



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103476321 B

(45)授权公告日 2017.02.08

(21)申请号 201280018943.6

(22)申请日 2012.04.10

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103476321 A

(43)申请公布日 2013.12.25

(30)优先权数据
11162815.2 2011.04.18 EP
61/557,017 2011.11.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.10.17

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2012/051742 2012.04.10

(87)PCT国际申请的公布数据
W02012/143816 EN 2012.10.26

(73)专利权人 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

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

代理人 李光颖 王英

(51)Int.Cl.
A61B 1/00(2006.01)
A61B 5/00(2006.01)

(56)对比文件
US 2006/0173352 A1,2006.08.03,
US 2006/0173352 A1,2006.08.03,
US 2004/0024321 A1,2004.02.05,
US 2009/0317856 A1,2009.12.24,
US 2010/0280762 A1,2010.11.04,
WO 2007/014212 A1,2007.02.01,
US 2008/0221457 A1,2008.09.11,

审查员 涂燕君

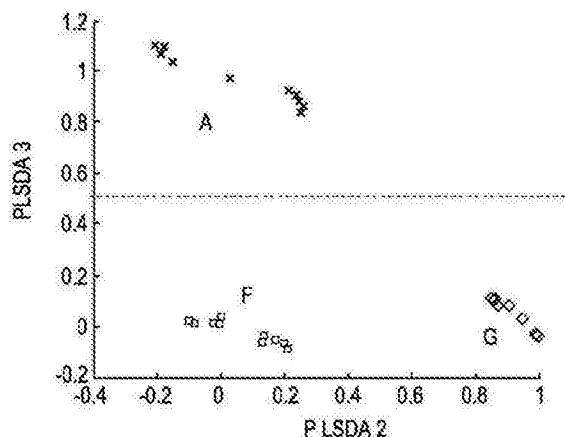
权利要求书1页 说明书8页 附图8页

(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(130),其被布置为在个体患者的第一类型的组织中的一个或多个位置上获得光测量结果;以及

-控制台(110),其被布置为在光谱上分析所述光测量结果并且在多变量统计分析的得分图线中定义数据点,以基于从所述光测量结果的拟合得出的预定的谱特性来形成第一组织类型种类,其中,所述控制台(110)被布置通过使用从所述个体患者的参考组织的先前测量结果获得的所述参考组织的谱特性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(130)还被布置为在所述个体患者的所述第一类型的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(110)还被布置为测试所述其他光测量结果的预定谱特性是否落在所述得分图线的所述第一阈值以外,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,或包括正常和病变组织。

5. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述不同组织类型包括正常和肿瘤组织。

6. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述不同组织类型包括正常组织、良性和恶性组织。

7. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述光学探针(130)包括针、导管或内窥镜。

8. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述控制台(110)被布置为从所述得分图线的数据点的图线形状中识别所述第二组织类型种类的数据点。

9. 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。

10. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述控制台(110)被布置为定义第三组织类型种类,并且使用由在所述得分图线中的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。

11. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述控制台(110)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。

12. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述控制台(110)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测量结果。

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。

[0007] 美国专利文献2006/0173352 A1公开了一种用于检测哺乳动物的组织中的病变前

转变(pre-disease transformations)的方法,所述方法包括利用具有覆盖预选定的谱范围的波长的光照射选定的组织的体积、检测通过选定的组织的所述体积传播或从选定的组织的所述体积反射的光以及获得所检测的光的谱。之后,由一个或多个基本谱分量表示所检测的光的谱。每个基本谱分量的相关联的标量系数都与所选定的组织的预选定的性能有关,已知所述所选定的组织的预选定的性能指示组织对于预选定疾病的易感性,以获得哺乳动物发展预选定疾病的易感性。使用高密度测量(HDM)建立了用于主分量分析预测的统计学意义,这是因为相比增强的低密度测量(LDM),优选高密度测量(HDM),二者的敏感性和特异性都很相似。

[0008] 此外,美国专利文献2009/0317856 A1公开了多模式光学光谱系统和方法,其中产生光谱事件以从生物组织中获得光谱响应数据,并将所述响应数据与被配置为使测量的响应数据与组织最可能的属性相关的预设标准进行比较,从而基于那些属性便于组织的分类,在必要时用于随后的活检或补救措施。组织分类算法被开发为采用反射和荧光光谱,用于区分人类胰 腺癌与胰腺炎组织。线性判别分析用于基于全部四个主分量值或四个主分量值的子集的拟合系数值,将测试数据分类为腺癌或非腺癌。

[0009] 此外,美国专利文献2007/0167836 A1公开了一种用于多模式光谱学的系统,其中,拉曼光谱与荧光、反射和备选的光散射光谱进行组合。针对易损斑块的诊断的算法包含来自如泡沫细胞的新陈代谢活跃、潜在的散射体以及如坏死核心的非新陈代谢活跃的成分的贡献。从内源荧光标记、漫反射光谱和拉曼光谱获得的主要的光谱参数基于阈值被分类为是/否结果。

[0010] 进一步地,美国专利文献2008/0221455 A1公开了用于表征如血管壁的体内组织的方法和装置,以确定该组织是健康还是病变的。显示结果具有或不具有阈值。对于所有患者来说,由于患者间差异,单个阈值并不是最佳的。换言之,一个患者中的反射辐射并不意味着另一患者也是相同的情况。直接显示数据允许操作者在考虑了个体患者之后决定患者特异性的阈值。

[0011] 此外,美国专利文献2009/0002702 A1公开了一种系统,用于提供测试肾脏样本的肾脏疾病状态的诊断。提供包括多个参考拉曼数据集的数据库,其中,每个参考拉曼数据集都具有相关联的已知肾脏样本以及相关联的已知肾脏疾病状态。利用基本上单色的光辐射测试肾脏样本,以生成导致测试拉曼数据集的散射光子。使用化学计量技术将测试拉曼数据集与多个参考拉曼数据集进行比较。基于所述比较,提供测试肾脏样本的肾脏疾病状态的诊断,并且所述数据集被分类为预定的情况。

[0012] 最后,美国专利文献2008/0221457 A1公开了用于对拉曼光谱和背景荧光谱的组织使用特征进行分类的方法和装置。可以在近红外波长中采集所述谱。参考谱的主分量分析和线性判别分析可以用于获得分类功能,所述分类功能接受用于测试组织的拉曼和背景荧光谱的特征,并且产生关于测试组织异常的可能性的指示。所述方法和装置可以应用于筛选皮肤癌或其他疾病。区别以及两个黑色素拉曼带的峰值位置与带宽之间的差异可以被包含作为特征,并用于非浸润性的黑色素瘤的检测。

发明内容

[0013] 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。

[0014] 该目的通过如权利要求1中所述的系统来实现。

[0015] 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。

[0016] 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、 β -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。

[0017] 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。

[0018] 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。

[0019] 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。

[0020] 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。

[0021] 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。

[0022] 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。

[0023] 其他有利的实施例在下文中进行定义。

附图说明

[0024] 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。

[0025] 在附图中:

[0026] 图1示出了根据各种实施例的医疗设备的示意性方框图;

[0027] 图2示出了具有患者间差异的PLS-DA预测的得分图线;

[0028] 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;

[0029] 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;

[0030] 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;

[0031] 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;

[0032] 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;

[0033] 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;

[0034] 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

[0035] 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* and 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。

[0036] 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 \AA Steven E. J. Bell \AA ; Claus Borggaard \AA Anna M. Fearon \AA ; Bruce W. Moss; Lipids 杂志(2007年)第42卷, 第679-685页。

[0037] 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。

[0038] 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。

[0039] 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。

[0040] 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。

[0041] 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。

[0042] 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。

[0043] 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。

[0044] 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 $3 > 0.5$ 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。

[0045] 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3a中的腺癌或图3b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。

[0046] 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。

[0047] 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。

[0048] 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。

[0049] 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 $spec(i)$ 。只要运行参数 i 大于1且小于最大值(即, $i > 1$ 且 $i < I_{ast}$),则在步骤S120中,测量的谱 $spec(i)$ 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 $spec(i)$ 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 $spec(i)$ 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($i > I_{ast}$)时,该过程在步骤S170结束。

[0050] 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。

[0051] 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。

[0052] 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,相同的阈值设置也在正常和良性(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PLSDA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PLSDA得分 $2 > 0.5$ 也是这种情况。

[0053] 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。

[0054] 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。

[0055] 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。

[0056] 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组织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。

[0057] 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%。

[0058] 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。

[0059] 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。

[0060] 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。

[0061] 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的不同数据库。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。

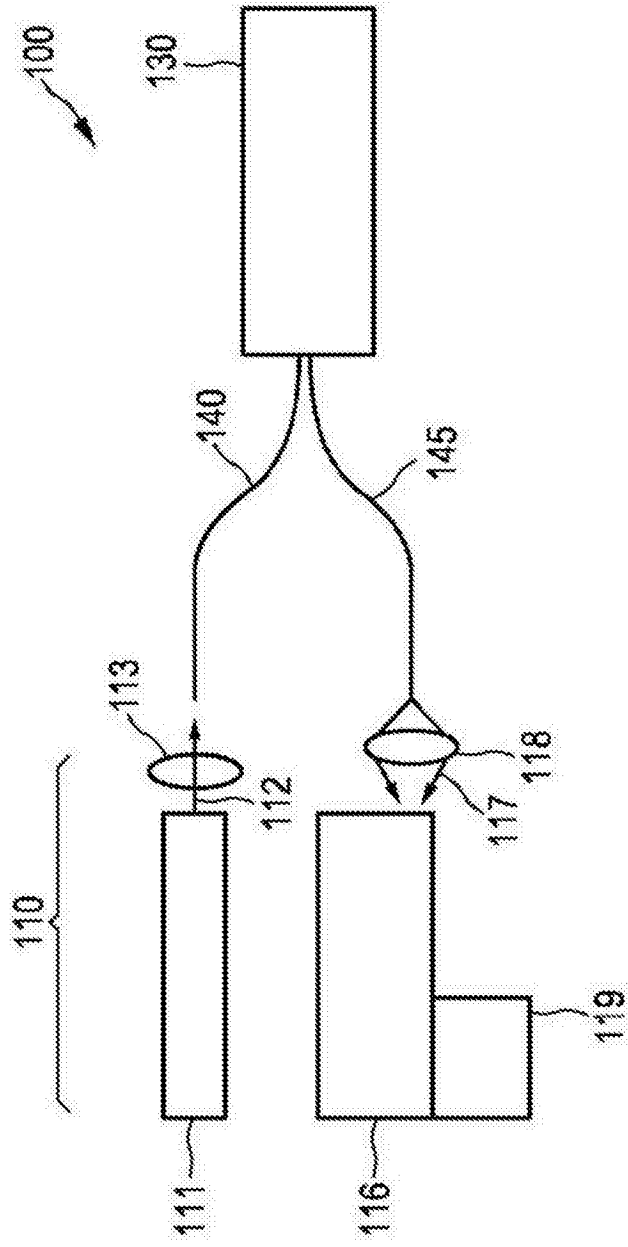


图1

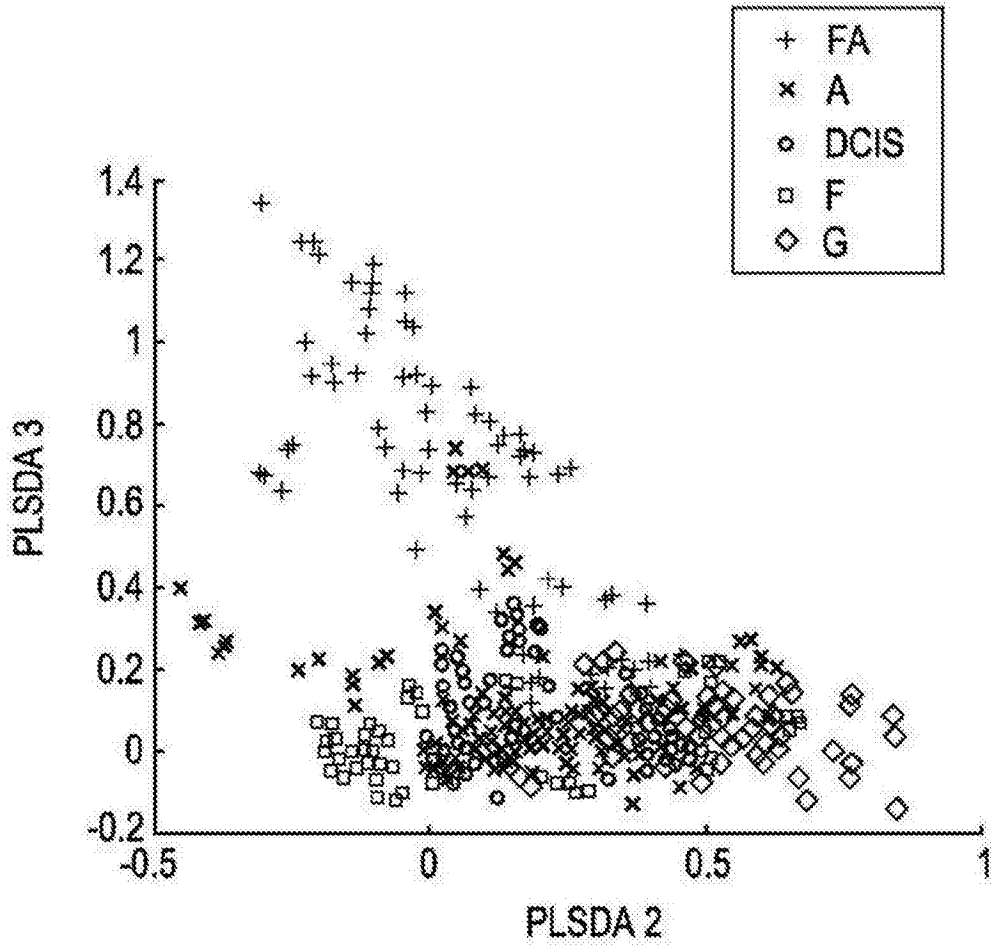


图2

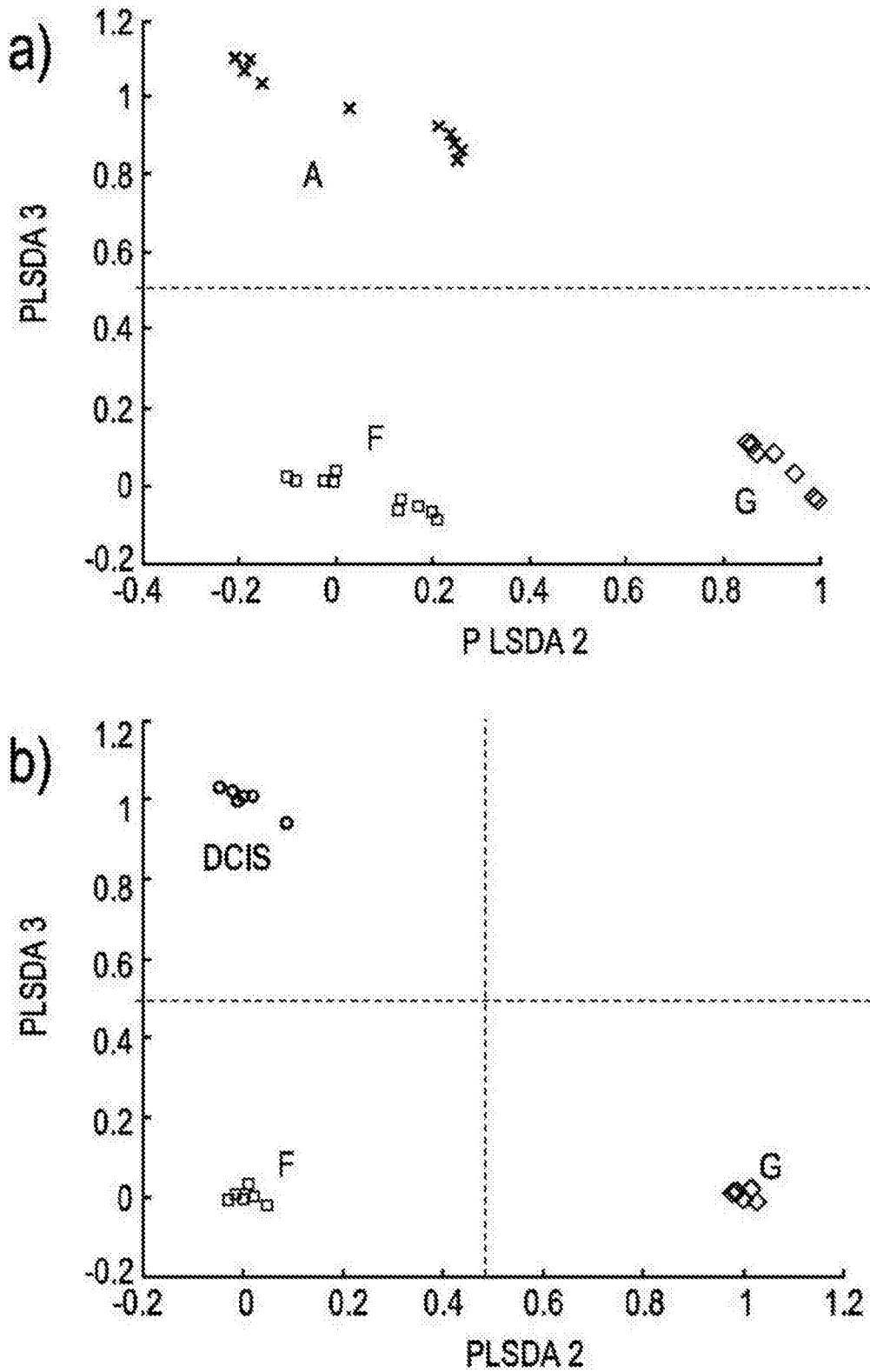


图3

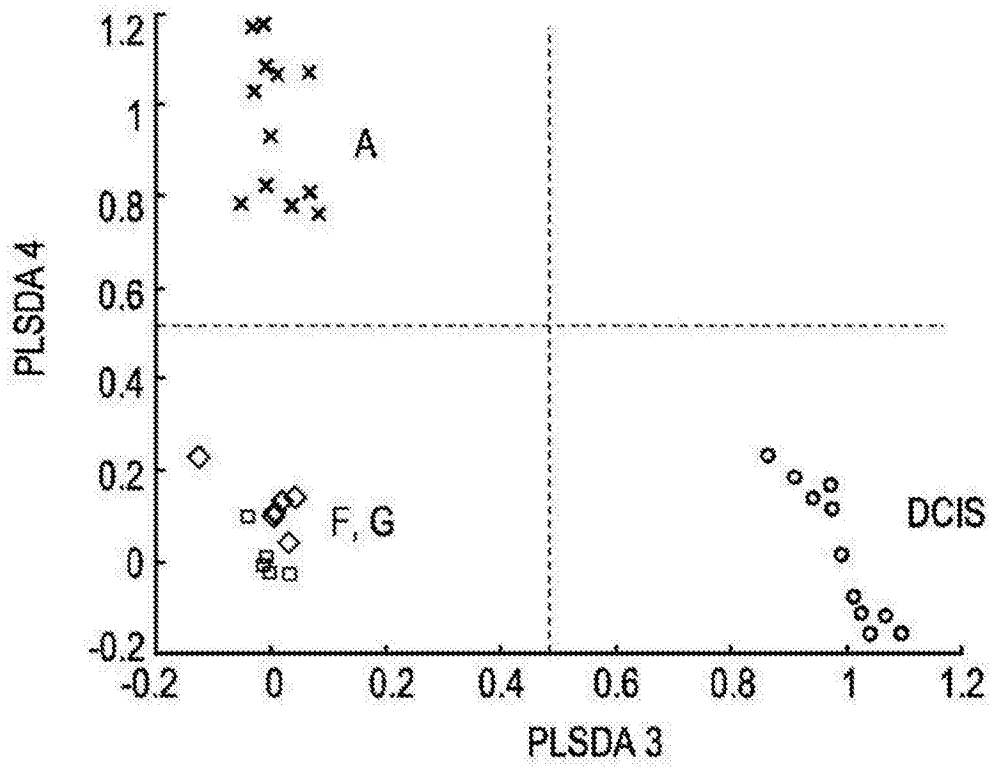


图4

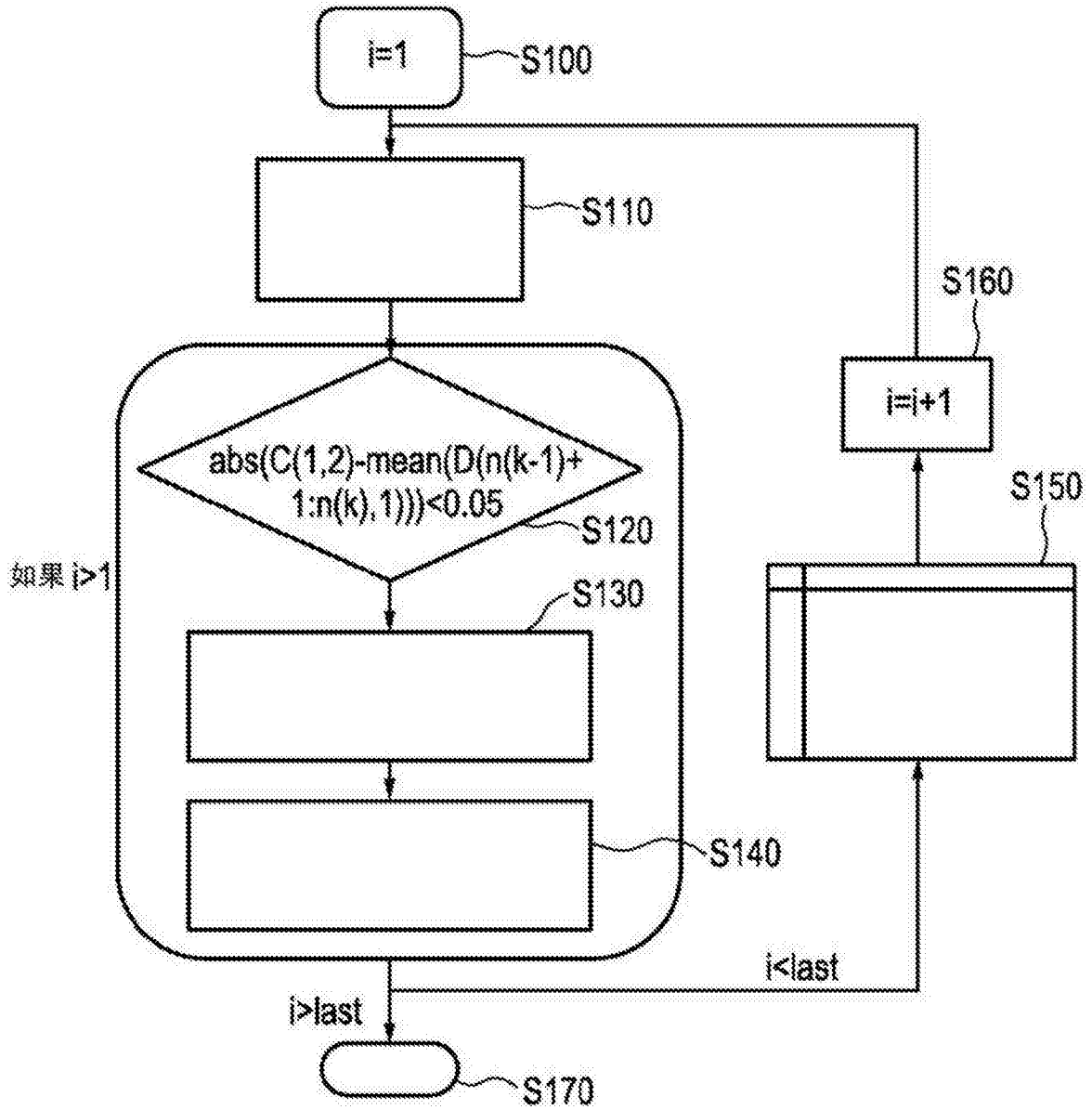


图5

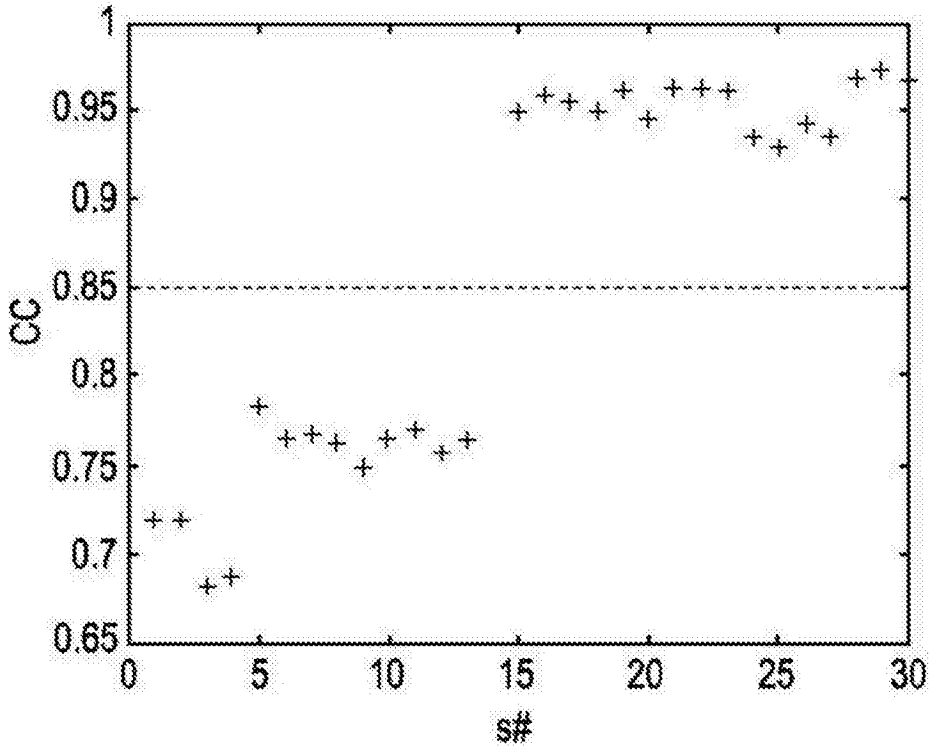


图6

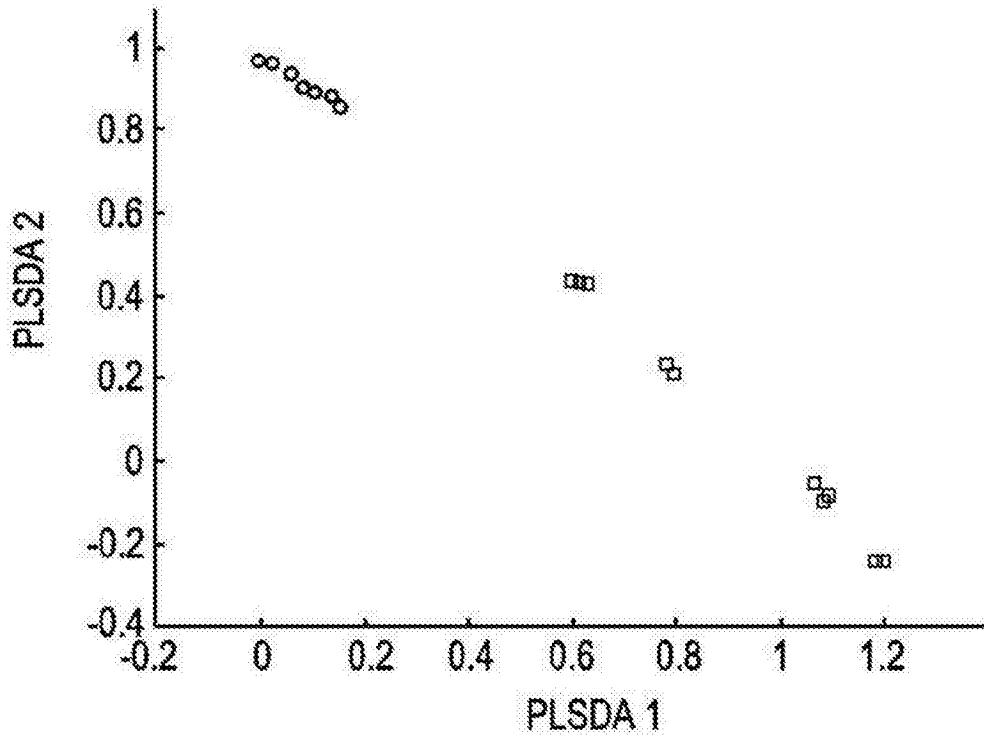


图7

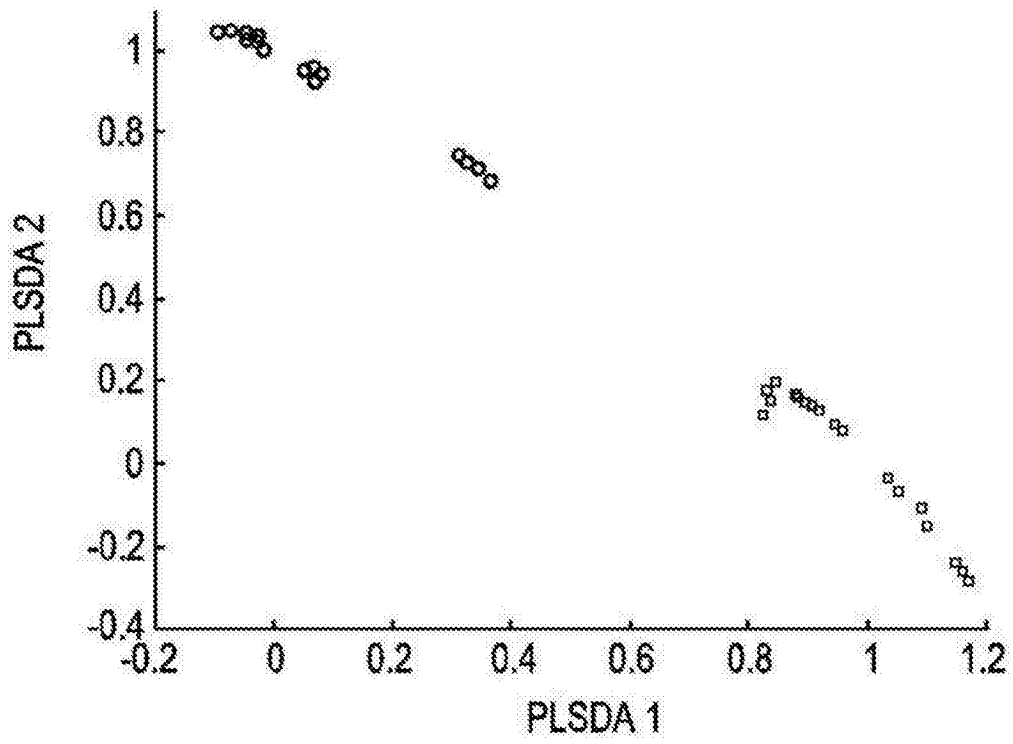


图8

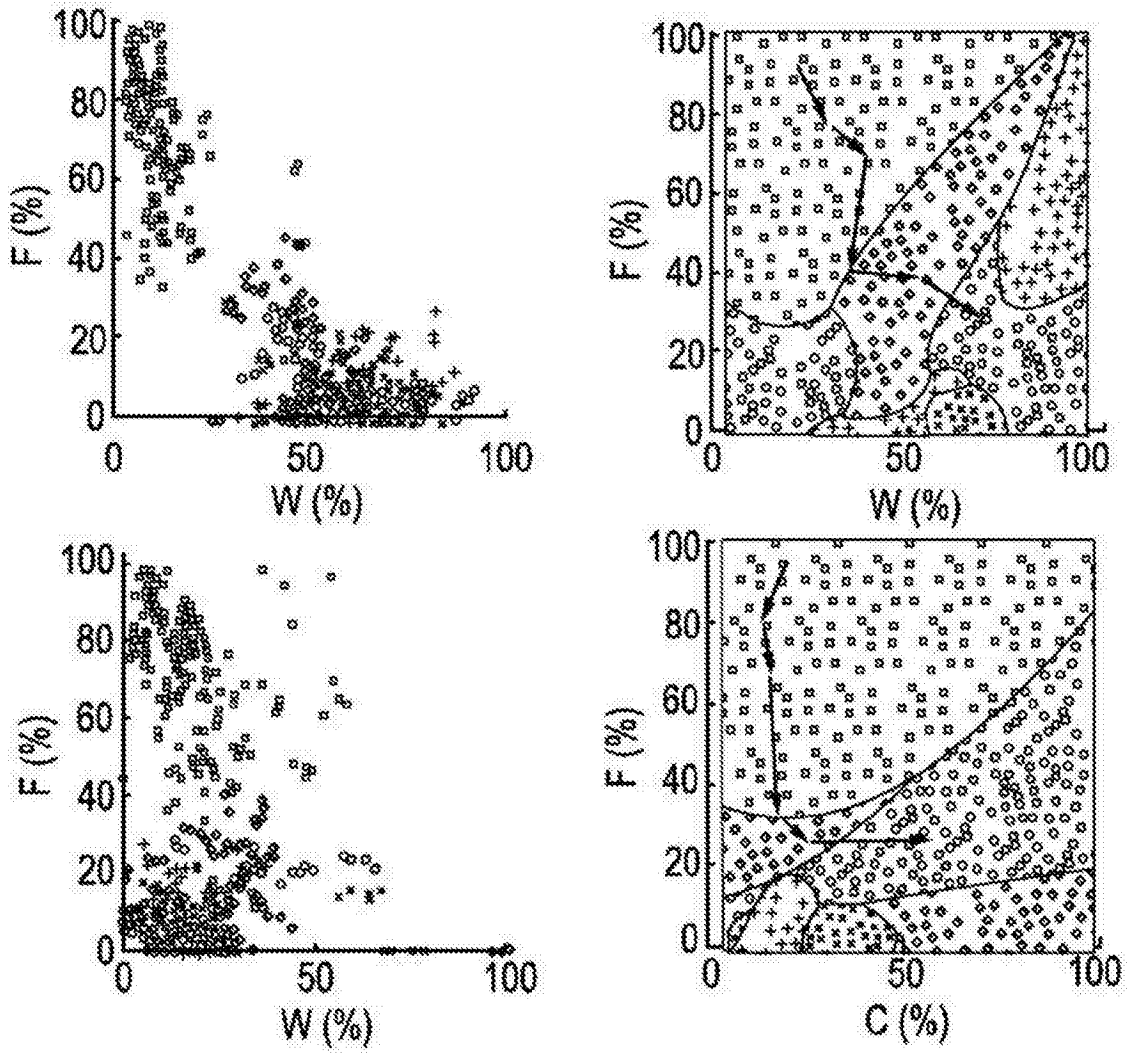


图9

专利名称(译)	具有个性化阈值的肿瘤组织分类		
公开(公告)号	CN103476321B	公开(公告)日	2017-02-08
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	CN103476321A		
外部链接	Espacenet SIPO		

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。

