤维腺瘤(FA, 良性)时,患者间差异是个问题,所述腺体组织由符号“◇”表示,所述符号是分散的并且与其他组织类型测量结果混合在一起患者间差异。在图 2 中,其他组织类型是由符号“+”表示的纤维腺瘤(FA)、由符号“×”表示的腺癌(A)、由符号“○”表示的导管内原位癌(DCIS)和由符号“□”表示的脂肪(F)。

[0005] 因此,使判别适用于个体患者将是令人满意的,其中,获得诸如在个体患者中的正常和 / 或良性和恶性组织的不同位置上的光谱测量结果,如果可能,能够使用个体患者数据和先验光谱和临床患者知识来提供分类模型,并且针对不具有患者间差异的阻碍的患者,对组织类型进行分类。

[0006] 然而,在该情况下,如何利用高敏感性和特异性来分类个体患者光谱并不是无关紧要的。并且也不能直接确定在上述步骤一中收集的数据为恶性组织(鸡与蛋的问题)。此外,由上文可知,并不清楚该方法将如何适应临床医生的工作流程。与使用多个患者的预收集的数据库并基于该数据库执行分类相比,首先为个体患者建立数据库并且之后使用该数据库用于进一步分类是耗费时间的。在该情况下,在介入期间无需建立数据库,但是阻碍了来自上文提及的患者间差异,这导致低敏感性。使用光谱点测量的常规方法的敏感性和特异性通常是适中的,而且在文献中差异极大。适中的敏感性使所述方法对于个体患者来说是不理想的。为了克服该问题,需要提供一种适用于个体患者的方法。

## 发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种用于从个体患者中的正常组织中判别恶性组织和良性组织的改进的方法和系统。

[0008] 该目的通过如权利要求 1 中所述的系统来实现。

[0009] 相应地,从身体内部的位置采集光谱并处理所述光谱,以便基于收集第一组织类型种类的数据(如正常组织)的过程使用至少一个相对于该第一组织类型种类定义的分类阈值来判别组织。因此,基于图像导引可以确保,测量涉及正常组织。参考测量的重心基于实际的个体患者,而在常规系统中这基于许多患者的数据库。正常光谱测量的基础因此能够适用于个体患者特性。与所有的患者数据库的参考相比,从该参考判别正常加上良性以及恶性更有效。

[0010] 更具体地,获得针对不同组织类型种类(如正常、良性和恶性组织类型)的阈值的过程包括:通过如针的装置,优选地在若干不同的位置,如在患者的正常组织中,使用图像导引和/或医生的经验作为起始点,来获得光谱测量结果。源于这些参考测量的(在如血红蛋白、脂肪、 $\beta$ -胡萝卜素、胆红素、水含量和散射量上)拟合的光谱吸收和散射特性或荧光特性定义这些数据点,以形成第一组织类型种类。对参考组织的光谱特性的先验知识用于定义用于属于该参考集的数据点云的阈值。接着,针或其他介入装置(例如,导管或内窥镜等等)用于从其他组织位置获得光谱数据。当这些光谱特性落在上述阈值以外时,定义第二组织类型种类。这些测量的组织位置可能是怀疑的,并且在实际情况中,医生可以基于光谱信息决定进行活检。

[0011] 根据第一方面,预定的光谱特性可以包括吸收和散射特性,或者荧光特性。

[0012] 根据能够与上述第一方面组合的第二方面,控制台可以被布置为通过数据点的图线的形状来识别第二组织类型种类的数据点。因此,所述判别可以基于允许容易和简单的检测的聚类方法。

[0013] 根据能够与上述第一或第二方面组合的第三方面,第一组织类型种类可以涉及脂肪或腺体组织,并且第二组织类型种类涉及腺癌或导管内原位癌组织。因此,癌类型的组织的判别能够通过提出的个性化或个体化的方法得到改进。然而,能够判别任何类型的组织,诸如,不同的正常的组织类型、或正常和病变的组织、或正常和肿瘤组织、或正常组织、良性和恶性组织。

[0014] 根据能够与上述第一至第三方面中的任何一个组合的第四方面,控制台可以被布置为定义第三组织类型种类,并使用由三种组织类型种类的数据点定义的三角形的取向,将组织类型分配到第二和第三组织类型种类。因此,在组织中不同的位置中的测量的光谱特性可以在种类之间形成额外的种类和阈值。

[0015] 根据能够与上述第一至第四方面中的任何一个组合的第五方面,控制台可以被布置为使用测量的光谱与个体患者光谱的数据库的相关性,用于在不同的组织类型之间进行判别。因此,能够提供备选的或额外的基于相关性的判别方法。

[0016] 根据能够与上述第一至第五方面中的任何一个组合的第六方面,控制台可以被布置为在由提取的水分、脂类和胶原蛋白分数中的至少两个定义的空间中生成参考图,用于基于组织类别对空间进行分类,并且用于在参考图上标记光谱测量结果。因此,能够提供备选的或额外的基于图的判别方法。

[0017] 其他有利的实施例在下文中进行定义。

#### 附图说明

[0018] 通过参考下面描述的实施例,本发明的这些和其他方面将是显而易见的并且将得到说明。

[0019] 在附图中:

[0020] 图 1 示出了根据各种实施例的医疗设备的示意性方框图;

[0021] 图 2 示出了具有患者间差异的 PLS-DA 预测的得分图线;

[0022] 图 3a 和 3b 示出了根据第一实施例的具有患者间差异和阈值线的 PLS-DA 预测的得分图线;

[0023] 图 4 示出了根据第二实施例的具有患者间差异和阈值线的 PLS-DA 预测的得分图线;

[0024] 图 5 示出了根据第三实施例的基于相关性的分类的流程图;

[0025] 图 6 示出了根据第三实施例的在活检之后为离体谱获得的具有患者间差异和阈值线的基于相关性的分类的得分图线;

[0026] 图 7 示出了具有患者间差异和阈值线的 PLS-DA 预测的得分图线;

[0027] 图 8 示出了根据第三实施例的在活检之后用于另一离体谱的具有患者间差异的 PLS-DA 分类的得分图线;

[0028] 图 9 示出了根据第四实施例的具有用于分类的估算的体积分数并且具有测量轨迹的参考图。

#### 具体实施方式

[0029] 如在以下实施例中使用的系统执行在调查研究中的组织的光谱测量。所述系统被配置为分析这些测量结果,以便确定组织的类型。为此,所述系统可以使用在本领域中通常已知的一个或多个分析方法。例如,通常已知的方法被描述在过程分析中的化学计量学方法(Karl S. Booksh ;Encyclopedia of Analytical Chemistry ;R. A. Meyers (Ed.) ;第 8145 - 8169 页 ;约翰·威立父子出版公司(John Wiley&Sons Ltd),奇切斯特(Chichester),2000 年)或者用于谱分析的偏最小二乘法中。1. ;Relation to Other Quantitative Calibration Methods and the Extraction of Qualitative Information ;David M. Haaland\* 和 Edward V. Thomas ;桑迪亚国家实验室(Sandia National Laboratories),阿尔伯克基(Albuquerque),新墨西哥州 87185 ;ANALYTICAL CHEMISTRY, 1988 年 6 月 1 日,第 60 卷第 11 期,第 1193-1202 页,或者用于谱分析的偏最小二乘法。2. ;Application to Simulated and Glass Spectral Data ;David M. Haaland\* and Edward V. Thomas ;桑迪亚国家实验室,阿尔伯克基,新墨西哥州 87185 ;ANALYTICAL CHEMISTRY, 1988 年 6 月 1 日,第 60 卷第 11 期,第 1202-1208 页。

[0030] 特别地,在使用拉曼光谱学的脂肪组织物种的分类中描述 PLS-DA ;J. Renwick Beattie  $\&$  Steven E. J. Bell  $\&$  ; Claus Borggaard  $\&$  Anna M. Fearon  $\&$  ; Bruce W. Moss ; Lipids 杂志(2007 年)第 42 卷,第 679 - 685 页。

[0031] 根据以下实施例的系统是由控制台和光学探针组成的医疗装置的改进,所述医疗

装置例如 R. Nachabé 等人在 2010 年 Biomedical Optics Express 1 的“Estimation of biological chromophores using diffuse optical spectroscopy: benefit of extending the UV-VIS wavelength range to include 1000 to 1600nm”中描述的。根据本发明的方法和系统的多种实施例在下文进行详细描述。

[0032] 图 1 示出了根据本发明的多种实施例的医疗设备 100。医疗设备 100 包含光学仪器 110 和医疗装置。根据本文所描述的多种实施例,医疗装置是光子针 130。然而,它可以是允许光谱组织测量的任何其他医疗装置或探针,例如,任何光学探针或导管型装置。医疗设备 100 特别适合用于在光学上研究可以相对于光学探针 130 被横向包围的组织材料。

[0033] 光学仪器或控制台 110 包含光源 111,其适用于生成照明光 112。根据本文所描述的多种实施例,光源 111 可以是发射单色辐射束的激光器。照明光经由第一光学器件 113 被引导到光学纤维 140 的第一纤维端 141 上。

[0034] 控制台 110 还包括分光计装置 116,其通过第二光学器件 118 被光学地耦合到光学纤维 145 上。分光计装置 116 用于在光谱上分析由光子针 130 提供的测量光 117。分光计装置 116 可以配备电荷耦合装置 (CCD) 照相机 119,以便检测测量光 117,所述测量光 117 通过分光计装置 116 的至少一个折射或衍射光学元件在光谱上扩展。

[0035] 光子针 130 可以包括具有纵轴的细长主体。在细长主体的侧壁上可以提供第二纤维端,所述第二纤维端被耦合到光学纤维 140 上。第二纤维端可以以这种方式定向,即,它们提供可能用于照明侧向包围细长主体的组织的每个侧向视场。光子针 130 还可以包括波导端,所述波导端被布置在细长主体前端,以提供实质上被定向为平行于纵轴的前视场。

[0036] 两个光学纤维 140 和 145 可以被光学地耦合到第二纤维端,并以多种组合形式被耦合到前波导端。从而,端部可以共同与光学纤维 140 和光学纤维 145 进行耦合,或者单独地与光学纤维 140 和光学纤维 145 分别进行耦合。在这一点上,需要指出,分别被光学地耦合到光学纤维 145 和分光计装置 116 的出口实际上表示光学入口,这是因为已经被组织散射的测量光能够进入这些入口,由此能够通过分光计装置 116 分析该测量光。

[0037] 根据各种实施例,光子针 130 的侧向纤维端被分配到同一光学纤维 140 中。然而,还可能针对每个侧向纤维端和 / 或针对前波导端使用一个单独的光学纤维。当然,也可能在光子针 130 的细长主体的侧壁上提供少于或多于两个的侧向纤维端。

[0038] 根据第一实施例,使用图像导引将光子针 130 放置在正常组织中,例如,乳腺组织中的脂肪中。为了确认正常脂肪组织被探测,脂类在 1210nm 上的特性谱特征能够用作眼睛的向导,或者通过在控制台 110 或分光计装置 116 中使用在其他参数当中确定脂肪量的实时脂肪拟合模型或脂肪谱测量上的专门的分类模型(诸如,主分量分析 (PCA) 或偏最小二乘法 (PLS))。对于所有患者,能够容易地从其余的组织类型中判别脂肪组织。可以采取多次测量,以设置针对患者的参考正常脂肪数据库。接着,光子针 130 朝向其他组织类型行进。当谱落在 PLS-DA 模型中确定的阈值以外,例如,PLS-DA 得分  $S > 0.5$  时,组织可以是怀疑的。如果临床医生的目标是靶向怀疑的组织,则他 / 她可以在这里决定例如进行活检。

[0039] 图 3a 和 3b 示出了个体患者的(离体)乳腺组织上的光谱数据的分类的范例。更具体而言,在两个不同的个体患者的乳腺组织分类的 PLS-DA 预测的得分图线中显示患者间差异。在图 3 及之后的附图中,图 2 的符号也用于在图表中的不同的组织类型测量结果之间进行区分。在图 3a 中,测量了脂肪 (F)、腺体 (G) 和腺癌 (A) 组织,而在图 3b 中,测量了

脂肪(F)、腺体(G)和导管内原位癌(DCIS)组织。作为范例,简单的阈值 PLS-DA 得分  $3 > 0.5$  将正常组织(脂肪和腺体)从图 2a 中的腺癌或图 2b 中的 DCIS 中区分开来。应当注意,图 3a 和图 3b 中的坐标轴表示 PLS-DA 得分 2 与 PLS-DA 得分 3。此外,应当注意,相对于第一组织种类定义阈值,因此在该情况下定义脂肪。尽管范例涉及离体组织,但是本发明能够很好地应用于体内组织。因此,图 3a 和图 3b 示出了三个不同组织类型的患者间差异(和区分)。根据第一实施例,已知基于预先知识确定的第一正常种类的得分中的位置,方才能够相对于该第一种类确定组织的恶性类型。在个体患者中,能够发生在图 3a 和图 3b 中所示的情况,其中,基于分类(如 PLS-DA)预测得分出现三个不同的数据点云。这种典型的三角形数据云能够用于区分正常与恶性的组织种类。通过将先验知识应用于典型特性,能够从该图线的形状中识别恶性数据点。例如,不同的恶性组织类型出现在得分图线中的不同位置上。

[0040] 由图 3a 和 3b 还能够推断,脂肪和腺体组织(即,正常组织)能够容易地从腺癌和 DCIS 组织(即,恶性组织)中区分开来。在两种情况中,医生可以决定从这些位置进行活检。然而,为了区分腺癌和 DCIS,需要更多信息。因此,根据第二实施例,控制台 110 或分光计装置 116 的判别过程以正常种类开始。之后,继续所述过程,以相对于第一种类确定第二组织种类,并且继续所述过程,以相对于第一和第二种类定义第三种类。之后,由控制器 110 或分光计装置 116 使用由三个种类定义的“三角形”的取向用于最终将恶性类型,即 DCIS 或腺癌,分配给种类 2 和种类 3。

[0041] 图 4 示出了具有四个不同组织类型(例如,脂肪(F)、腺体(G)、DCIS 和腺癌(A))的个体患者的乳腺组织分类的 PLS-DA 预测的得分图线。应当注意,在 PLS-DA 得分 3 与 PLS-DA 得分 4 图中这里区分 DCIS 和腺癌的恶性组织类型种类。PLS-DA 得分  $3 > 0.5$  的第一简单阈值将 DCIS 从其他组织类型中区分开来,并且 PLS-DA 得分  $4 > 0.5$  的第二简单阈值将腺癌从其他组织类型中区分开来,而 PLS-DA 得分  $3 < 0.5$  和 PLS-DA 得分  $4 < 0.5$  将正常(脂肪和腺体)从恶性(DCIS 和腺癌)中区分开来。还应当注意,相对于在该情况下为脂肪的组织的第一种类来定义上述阈值。在图 4 中,在得分图线坐标轴 3 与坐标轴 4 中反映四个不同的组织类型种类。现在,脂肪和腺体的正常组织类型种类紧密集中在一起,并且恶性类型 DCIS 和腺癌在 PLS-DA 得分 3 和 PLS-DA 得分 4 的二维平面中被区分开来。

[0042] 图 5 示出了根据第三实施例的用于从恶性组织区分正常(和/或良性)组织的判别和分类过程的示意性流程图。图 5 的流程图基于相关性分类模型,其中,每个谱都储存在患者数据库中。这里,使用测量的谱与个体患者谱的数据库的相关性。能够通过基于谱特性在种类中增加的随后测量的谱来建立这种数据库。

[0043] 根据图 5,过程开始于步骤 S100,其中运行参数的初始设置为  $i=1$ 。接着,在步骤 S110 中,测量并读取探测的组织的谱  $\text{spec}(i)$ 。只要运行参数  $i$  大于 1 且小于最大值(即,  $i > 1$  且  $i < \text{last}$ ),则在步骤 S120 中,测量的谱  $\text{spec}(i)$  与储存在患者数据库(DB)中的谱相关。基于相关系数的预定的阈值(这里为 :0.5),在步骤 S130 中,对测量的谱  $\text{spec}(i)$  进行分类。接着,在步骤 S140 中,确定分类结果。如果运行参数  $i$  不小于最大值,则在步骤 S150 中,根据分类结果,将测量的谱  $\text{spec}(i)$  储存在数据库中,并且在过程返回至步骤 S110 并且测量下一谱之前,在步骤 S160 中增加运行参数。当运行参数  $i$  已经超过其最大值( $i > \text{last}$ )时,该过程在步骤 S170 结束。

[0044] 该过程的实践用途为,它能够从空的数据库开始并且建立具有每个新的谱测量结果的个体患者谱数据库。在图 6 中反映使用该相关方法用于乳腺组织类型的分类的实际结果,其示出了从对单个患者的乳腺组织的多个测量的谱进行的分析获得的相关系数与谱号的图线。这里,能够定义 0.85 的相关系数阈值(图 6 中的水平虚线),用于将正常组织(脂肪和腺体组织)从该个体患者中的恶性组织(腺癌)中区分开来。在图 6 的范例中,从脂肪组织中已经获得第一组测量的谱 1 至 8 号,从腺体组织中已经获得第二组测量的谱 9 至 13 号,并且从腺癌组织中已经获得第三组测量的谱 14 至 30 号。因此,单个阈值能够用于将正常组织(脂肪和腺体组织)从恶性(腺癌)组织中区分开来。

[0045] 图 7 示出了根据第三实施例的具有如在活检之后针对离体谱获得的患者间差异和阈值线的 PLS-DA 预测的得分图线。乳腺组织谱被分类为正常和良性组织种类(正方形)以及针对另一个体患者的恶性组织(圆形)。能够定义单个阈值,例如,对恶性类型中的谱进行分类的 PLS-DA 得分  $1 < 0.5$ 。阈值 PLS-DA 得分  $2 > 0.5$  也是同样的情况。这里所示的范例示出了简单相关阈值能够给出探针尖端上的组织类型的指示,并且可以帮助决定是否需要在该位置上进行活检。

[0046] 图 8 示出了根据第三实施例的具有在活检之后针对另一离体谱的患者间差异的 PLS-DA 分类的得分图线。在该情况中,已经检查了肝脏组织。能够看出,相同的阈值设置在正常和良性(正方形)以及恶性(圆形)的组织类型种类中为该肝脏患者发挥作用。单个阈值 PLS-DA 得分  $1 < 0.5$  对恶性组织种类类型中的谱进行分类。同样,阈值 PLS-DA 得分  $2 > 0.5$  也是这种情况。

[0047] 图 9 示出了根据第四实施例的具有用于分类的估算的体积分数并且具有测量轨迹的参考图。取代使用主分量得分来生成用于分类的阈值,能够使用临床参数,能够从拟合测量结果和提取水分(W)、脂类(L)和胶原蛋白(C)分数的模型得到所述临床参数。图 9 示出了脂肪与水分以及脂肪与胶原蛋白的估算的体积分数以及这些空间的二维(2D)分类。能够由控制器 110 或分光计装置 116 使用这些 2D 图作为参考图,并且针对如图 9 的测量轨迹中所描绘的单个患者内采集的每个新的测量结果,能够将患者内的每个测量结果标记在图上并进行交互式地追踪。

[0048] 如之前所提及的,组织中脂肪和胶原质的相对量依赖于年龄。事实是,年轻的患者主要具有纤维腺瘤,而不是腺癌和 DCIS,在第五实施例中,分类能够从 5 个种类减小至 3 个种类。

[0049] 基于上述实施例,已经开展了实验,其中,在光谱学过程中,组织已经由选定的光的谱带进行照明。随后的特性散射、吸收和荧光式样的分析,允许从细胞代谢速率、血管、血管内的氧化作用以及组织形态学中的变化上的检查的组织信息中获得特定定量的生物化学和形态学的信息。因此,光谱学允许通过分子和形态学水平上的差异形成的组织之间特定的区别,并且具有被结合到光学工具用于癌症诊断和治疗的可能性。可以假设,乳腺组织分析中的个人化方法将改进用于 DRS 光学活检导引工具的判别精度。

[0050] 在来自 24 位女性乳腺癌患者的正常和恶性乳腺组织上执行离体漫反射光谱分析。来自肉眼可见的正常脂肪组织、腺体组织、DCIS 和浸润性癌的组织样本包括在光学分析中。在从 500 至 1600nm 的波长范围上收集光谱。在从所有患者共同和每个患者单独收集的个体谱上执行基于模型的数据分析。结果与组织学分析进行比较。

[0051] 因此,从 155 个组织位置收集了总共 560 个谱。六位患者被诊断为具有 DCIS,16 位患者具有浸润性癌并且 2 位患者同时具有 DCIS 和浸润性癌。利用敏感性和特异性分别为 94% 和 90%,实现来自被分成两组(正常乳腺组织和恶性组织)的所有患者的数据的分类精度。整体分类精度为 92%。

[0052] 对于每位患者,还单独执行数据的分类。对于 24 位患者中的 20 位,该个人化方法在正常与恶性乳腺组织之间产生 100% 的判别精度。

[0053] 总而言之,DRS 被证明,用于利用高精度从乳腺的正常组织中判别恶性组织。对于在个体分析中所包括的患者的大部分,整个分析中的 92% 的判别精度被进一步加强至 100%。这些结果证明,判别每个患者数据的关联趋向于体内应用和结合到临床实践中,以使乳腺组织中的侵入性过程最小化。

[0054] 总之,已经描述了一种基于光谱测量从单个患者中的正常和良性组织中判别恶性组织的系统和方法。从正常组织中的光谱测量开始,获得用于正常种类的参考值。当谱特性落在定义参考种类的阈值以外时,利用其他组织中的光谱测量,能够将数据点分配到新的(多个)种类。还能够定义不同种类之间的阈值。发现(转变为)恶性组织能够基于光谱值与判别正常和良性与恶性组织的分类阈值的比较。

[0055] 尽管已经在附图和前述说明内容中详细说明和描述了本发明,但是这种说明和描述应当被认为是说明性或范例性的,而不是限制性的。本发明不限于所公开的实施例。存在很多其他方法来建立用于个体患者中的正常、良性和恶性或其他组织种类不同的数据库。诸如主分量分析、线性判别分析、偏最小二乘法判别分析、支持向量机及其他的标准多元统计分析方法能够用于这些目的。此外,通过研究附图、说明书以及所附的权利要求书,实践本发明的本领域技术人员能够理解和做出对于所公开的实施例的其他变化。在权利要求书中,“包括”一词不排除其他元素或步骤,并且不定冠词“一”或“一个”不排除多个。有些手段记载在相互不同的从属权利要求中,这一事实并不表示不能用这些手段的组合来获益。权利要求书中的任何参考符号不应当被解释为限制范围。

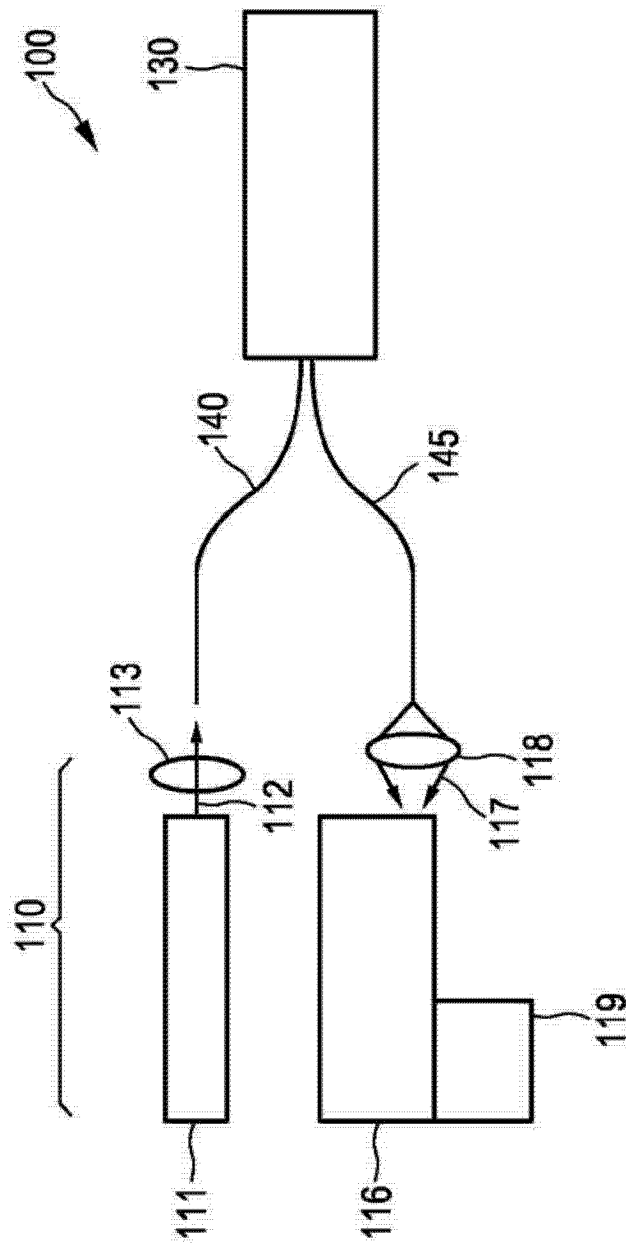


图 1

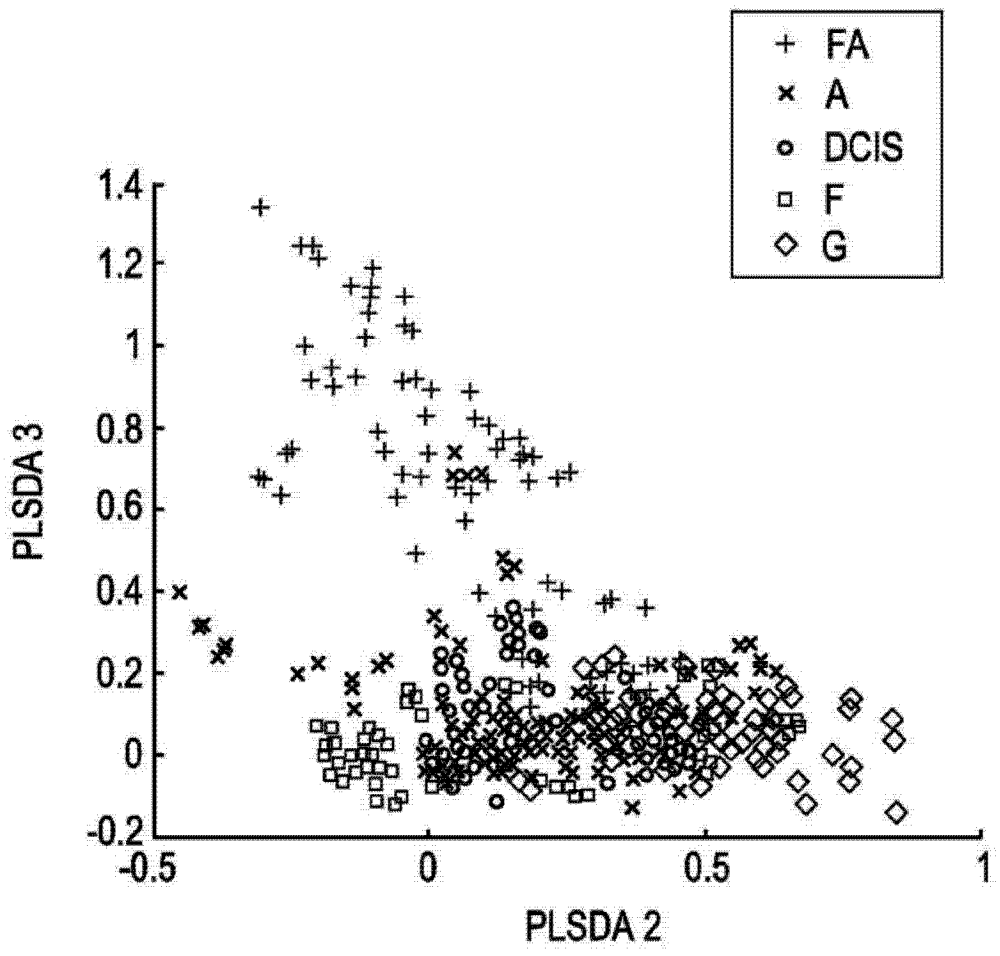


图 2

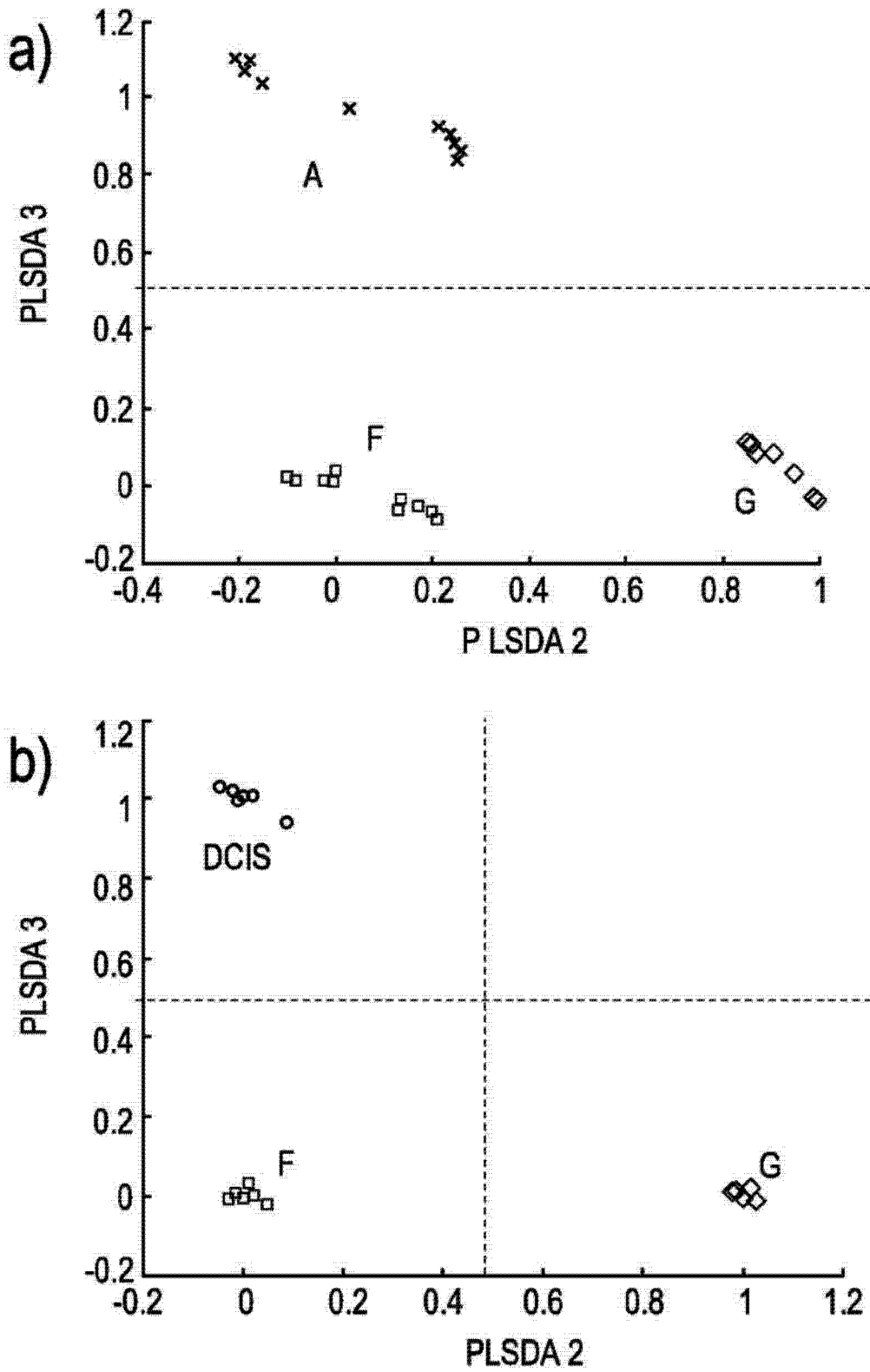


图 3

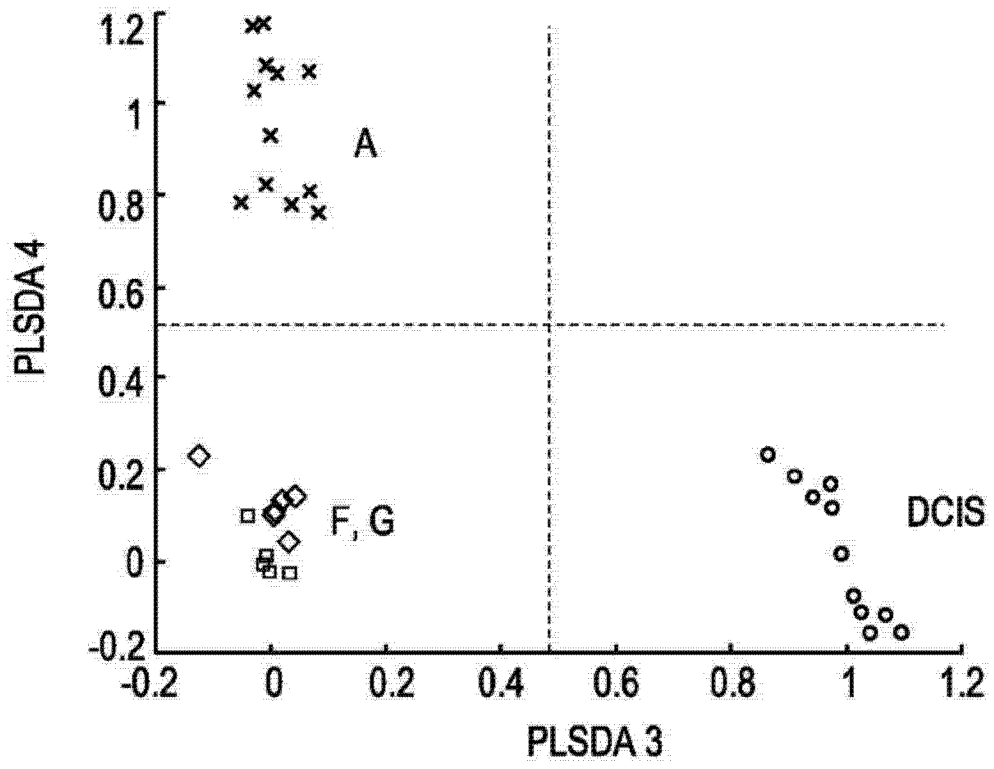


图 4

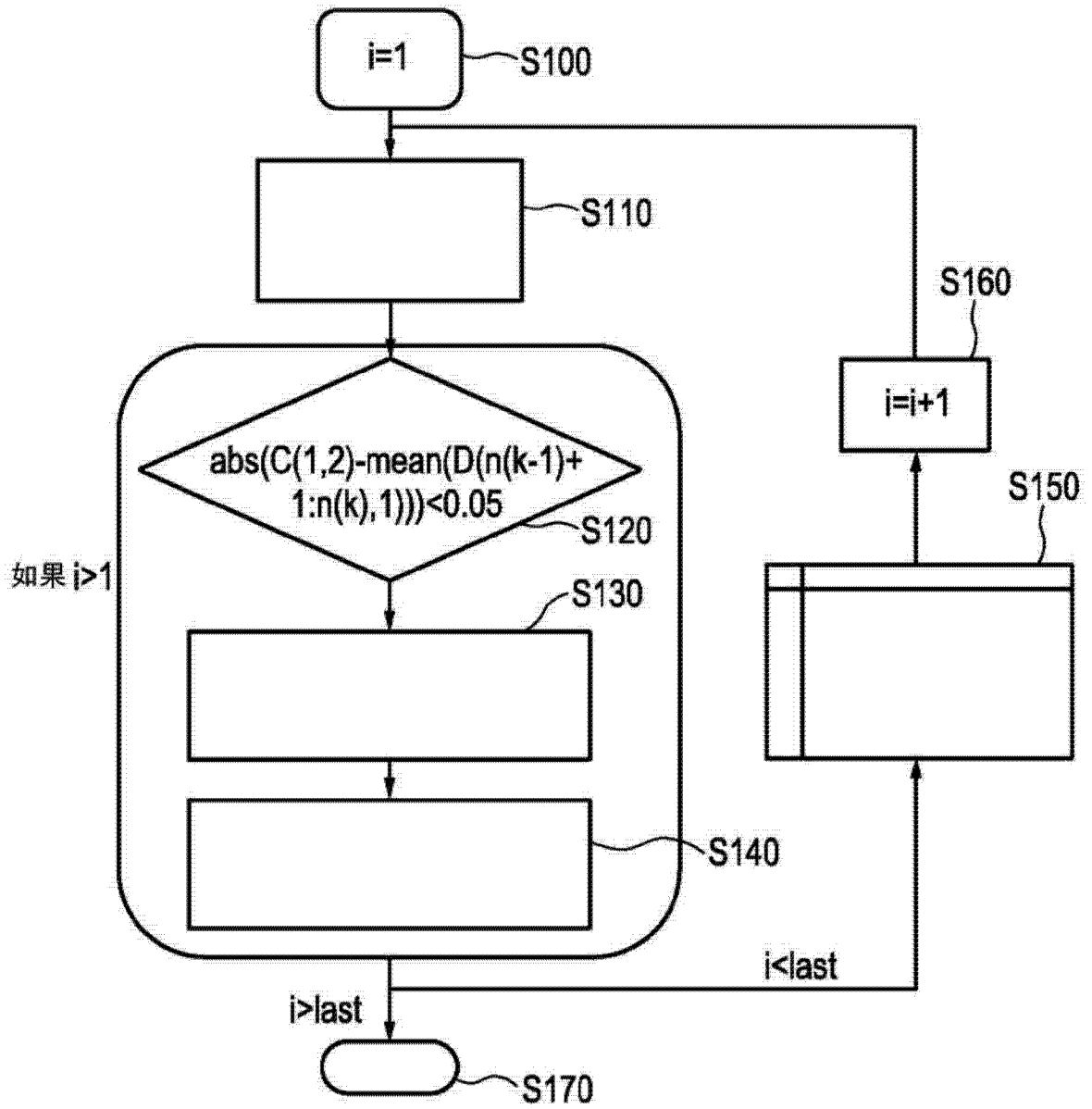


图 5

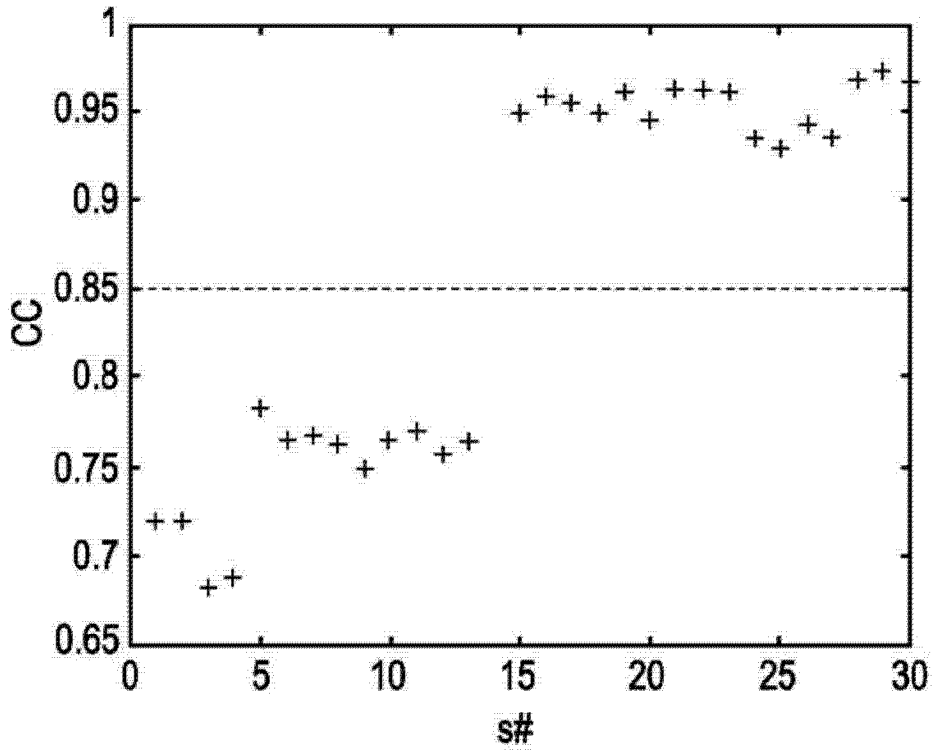


图 6

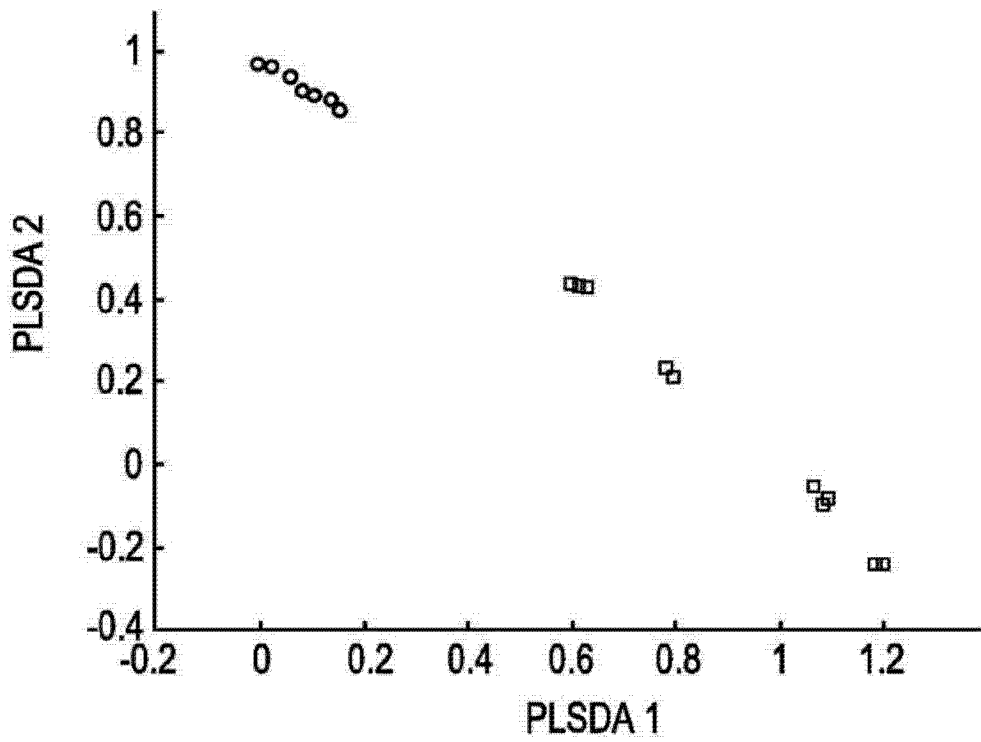


图 7

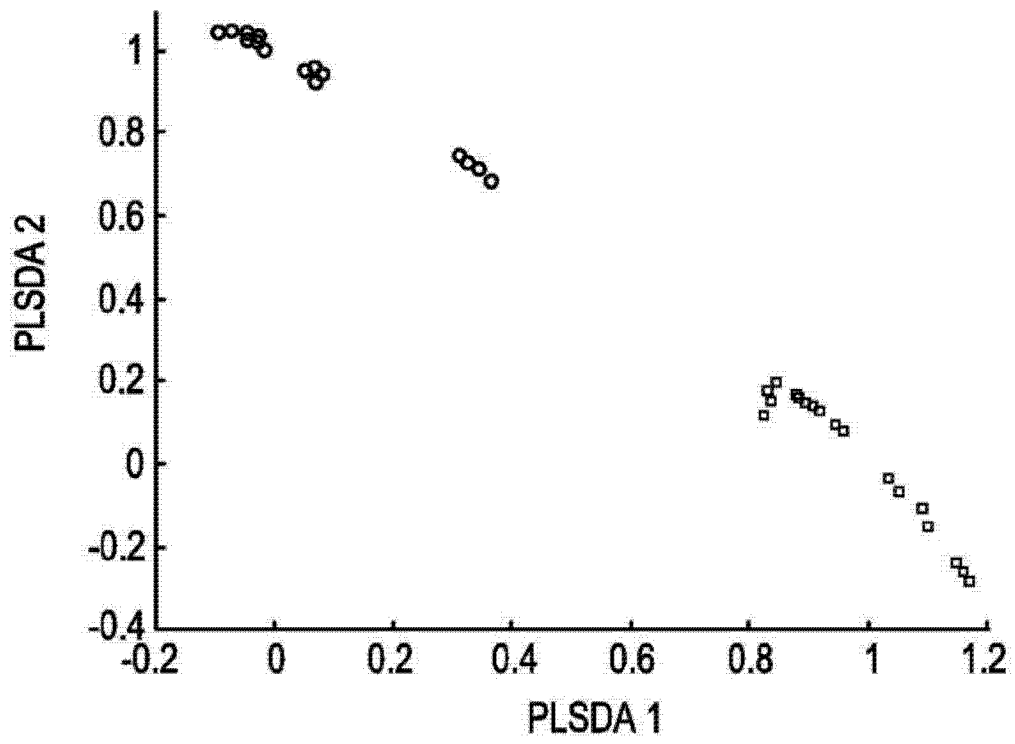


图 8

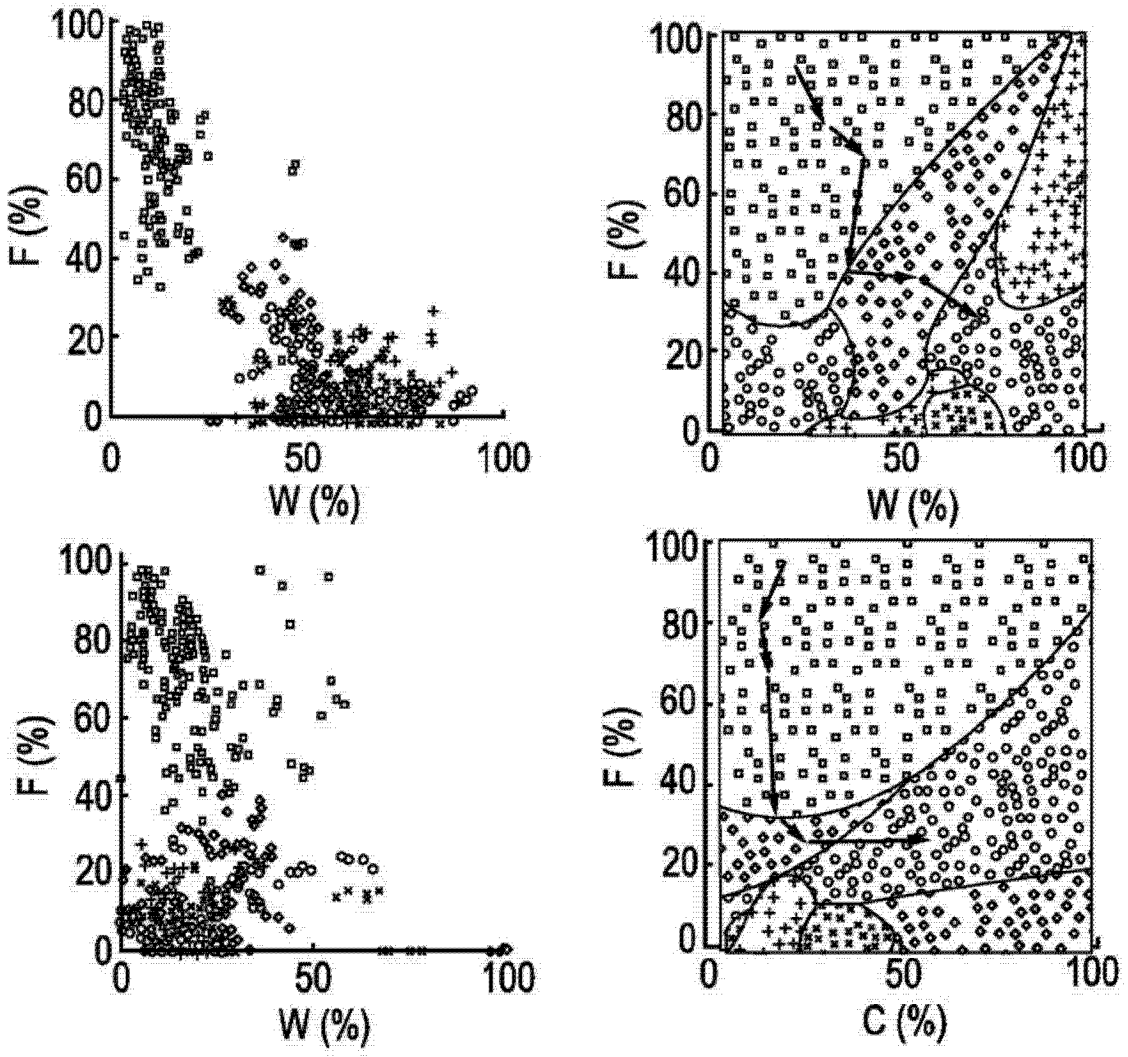


图 9

专利名称(译)	具有个性化阈值的肿瘤组织分类		
公开(公告)号	<a href="#">CN103476321A</a>	公开(公告)日	2013-12-25
申请号	CN201280018943.6	申请日	2012-04-10
[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)	皇家飞利浦有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦有限公司		
[标]发明人	GW吕卡森 BHW亨德里克斯 R纳沙贝		
发明人	G·W·吕卡森 B·H·W·亨德里克斯 R·纳沙贝		
IPC分类号	A61B1/00 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/0075 A61B5/0084 A61B5/0091 G01N21/64 G01N2021/6421 A61B1/00 A61B5/0071 A61B5/4887 A61B5/6848 A61B5/6852		
代理人(译)	李光颖 王英		
优先权	2011162815 2011-04-18 EP 61/557017 2011-11-08 US		
其他公开文献	CN103476321B		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明涉及基于光学光谱测量从单个患者中的正常和良性组织中判别恶性组织。从在正常组织中的光谱测量开始，获得针对正常种类的参考值。当谱特性落在定义参考种类的阈值以外时，利用其他组织中的光谱测量结果，能够将数据点分配到新的（多个）种类中。还能够定义不同种类之间的阈值。发现（转变为）恶性组织基于将光谱值与判别正常和良性与恶性组织的分类阈值的比较。因此，正常光谱测量的基础适用于个体患者特性。与所有患者数据库的参考相比，从该参考判别正常加上良性以及恶性更有效。

