(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 102083366 A
(43)申请公布日 2011.06.01

(21)申请号 200980107936.1

(22)申请日 2009.02.27

(30)优先权数据
61/032,825 2008.02.29 US

(85)PCT申请进入国家阶段日
2010.08.30

(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2009/035532 2009.02.27

(87)PCT申请的公布数据
WO2010/082944 EN 2010.07.22

(71)申请人 密歇根大学董事
地址 美国密歇根州

(72)发明人 B·D·罗斯 A·瑞汉姆塔拉
T·切尼弗特 C·R·迈耶
C·J·加尔万

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 李波 刘健

(51)Int.Cl.
A61B 5/055(2006.01)
A61B 6/00(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图 9 页

(54)发明名称

用于组织内成像变化的系统和方法

(57)摘要

本发明提供用于监测组织区域的系统和方法。特别是,本发明提供用于监测组织区域内随时间变化的系统和方法。在一些实例中,本发明的系统和方法被用于评估组织区域的特定疗效。在一些实例中,本发明的系统和方法提供一种用于监测和分析组织区域内随时间变化的参数反应图方法以监测和监测疾病或组织健康以及用于监测治疗介入的影响。

CN 102083366 A

1. 一种用于监测组织区域内变化的方法，包括：

a) 通过成像设备获取的对组织区域的第一组参数化测量数据；

b) 通过所述成像设备获取的对所述组织区域的一组或多组后继参数化测量数据；

c) 采用参数反应图算法处理所述参数化测量数据组从而产生对于所述组织区域的参数反应图，其中所述参数反应图特性化空间对齐的组织区域为具有变化的参数化测量属性或无变化的参数化测量属性；和

e) 基于所述参数反应图监测所述组织区域内的变化。

2. 权利要求 1 所述的方法，其中所述组织内的变化是由获得的所述第一组数据和一组或多组后继数据之间向主体提供医学介入引起的。

3. 权利要求 2 所述的方法，其中所述医学介入包括从组中选择的治疗，所述组包括化疗、放疗、靶向治疗、冷冻治疗、热疗、质子束治疗、消融治疗、凝固治疗、超声波治疗、抗血管治疗，以及抗血管生成治疗。

4. 权利要求 1 所述的方法，其中所述参数化测量数据包括绝对和 / 或相对血容积数据。

5. 权利要求 1 所述的方法，其中所述参数化测量数据包括从包含 K^{Trans}、AUC 和渗漏空间的组选择的血管渗透数据的测量。

6. 权利要求 1 所述的方法，其中所述参数化测量数据从包括血管外渗漏空间数据、血流数据、平均通过时间数据，以及峰值时间数据。

7. 权利要求 1 所述的方法，其中所述组织区域从组中选择，所述组包括恶性肿瘤、良性肿瘤、非正常生长、发炎区域、癌变区域、感染区域、患病区域、器官排斥，以及从组中选择的一个或多个器官，所述组包括肺、前列腺、胸、结肠、直肠、膀胱、卵巢、皮肤、肝脏、脊椎、骨、胰腺、子宫颈、淋巴、甲状腺、肾上腺、唾液腺、皮脂腺、睾丸、胸腺、阴茎、子宫、气管、心脏，和脾脏。

8. 权利要求 1 所述的方法，其中所述参数反应图显示参数化测量属性的变化为渐变变化。

9. 权利要求 8 所述的方法，其中所述渐变变化是颜色的变化。

10. 权利要求 1 所述的方法，其中所述组织区域在活人体内。

11. 权利要求 1 所述的方法，其中采用所述参数反应图算法的所述操作在所述获取后继参数化测量数据组之后自动进行。

12. 一种用于优化治疗介入的方法，包括：

a) 选择一种以个体内组织区域作为指定标靶的治疗；

b) 通过成像设备对于所述组织区域获取第一组参数化测量数据；

c) 对所述个体实施所述治疗；

d) 对于所述组织区域通过成像设备获取一个或多个后继参数化测量数据组；

e) 采用参数反应图算法处理所述参数化测量数据从而产生对于所述组织区域的参数反应图，其中所述参数反应图表征所述组织区域为具有变化的或无变化的参数化测量属性；和

f) 基于所述参数反应图，选择可持续适用于个体的医学介入。

13. 权利要求 12 所述的方法，其中所述选择一种能持续的治疗介入包括终止所述所选的治疗。

14. 权利要求 12 所述的方法，其中所述参数化测量数据包括绝对的和 / 或相对的脑血容积数据。

15. 权利要求 12 所述的方法，其中所述参数化测量数据包括血管渗透数据。

16. 权利要求 12 所述的方法，其中所述参数化测量数据包括血管外渗漏空间数据。

17. 一种设备包括一种设置为处理参数化测量数据组的处理器，利用所述参数反应图算法产生权利要求 1 所述的参数反应图。

18. 权利要求 17 所述的设备，包括含有所述参数反应图算法的软件。

19. 一种包括权利要求 17 所述设备的系统。

20. 权利要求 19 所述的设备，还包括所述成像设备。

用于组织内成像变化的系统和方法

[0001] 相关参考：本申请要求了申请日为 2008 年 2 月 29，申请号为 61/032,825 的美国临时专利申请的优先权，在此将其完全纳入参考范围。

[0002] 关于联邦赞助研究或发展的声明本发明根据国家卫生研究院的授权，授权号为 CA085878、CA083099、CA093990 和 CA087634，在政府支持下完成。政府拥有本发明一定的权利。

技术领域

[0003] 本发明提供用于监测组织区域的系统和方法。具体的，本发明提供用于检测组织区域中一段时间内的变化的系统和方法。在一些实例中，本发明的系统和方法被用于评估组织区域的特定治疗效果。在一些实例中，本发明的系统和方法提供一种参数化反应图方法，用于检测和分析组织区域一段时间内的变化，以确定和监测疾病或组织的健康程度，以及监测介入性治疗的影响。

背景技术

[0004] 癌症是一类疾病或紊乱，其特征是细胞不受控分裂且具有扩散的能力，要么是通过侵入的方式直接生长进入邻近组织，要么通过转移 (metastasis)（癌细胞能通过血流或淋巴系统传输）移植到远处。癌症可以影响任何年龄段的人们，但风险有随年龄而增长的趋势。在发达国家，癌症是导致死亡的一种主要原因。

[0005] 癌症有很多种。症状的严重程度取决于恶性肿瘤的位置和特征以及是否存在转移。最终的诊断通常需要病理学家进行组织检查。这种组织通过活组织检查或外科手术获得。大多数癌症都可治疗，部分可治愈，视特定种类、位置和阶段而定。一旦得到诊断，一般会采用外科手术、化疗和放疗相结合治疗癌症。随着研究的发展，针对癌症病理种类的治疗越来越专门化。已存在以特定癌症为标靶，用于数种癌症的药物。如果不治疗，癌症可最终将将引起疾病和死亡，尽管不是所有情况下都这样。

[0006] 癌症能通过外科手术、化疗、放疗、免疫疗法、单克隆抗体治疗或其它方法进行治疗。治疗方法的选择由肿瘤的位置和等级以及疾病的阶段，以及病人的一般情况（表现状态）而定。众多实验性的癌症治疗方法也在开发之中。

[0007] 完全移除癌症而对人体的其他部分不造成伤害是治疗的目标。有些时候这个目标能通过外科手术实现，但癌症侵犯邻近组织或通过微量转移扩散至远处的特性经常限制了手术的有效性。化疗的效果经常受限于其对体内其它组织的毒性。放疗也会对正常组织造成伤害。

[0008] 当前治疗各种癌症的方法的一个问题是无法确定特定类型治疗的工作情况。例如，化疗 (neoadjuvant chemotherapy) 在乳腺癌的治疗过程中对病人具有显著的益处 (PR+CR 率＞ 70％)（参见，例如，Early Breast Cancer Trialists'Collaborative Group：Polychemotherapy for early breast cancer：An overview of the randomized trials. Lancet 352,930-942,1998)，并且能被用于增加适合乳房保留手术病人的数量。化疗具有

能观察化疗反应、以及在化疗实施前后能进行癌症的生物学评估的优点。

[0009] 在这个新药和更多对抗癌症的靶向药物快速发展的时期，观察个体肿瘤反应的能力越来越重要。实际上这种能力决定了哪种新药将对病人有益。然而，临床益处是一个可能需要数年才能确实的终点，因此临床益处的替代性结论经常被用于新物的评估。因为与无病存活率 (disease free survival) 正相关，对化疗的病理完全反应 (pathologic complete response) 已经广泛地被用作乳腺癌治疗的替代结论。病理完全反应在治疗开始后大约 3-6 个月可被用于评估，但是如果在更早的时间点进行评估，将可更好的作为临床益处的替代结论。

[0010] 因此，用于特定治疗的有效性评估的改进技术是必要的。另外，用于在治疗过程中评估特定治疗的有效性的改进技术也是必要的，这将提供个体化治疗。这能使患者避免无效治疗中的全身性毒性 (systemic toxicity)，减少用于健康卫生系统的花费。所以，进一步的，用于评估候选疗法的改进技术也是必要的。

发明内容

[0011] 本发明提供用于监测组织区域的系统和方法。具体的，本发明提供用于检测组织区域中一段时间内的变化的系统和方法。在一些实例中，本发明的系统和方法被用于评估组织区域的特定治疗效果。在一些实例中，本发明的系统和方法提供一种参数化反应图方法，用于检测和分析组织区域一段时间内的变化，以确定和监测疾病或组织的健康程度，以及监测介入性治疗的影响。

[0012] 在一些实例中，本发明采用成像设备、控制软件、信号处理软件和显示元件以实现数据收集、数据处理以及根据在此所述的任何方法显示数据。该系统能够把元件设置在一个单独设备里或者在一个或多个地点包括多个不同的设备。当使用多个设备时，所用设备之间可以采用有线或无线通讯而使得数据流按照需要在设备间传送。在一些实例中，本发明还提供用户界面显示在此所述新颖性方法产生的数据。例如，在一些实例中，采用多色组织代表表示组织在时间上的变化。这些变化也可以用其它方式表现。在一些实例中，用户界面显示在计算机显示器上、视频监测器、手持设备，或其他需要的显示设备。

[0013] 在一些实例中，本发明提供的系统和方法采用参数反应图方法 (PRM) 对随着医学介入（例如，药物）治疗而产生的组织血液动力变化的定性和 / 或定量分析。在本发明实例的发展过程中所实施的实验，显示这些方法在介入的开始的早期时间点就出人意料的具有提供有意义信息的能力。例如，所述 PRM 方法应用于具有 III/IV 级神经胶质瘤 (glioma) 的患者时。相对脑血容积 (rCBV) 图在治疗前以及治疗后 1 周和 3 周获得。标准方法是，将平均 rCBV 与肿瘤的百分比变化 (% rCBV) 和 PRM_{rCBV} 进行比较，基于总体存活率，用于预测病人有效性结果的分类 (stratification)。发现 PRM_{rCBV} 可预测患者治疗开始后 1 周和 3 周后的反应，而 % rCBV 不能。所以，PRM 成像生物标记能提供分析灌注 (perfusion) 数据的方法，该方法具有比现有方法更佳的预测值。

[0014] 在一些实例中，本发明提供用于评估组织区域治疗效果的方法。这些方法不限于申请所述的具体方式。在一些实例中，这些方法包括采用 MRI 设备或其它成像设备获得对于组织区域的第一组参数化测量数据、对组织区域实施的治疗、采用 MRI 设备或其它成像设备获得对于组织区域的一组或多组参数化测量数据、通过参数反应图算法处理参数化测

量数据组从而生成用于组织区域的参数反应图、其中参数反应图对于空间对齐的组织区域进行表征使其具有改变参数测量的属性或不改变参数测量的属性，以及基于参数化测量属性的评估实施疗效。这些方法不限于治疗的具体形式。治疗方法的例子包括，但不限于化疗、放疗、靶向疗法、冷冻疗法、热疗、质子束疗法、消融疗法、凝固疗法、超声波疗法、抗血管疗法以及抗血管生成疗法。

[0015] 在某些实例中，对于个体，本发明提供对于个体确定肿瘤负荷（tumor burden）的方法，包括通过 MRI 设备或其它成像设备获得大的 / 整个人体区域的第一组参数化测量数据，通过 MRI 设备或其它成像设备获得大的 / 整体区域的一组或多组参数化测量数据，利用参数反应图算法处理第一组和随后的一组或多组参数化测量数据，获得大的 / 整体区域的参数反应图，其中的参数反应图反应了个体内的多个肿瘤，其中的参数反应图表征多个肿瘤是否具有变化的 / 无变化的参数化测量属性；并且确定大的 / 整体区域内肿瘤负荷的变化。

[0016] 在某些实例中，本发明提供的方法用于治疗诊断为癌症或确定需要治疗的个体，包括确定用于个体内目标组织区域的治疗方案，该组织区域含有肿瘤，通过 MRI 设备或其它成像设备获得组织区域第一组参数化测量数据，对个体的进行治疗，通过 MRI 设备或其它成像设备获得组织区域的随后的一组或多组参数化测量数据，利用参数反应图算法处理参数化测量数据从而产生对于组织区域的参数反应图，其中的参数反应图表征多个肿瘤是否具有变化的 / 无变化的参数化测量属性，并且能够评估实施疗效。在一些实例中，所述方法包括调整治疗方案，如果参数反应图表明治疗没有效果，其中的调整包括终止或改变治疗，如果参数反应图表明治疗有效果，那么调整为继续治疗。

[0017] 在某些实例中，本发明提供用于跟踪未治疗组织区域短期内发展的方法，以确定组织区域内的状态变化，包括通过 MRI 设备或其它成像设备获得组织区域的第一组参数化测量数据，通过 MRI 设备或其它成像设备在获得第一组参数化测量数据后获取组织区域的一组或多组参数化测量数据，利用参数反应图算法处理参数化测量数据从而得到组织区域的参数反应图，其中所述的参数反应图表征空间分布的组织区域是否具有变化的或无变化的参数化测量属性，并且能够基于参数化测量属性来评估未治疗组织区域的短期内的发展。在一些实例中，组织区域内的状态改变包括检测到复发、检测到损伤的形成、检测到组织区域增长模式的变化、检测到组织区域的组织学程度变化、检测到组织区域内肿瘤的扩散、检测到区域内肿瘤的存在。

[0018] 所述方法不限于特定的组织区域。在一些实例中，所述组织区域为整个身体。在一些实例中，所述组织区域是恶性肿瘤、良性肿瘤、非正常生长、发炎的区域、癌变区域、被感染区域、病灶、器官排斥，和 / 或一个或多个器官（例如，肺、前列腺、胸、结肠、直肠、膀胱、卵巢、皮肤、肝脏、脊椎、骨、胰腺、子宫颈、淋巴、甲状腺、肾上腺、唾液腺、皮脂腺、睾丸、胸腺、阴茎、子宫、气管、心脏、脾脏）。在一些实例中，组织区域在人体内。

[0019] 成像系统和方法不限于收集和分析特定类型的灌注参数。在一些实例中，系统和方法收集和分析灌注 MRI 参数。在一些实例中，所述灌注 MRI 参数包括，但不限于，绝对血容积（例如，绝对脑血容积）、相对血容积（例如，相对脑血容积（PRM_{rCBV}））、相对血流（例如，相对脑血流（PRM_{rCBF}））、血管渗透性（例如，AUC，渗漏空间，PRM_{K}^{trans}）、血管外渗漏空间（PRM_{Ve}）、平均通过时间数据，和峰值时间数据。在一些实例中，所述系统和方法收集和分析灌注 CT

参数。在一些实例中，所述系统和方法收集和分析灌注正电子发射断层成像 (PET) 参数。在一些实例中，所述系统和方法收集和分析灌注单个光子发射计算机断层成像 (SPECT) 参数。在一些实例中，所述参数化测量数据不是表观扩散系数 (ADC) 数据。

[0020] 在一些实例中，变化的参数化测量属性包括增加的参数化测量属性和减少的参数化测量属性。在一些实例中，增加的参数化测量属性用第一种颜色显示，减少的参数化测量属性用第二种颜色显示，而没有变化的参数化测量属性用第三种颜色显示。在一些实例中，增加的参数化测量属性用第一种图案显示，减少的参数化测量属性用第二种图案显示，而没有变化的参数化测量属性用第三种图案显示。在一些实例中，增加的参数化测量属性，减少的参数化测量属性，和没有变化的参数化测量属性通过渐变色显示（例如，全光谱色彩）（例如，灰阶的渐变）。

[0021] 在一些实例中，如果参数反应图表征组织区域为包含参数化测量属性增加的区域，那么该治疗被评估为有效果的，然而如果参数反应图表征组织区域为包含参数化测量属性没有变化的区域，那么该治疗被评估为无效的。在一些实例中，如果参数反应图表征组织区域为包含参数化测量属性减少的区域，那么该治疗被评估为有效果的，其中如果参数反应图表征组织区域为包含参数化测量属性没有变化的区域，那么该治疗被评估为无效的。在一些实例中，如果参数反应图表征组织区域为包含参数化测量属性增加和减少的区域，那么该治疗被评估为有效果的，其中如果参数反应图表征组织区域为包含参数化测量属性没有变化的区域，那么该治疗被评估为无效的。

[0022] 本发明所述的系统和方法提供用于分析患者样本的预测信息。该信息在短时间段（例如，小于一个月，14 天、10 天、8 天、7 天，……）内提供。这是一种与在先技术所不能实现的能力，给医师和研究者提供了重要的，用于确认和监测疾病和紊乱以及对抗这些疾病和紊乱的疗效的新选择。

附图说明

[0023] 图 1 显示功能参数图了的生成。肿瘤血管在治疗前和治疗后的示意图。颜色编码 (color-coding) 已被用于突出 PRM_{rCBV} 的血容积变化区域，其中红色代表因为血管数量或尺寸（边缘插入的红色）增加的导致的血容积增加的区域，；蓝色代表因为血管减少或收缩（边缘插入的蓝色）引起的血容积的减少；绿色代表血液没有变化的区域。

[0024] 图 2 显示了通过来自 PRM_{rCBV} 分型的 VD 显示具有多形性成胶质细胞瘤 (glioblastoma multiforme) 的患者为无反应者（生存时间＝ 2.9 个月）。(A)Gd- 增强 T_1- 加权 (Gd-enhanced T_1-weighted)MR 图像，(B) 用于 rCBVr 的具有色阶的 CBV 图和 (C) 肿瘤 rCBV 直方图，在放疗开始后的 0 周、1 周和 3 周。肿瘤的位置用黄色箭头指出。在放疗后 0 周、1 周和 3 周的 rCBV 平均值分别为 1.97、1.95 和 2.13。

[0025] 图 3 显示了来自与图 2 所示的同一无反应患者的 PRM_{rCBV} 结果。(A) 在放疗后 1 周和 3 周的 Gd- 增强 T_1- 加权 MR 图上叠加颜色编码的 ROI 的 PRM_{rCBV} 典型切片图。(B) 散点图显示了整个 3- 维肿瘤容积放疗前后的 rCBV 分布。在 1 周时的相对容积为：19.9％ V_D（蓝点代表 rCBV 减少的容量成分 (voxel)）和 17.2％ VI（红点代表 rCBV 增加的容量成分）。在 3 周时的相对容积为：15.7％ VD 和 20.4％ VI。

[0026] 图 4 显示了通过来自 PRM_{rCBV} 分型的 V_D 显示具有多形性成胶质细胞瘤的患者为表

示无反应者（生存时间＝ 20.4 个月）。(A)Gd- 增强 T_1- 加权 MR 图像，(B) 用于 rCBVr 的具有色阶的 CBV 图和 (C) 肿瘤 rCBV 直方图，在放疗开始后的 0 周、1 周和 3 周。肿瘤的位置用黄色箭头指出。放疗后 0 周、1 周和 3 周的 rCBV 平均值分别为 1.02、1.00 和 0.84。

[0027] 图 5 显示了来自与图 4 所示的同一无反应患者的 PRM_{rCBV} 结果。(A) 在放疗后 1 周和 3 周的 Gd- 增强 T_1- 加权 MR 图上叠加颜色编码的 ROI 的 PRM_{rCBV} 典型切片图。(B) 散点图显示了整个三维肿瘤容积在放疗前后的 rCBV 分布。1 周时的相对容积为 :4.3% V_D（蓝点代表 rCBV 减少的容量成分）和 3.4% V_I（红点代表 rCBV 增加的容量成分）。在 3 周时的相对容积为 :4.6% V_D 和 0.3% V_I。

[0028] 图 6 显示了对于 V_D（实线）和 V_I（小虚线）的接受者操作特性 (ROC) 曲线，其中的 V_D 和 V_I 来自治疗后 1 周 (A) 和 3 周 (B) 时的 PRM_{rCBV} 和 % rCBV（大虚线）。用于表明整体生存率的卡普兰 - 梅耶尔 (Kaplan-Meier) 生存曲线作为代表来自 PRM_{rCBV} 分型的 V_D 的功能存在，其中的 V_D 为治疗后 1 周 (C) 和 3 周 (D) 时的。实线表示 V_D ≤临界值 (cutoff) 而虚线表示 V_D ＞临界值（临界值＝ 6.4% ;p ＝ 0.009）。

[0029] 图 7 显示了通过来自 PRM_{rCBV} 分型的 V_D 显示具有多形性成胶质细胞瘤的患者为表示无反应者（生存时间＝ 6 个月）。(A) 在放疗后 1 周和 3 周的 Gd- 增强 T_1- 加权 MR 图上叠加叠加颜色编码的 ROI 的 PRM_{rCBV} 典型切片图。(B) 散点图显示了对于整个三维肿瘤容积在放疗前后的 rCBF 分布。1 周时的相对容积为 :14.1% V_D（蓝点代表 rCBF 减少的容量成分）和 3.5% V_I（红点代表 rCBF 增加的容量成分）。

[0030] 图 8 显示了 (A) 对于 V_D（实线）和 V_I（小虚线）的接受者操作特性曲线，其中的 V_D 和 V_I 来自治疗后 1 周的 PRM_{rCBF} 和 % rCBF（大虚线）和 (B) 用于表明整体生存率的卡普兰 - 梅耶尔生存曲线作为代表来自 PRM_{rCBV} 分型的 V_D 的功能存在，其中 V_D 来自治疗后 1 周时的 PRM_{rCBF} 分型。实线表示 V_D ≤临界值，虚线表示 V_D ＞临界值（临界值＝ 4.15% ;p ＝ 0.001）。

[0031] 图 9 显示了中等肿瘤轴向的渗透常量 (K^{trans}) 图和对乳腺癌患者治疗前 (0 周）和治疗后 (1.5 周）采用相应的 PRM 分析的曲线下面积 (AUC)。PRM 分析包括 PRM 颜色叠加和散点图。阈值在散点图中用黑线表示，对于 K^{trans} 和 AUC 分别设置为 ±0.2 和 ±1.2。

[0032] 图 10 显示 MRI 在软组织肉瘤方面的研究的共同记录 (co-registration)。A) 盆腔脂肪肉瘤 (pelvic liposarcoma) 在治疗前的脂肪抑制 T2- 加权图像。B) 治疗前和治疗后仅基于严格的人体结构的扫描的叠加，显示了肿瘤因为体积随着时间增长而造成的变形。C) 棋盘式显示的取自治疗前和治疗后 7 周的采用交互信息获得的变化图像，弯曲 (warping) 显示了肿瘤内用于后继 PRM 分析的解剖特征的精确记录。

[0033] 图 11 显示了整体肿瘤与 ADC 的 PRM 分析的对比。（左侧）采用广泛叠加所有直方图的方法（治疗前，蓝线 ;1 周，绿线 ;7 周，红线）的整体肿瘤分析显示了盆腔脂肪肉瘤的化疗过程中平均 ADC 的最小增长。（中间和右图侧）PRM 散点图显示了 1 周治疗后（中间图）ADC 的显著变化（≈全部容量成分的 12%），其增长程度甚至超过了经过 7 周治疗（右图）的变化。

[0034] 图 12 显示了目标整体肿瘤区域 (A1) 和 Ktrans 值的伪彩图，其中的 Ktrans 值取自在治疗前 (B1)、1 周 (C1) 和 7 周 (D1) 的 DCE-MRI 研究获得的代表性图像。用于 Ktrans(E1) 的整体肿瘤平均值丧失了肿瘤内变化的空间异质性 (heterogeneity)，导致了随着治疗产

生的整体变化小。1 周 (A2, C2) 和 7 周 (B2, C2) 的 PRM 分析研究利用空间异质性，在根本上提高经过由治疗引起的随时间变化的 Ktrans 值的确认。

具体实施方式

[0035] 本发明提供用于监测组织区域的系统和方法。本发明的系统和方法采用参数反应图方法 (PRM)，使用多种不同方式（在此表述为 PRM_x），用于评估组织内随时间的变化，包括由医学介入引起的变化。在一些实例中，本发明的系统和方法被用于评估组织区域的特定疗效。在一些实例中，本方的系统和方法提供一种参数反应图方法用于监测和分析组织区域随时间的变化以监测和监测疾病或组织健康以及监测医学介入的影响。

[0036] 本发明不限于监测特定组织区域。在一些实例中，所述组织区域在活体（例如，狗、猫、人类、大猩猩、牛、羊、鼠、老鼠等）内。在一些实例中，所述组织区域在活人体内。在一些实例中，所述组织区域是一种患病组织区域（例如，恶性肿瘤、良性肿瘤、非正常生长、发炎区域、癌变区域、感染区域、器官排斥）。在一些实例中，组织区域是主体的体内区域（例如，肺、骨、心脏、腿、脚、胃、脑、颈、肝脏、胸）。在一些实例中，组织区域是主体的整体。

[0037] 本发明不限于监测组织区域的特定类型或方式。在一些实例中，监测特定组织区域是通过对组织区域在不同时间点（例如，两个时间点、三个时间点、五个时间点、十五个时间点等）（例如，治疗之前、治疗过程中、治疗后）进行测量获取数据完成的，并且对组织区域内数据测量之间的变化进行表征。本发明不限于对组织区域内数据测量之间变化进行表征的特定方法。在一些实例中，所述表征包括监测组织区域内的多个区域内的特定生物参数的一个或多个变化。本发明不限于监测组织区域内一种特定生物参数的变化。组织区域内能被用于评估的生物参数的例子变化包括，但不限于组织区域的血容积变化、组织区域的血灌注变化、组织区域的血管渗漏参数的变化、组织区域的密度变化、组织区域的组成变化、区域内的扩散各向异性相关的参数的变化等（参见，又例如，Tofts, P. S. (1997) J Magn Reson Imaging 7,91-101 ;Hylton, N. (2006) J Clin Oncol 24,3293-3298(2006) ; Tofts, P. S., et al. (1999) J Magn Reson Imaging 10,223-232 ;Kiessling, F., et al., (2007) Curr Med Chem 14,77-91)。功能成像方法的补充，例如，解剖 MRI 扫描，在临床实践上的使用日益增长，用于评估诊断和治疗反应（参见，例如，O′ Connor, J. P., et al., Br J Cancer 96,189-195(2007) ;Zahra, M. A., et al., Lancet Oncol 8,63-74(2007) ;Cao, Y., et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64,876-885(2006))。动态对比增强 (DCE) 和动态敏感度加权对比 (DSC) MRI 方法提供与各种血流动力学参数相关的信息，包括微血管渗透表面面积乘积、血容积，以及血流（参见，例如，Ostergaard, L., et al., Magn Reson Med 36,715-725(1996) ;Rosen, et al., Magn Reson Med 14,249-265(1990) ;Brix, G., et al. Magn Reson Med 52,420-429(2004) ;Brix, G., et al. J ComputAssist Tomogr 15,621-628(1991) ;Hoffmann, U., Magn Reson Med 33,506-514(1995) ;Tofts, P. S. ;J Magn Reson Imaging 7,91-101(1997) ;Degani, H., Nat Med 3,780-782(1997))。在造影剂使用后，几种信号或浓度时间曲线的基本分析已描述，包括曲线斜率、峰值时间、最大峰值增强、清除 (wash out) 和曲线下的面积（参见，例如，Galbraith, S. M., et al. NMR Biomed 15,132-142(2002) ;Hylton, N. J Clin Oncol 24,3293-3298(2006) ;Thomas, A. L., et al. J Clin Oncol23,4162-4171(2005) ;Xiong, H. Q., et al. Invest New Drugs 22,

459-466(2004))。这些描述的参数已经被用于日常临床应用，主要用于肿瘤组织的表征。相对复杂的药物代谢动力学模型要求获得生理参数，尽管这些模型常常基于简化的假设和方法，其中血管空间和间质 (interstitium) 之间对比材料的交换要么受限于流量，要么受限于渗透（参见，例如，Tofts，P.S.，et al.J Magn Reson Imaging 10,223-232(1999)；Eyal,E.& Degani,H.NMR Biomed(2007))。出于提高整体信号增强和血池定位 (blood pool localization) 以及各种数学模型的目的，这种需求已经引起各种改进 (compilation) 造影剂的开发（参见，例如，Kiessling，F.，Curr Med Chem 14,77-91(2007))。曾有建议，灌注 MRI 的验证和常规使用作为治疗反应的生物标记需要标准化的采集和量化方法，而后者因各种大量方法的存在而变得较困难（参见，例如，Hylton，N.J Clin Oncol 24,3293-3298(2006))。用于灌注 MRI 数据分析的标准化后处理 (post-processing) 方法的标准的缺失，部分原因是需要对相对大量的临床数据组以评估和比较不同量化方法的准确性，仅使用可获得的临床测量结果（例如，整体生存率）计算药物代谢动力学参数的方法已成为黄金标准。

[0038] 本发明不限于收集和分析对组织区域的特定类型的数据。出于表征组织区域的目的，在一些实例中，组织区域在不同时间点成像。在一些实例中，成像用于确定组织区域内的生理的、形态的和 / 或解剖的变化。在一些实例中，成像用于确定组织区域内的一个或多个血液灌注值。所述成像系统和方法不限于收集和分析灌注参数的特定类型。在一些实例中，所述系统和方法收集和分析灌注 MRI 参数。在一些实例中，所述灌注 MRI 参数包括，但不限于，相对脑血容积 (PRM_{rCBV})、血管渗透 (PRM_K^{trans})，和血管外渗漏空间 (PRM_{Ve})。在一些实例中，所述系统和方法收集和分析灌注 CT 参数。在一些实例中，所述系统和方法收集和分析正电子发射断层成像 (PET) 灌注参数。在一些实例中，所述系统和方法收集和分析单个光子发射计算机断层成像 (SPECT) 灌注参数。

[0039] 在针对本发明的实例发展过程中所进行的实验中，参数反应图 (PRM_X) 被用作一种新颖的、基于容量成分 (voxel-wise) 的图像分析方法用于量化随着治疗产生的血液动力学变化。例如，所述方法采用 III/IV 度神经胶质瘤施加于患者。相对脑血容积 (rCBV) 图在治疗前以及治疗后 1 周和 3 周获得。平均 rCBV 对于肿瘤的百分比变化 (% rCBV) 的标准方法和 PRM_{rCBV} 进行对比，以得到基于患者整体生存率的结果分型的预测性效果。PRM_{rCBV} 能被用于预测治疗开始后 1 周和 3 周的患者治疗反应。实际上，PRM 成像生物标记提供了一种较目前方法具有更佳预测值的用于分析灌注数据标准化方法。

[0040] 本发明不限于使用参数反应图 (PRM_X)（其中 x 是任何类型的参数数据）的特定方式来分析组织区域。在一些实例中，本发明提供算法用于将不同时间获得的灌注 MRI 参数测量（例如，相对脑颅血液容量 (PRM_{rCBV})、血管渗透 (PRM_K^{trans})，）和血管外渗漏空间 (PRM_{Ve}) 相关。在一些实例中，在 MRI 设备系统提供算法，这样在通过 MRI 设备获得的特定组织区域成像的基础上，自动生成 PRM 图。在一些实例中，所述算法被设置为自动生成对于特定组织区域的 PRM。在一些实例中，用于特定组织区域的 PRM 能通过不同的测量参数（例如，血液灌注、相对脑血容积、血管渗透性、血管外渗漏空间）区分组织区域内区域之间的不同。在一些实例中，这种区分的变化以显示在显示器上组织区域内图像中颜色的不同表示（例如，红色表示增加的血液灌注、蓝色表示降低的血液灌注、绿色表示没有变化的血液灌注）（例如，不同的颜色或其它渐变示意图区分之间的变化，比如，超高血液灌注变化、适中血液

灌注变化、最小血液灌注变化和无血液灌注变化之间）（参见，例如，下面的例子 I-IV）。

[0041] 在一些实例中，所述系统和方法被用于量化组织区域的变化，其中变化的存在或变化的程度是可预测的，或指明疾病状态、治疗反应、或其他目标组织状态标准。本发明的系统和方法提供了一种改进，例如，整体肿瘤平均法。实际上，在随后（例如，治疗开始）的灌注参数测量（例如，灌注 MRI 参数测量）（例如，脑血容积值）中，PRM_X 保持时 - 空 (spatio-regional) 变化。例如，图 1 显示了肿瘤环境在治疗过程中具有的三个局部血流动力学结果。其中的增长，例如，rCBV 超过确定的阈值，该阈值与肿瘤内微血管密度或血管直径（例如，血容积）的扩大的显著增长对应，这种情况下这些容量成分被颜色编码，例如，红色表示应用到 rCBV (PRM_{rCBV}) 的 PRM 分析方法。此外，治疗能够引起肿瘤内 rCBV 显著减少，这种情况下那些区域内的容量成分将被编码，例如，蓝色。区域内相对不受治疗影响的容量成分将被编码，例如，绿色。在一些实例中，PRM_{rCBV} 分析通过在解剖图像上叠加颜色，可保持空间 rCBV 信息，同样还可以通过散点图分析，量化肿瘤容量成分增加（红色 :V_I）、减少（蓝色 :V_D）或无变化（绿色 :V_O）的 rCBV 值的总数，（用肿瘤体积或容量成分的总数百分比表示）。

[0042] 在一些实例中，空间变化的灌注参数测量的量化被用作预测成像的生物标记，用于早期治疗反应的评估。对于作为早期治疗反应评估的预测成像生物标记，本发明不限于使用空间变化的灌注参数测量的特定方式。在一些实例中，空间变化的灌注参数测量被用作预测成像的生物标记，用于评估与全部患者生存率相关的早期治疗反应。

[0043] 在一些实例中，本发明提供治疗患病组织区域（例如，恶性肿瘤）的方法。在这些实例中，对患病组织区域针的特定组织区域直接施加治疗，而在整个治疗过程中采用 PRM_X 监控治疗。在一些实例中，如果 PRM_X 表示组织区域对治疗没有反应，那么特定治疗的类型应改变。改变包括，但不限于，改变药物、配量、给药途径、频率等。

[0044] 在一些实例中，本发明提供用于显示患病组织区域（例如，恶性肿瘤、良性肿瘤等）的治疗类型的效果。在一些实例中，采用 PRM_X 在不同时间点进行测量评价为对组织区域而言是有效治疗（例如，减少肿瘤中的血液灌注 ;提高肿瘤中的血液灌注 ;减少肿瘤尺寸 ;提高 / 减少血管渗漏参数 ;提高 / 减少肿瘤密度 ;提高 / 减少肿瘤的扩散各向异性相关参数）的治疗类型（例如，药物治疗、基于放射的治疗、化疗治疗、放射增敏剂治疗、基于基因疗法的治疗、基于癌症疫苗的治疗）被用于治疗特定组织区域。在一些实例中，作为采用 PRM_X 测量的治疗，治疗被认为能有效地治疗组织区域而能被用于治疗相同种类的患病组织区域，这些组织区域在相同的个体和 / 或其他表现出类似患病组织区域的个体上。

[0045] 在一些实例中，PRM_X 被用于表征个体的疾病（例如，提供整体预测）。例如，对于具有类似疾病模式（例如，肝脏肿瘤造成的肝脏癌症）的类似组织区域，PRM_X 数据库能根据任何数量的变量（例如，治疗反应 ;经过一定时间的血液灌注变化 ;整体治疗结果等）构建。基于对具有这种疾病的这种组织区域的期望治疗结果，所述 PRM_X 数据库能被用于产生期望的治疗计划。在一些实例中，专业健康保健机构能够获得对于在治疗过程中和 / 或治疗过程后的患者组织区域的 PRM_X，并且将该 PRM_X 与来自近似类型患者或相同患者的类似组织区域的一个或多个 PRM_X 进行比较。在一些实例中，这种比较根据预期的治疗结果与 PRM_X 数据库所识别的，被用于微调治疗计划。

[0046] 例子以下例子用于说明本发明各种实例，但不应该被视为对本发明保护范围的限

制。

[0047] 例子 I. 本例描述用于实例 II 和实例 III 的材料和方法。

[0048] 患者 病理学上已证明为 III/IV 度胶质瘤的病人被纳入 MRI 内部治疗方案。已获得知情同意。四十四个患者在治疗前、治疗开始后 1 周和 3 周被评估。使用 3D 适形 (3D-conformal) 治疗或强度调整放射疗法 (IMRT),用 6MV 或更多光子进行放疗 (RT)。使用的标准技术要么在 Gd 增强扫描的加强区具有 2.0-2.5cm 的空白区,要么在 6-7 周内对中央大肿瘤进行 46-50Gy 的治疗直至最终的中位剂量 70Gy 的 T_2- 加权扫描具有异常信号 (参见,例如,Chan, J.L., et al. J Clin Oncol 20,1635-1642(2002))。在一周时,这些患者中的 24 个按照阶段 2 的方案进行治疗,即高剂量 (> 60Gy) 放疗与替莫唑胺 (temozolamide) 协用。化疗的实施视临床情况而定。

[0049] MRI 扫描 MRI 扫描在放开始前的一周,开始后的一周和三周之前进行一周,随后每 2-3 个月进行扫描。所有图像由 1.5T MRI 系统 (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI)(n = 30 患者) 或 3T 飞利浦 Achieva 系统 (Philips Medical Systems, Best,Netherlands)(n = 14 患者) 获取。为了动态敏感度对比 (DSC) 成像,动态 T_2^*- 加权图像的 14 个到 20 个切片采用梯度回波 (gradient-echo) 回波平面 (echo-planar) 成像脉冲序列 (TR = 1.5 到 2s, TE = 50 到 60ms,观察区域 220x220mm^2,矩阵 128x128,翻转角 60 度,4 到 6mm 厚度和 0mm 间隙) 获取。钆 - 二乙烯三胺胺五酸 (Gd-DTPA) 作为丸以 0.05 至 0.1ml/kg 的剂量通过强力注射器进行以 2mL/s 的速率进行静脉注射,随后立即采用 15cc 的生理盐水按相同的速率进行清洗。然后获取 Gd- 增强的 T1- 加权图像。脑血容积 (CBV) 图由 DSC T_2^*- 加权图像生成 (参见,例如,Cao, Y., et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64,876-885(2006))。

[0050] 为了评估在 RT 期间和患者间肿瘤血容积的不同,在肿瘤对侧 (contralateral) 的白质区域内, CBV 图被规范化为 CBV 值以产生相对 CBV(rCBV)。为了简化符号,脑和肿瘤二者的相对血容积均标示为“rCBV”。以下准则被用于定义目标白质区域以规范化 :(1) 肿瘤对侧,(2) 接收的剂量积累 < 30Gy,以及 (3) 尽可能大但要避开具有易感性细胞的区域和部分体积平均化。

[0051] 图像分析 治疗前和治疗后的 rCBV 图被共同登记到 Gd- 增强 T_1- 加权图像,Gd- 增强 T_1- 加权图像在 RT 之前使用自动交互信息和单纯优化模块 (参见,例如,Meyer, C.R., et al. Med Image Anal 1,195-206(1997)) 获得。共同登记后,由神经系统放射学家人工绘制轮廓,脑肿瘤在 Gd- 增强 T1- 加权图像上的肿瘤增强区域内被确定。在各次扫描的过程中肿瘤可能会收缩或生长 ;因此,只包括 RT 前和 RT 后都存在的肿瘤容积中的容量成分。

[0052] rCBV(PRM_{rCBV}) 的参数反应图由首次计算 rCBV(Δ rCBV = 前 rCBV- 后 rCBV) 之间的差别得到,其中 rCBV 之间的差别是对 RT 前的肿瘤在 1 周或 3 周时的每个容量成分。容量成分产生的 Δ rCBV 大于预设阈值 1.23 的设,被指定为红色 (例如, Δ rCBV > -1.23)。蓝色容量成分表示 rCBV 减少超过 1.23(例如, Δ rCBV < -1.23) 的容积,绿色容量成分表示肿瘤内的容量成分没有变化 (例如, Δ rCBV 的绝对值≤ 1.23)。由 PRM_{rCBV} 确定的肿瘤内容积部分是 V_I,增加的 rCBV, V_D,减少的 rCBV, V_0,没有变化的 rCBV。表示容量成分内 rCBV 主要变化的阈值是根据经验计算得到的,所述容量成分从七个不同患者获得。如果需要,也可以使用其它阈值。对于每个患者,在包含正常灰质和白质的脑对侧内,目标容积被用于获取

治疗前和治疗后三周的 rCBV 范围。结合取自全部七个患者的数据，对于治疗前和治疗后的 rCBV 值采用线性最小二乘回归分析。然后，95％的置信区间 (confidence interval) 由线性最小二乘回归分析的结果确定。PRM_{rCBV} 分析后，rCBV(％ rCBV ＝ $[rCBV_{post-RT}-rCBV_{pre-RT}]/rCBV_{pre-RT}$) 对肿瘤容积的百分比差异被计算出来，与 PRM_{rCBV} 结果进行比较。

[0053] 统计分析 自通过所有阈值诊断后一年，采用接受者操作特性 (ROC) 曲线分析用于与患者生存相关的代表成像参数。获取 ROC 曲线下面积 (ROC_AUC) 用于辨别哪些连续变量 (V_I、V_D 和％ rCBV) 能预测结果的测量。对于具有统计显著意义的参数的 ROC_AUC，临界值的选择是基于敏感性和特异性的优化值。然后，患者群基于 ROC 临界值被分型。卡普兰－梅耶尔生存曲线和时间等级检验 (log-rank test) 用于表征和比较以整体存活为依据的组。所有的统计计算是通过统计软件包 (SPSS 软件产品，芝加哥，IL) 处理的，如果两侧 (two-sided)5％双边比例 (comparison-wise) 的显著水平 ($p < 0.05$) 则结果被认为具有统计上的显著性。

[0054] 例子 II. 本例说明了 PRM_{rCBV} 和灌注 MR 图像的 rCBV 分析之间的对比。如图 2 所示，rCBV 分析结果取自代表性的患者，该患者采用多形性成胶质细胞瘤诊断为对于放疗无反应。自诊断后，这个病人的整体生存为 3 个月。在 0 周、1 周和 3 周 (图 2A) 的 Gd- 增强 T_1- 加权图像中观察到沿着肿瘤边缘的高密度 (hyperintensity) 信号，与血脑屏障 (blood-brain-barrier) 的中断一致。在治疗的第 1 周，观察到在肿瘤边缘增强的轻微衰减，还观察到内核在增强上较少的增长且能持续到第 3 周。肿瘤容积在第一周内轻微减少 15％，而保持不变到第三周 (0 周，38cc ；1 周，32cc ；3 周，31cc)。

[0055] 治疗前 (0 周) 肿瘤主要由具有低血液容积的内核和高血液容积的边缘组成，其中内核在治疗开始的 1 周和 3 周衰减，如 rCBV 图所示 (图 2B)。随着对侧白质的规范化，肿瘤内 rCBV 值的分布 (图 2C) 在 0 周的范围为 0 到 6，平均值 1.97。发现大部分容量成分的 rCBV 小于 1，位于肿瘤内核中 (图 2B)。治疗 1 周时，rCBV 平均值减少了＜ 1％至 1.95(图 2C)。如图 2B 观察到的，沿肿瘤边缘的 rCBV 损失发生在第 1 周。rCBV ＜ 1 的容量成分数量也比治疗前的值减少了，结果就是肿瘤内核的 rCBV 增加。在计算平均值时，这已经抵消了沿肿瘤边缘观察到的高 rCBV 的损失。肿瘤内核中 rCBV 的增加，是通过如图 2A 中所示的 Gd- 增强而观察到的，如平均 rCBV(2.13) 右移 (图 2C) 所证实的，在第 3 周更明显，产生略大于治疗前的水平的 rCBV 均值。

[0056] 图 3 所示为 PRM_{rCBV} 颜色，通过相应散点图叠加在 1 周和 3 周获取的 Gd- 增强 T_1- 加权图像上，所述散点图定量地显示了取自整个 3D 肿瘤容积的 PRM_{rCBV} 容量成分分布。所述 PRM_{rCBV} 分析了突出区域，其中该区域的肿瘤血容积变化超过了 ±1.23 的阈值。在 1 周和 3 周，在肿瘤周边附近观察到 PRM_{rCBV} 容量成分的显著变化 (图 3A)。散点图分析 (图 3B) 揭示了当 V_D 为肿瘤总容积的 20.0％和 15.7％时，V_I 在 1 周和 3 周分别为 17.2％和 20.4％。

[0057] 被诊断为多形性成胶质细胞瘤的典型患者，对放疗的反应如图 4 和图 5 所示。此患者的整体存活率是自诊断后 20.4 个月。与无反应患者类似，在 0 周观察到沿着肿瘤边缘的高密度信号，在 1 周和 3 周的 Gd- 增强 T_1- 加权图像上稍微降低 (图 4A)。在肿瘤内核观察到对比增强中的微小的变化。经过治疗初始时期，肿瘤容积在 1 周时从 40cc 增长到 50cc 而在 3 周时长到 54cc。

[0058] rCBV 图 (图 4B) 的异质性区域没有 Gd- 增强 T_1- 加权图像在 0 周、1 周或 3 周时明

显。如在 rCBV 直方图（图 4C）观察到的，rCBV 值的分布范围从 0 到 3。在 0 周时平均 rCBV 值为 1.02，在 1 周时为 1.00 而在 3 周时为 0.84。平均 rCBV 对整体肿瘤的百分比差异在 3 周时为大约 -18%。

[0059] 此患者的 PRM_{rCBV} 分析显示出在治疗的 1 周和 3 周时有微小变化（图 5A）。图 5B 所示为相应的散点图，说明了 V_I 和 V_D 在 1 周时分别变化了 3.4% 和 43.%。在 3 周时，V_I 和 V_D 分别为肿瘤容积的 0.3% 和 4.6%。明显地，有治疗反应的病人的 PRM_{rCBV} 值与无反应的病人相比，变化很小。

[0060] 作为临床试验设计成像的部分，整体存活数据由该患者群获得，作为相关的医学结果，用于评估每个测量成像生物标记参数的准确性。完成接受者操作特性（ROC）分析，选择优化的阈值，用于来自 ROC 曲线下面积（ROC_AUC）具有统计显著性参数的整体存活率的相关分析。这三个成像生物标记参数的每一个，发现一年内导致的 6.8% 临界值具有 0.754 AUC（p = 0.004）的 V_D 可显著的预测存活率（图 6A 和表 1）。V_I 和 % rCBV 分别产生 0.584 和 0.549 的 ROC_ AUC，不具有预测性。对于适合临床使用的 PRM，该方法必须对临界值不敏感。因此，对于 V_D(6.4%)，从 1 周和 3 周的临界值平均值被用于整体存活率分析。

[0061] 在 1 周和 3 周的 PRM_{rCBV} 测量显示了与整体存活率的重要相关性，如图 6C、图 6D 和表 1 所示。V_D 低于或等于临界值均值（6.4%）的患者明显地比那些 V_D 高于临界值的患者具有较长的医疗存活率。在第 3 周可以观察到与 V_D 类似的结果。

[0062] 表 1. ROC 和存活率分析结果

参数	ROC_AUC	中值存活（n）	P 值	
V_I	0.754 (p=0.004)	20.4(10.2 - 17/27)	0.009	ROC 曲线
V_I	0.528	—	—	
%rCBV	0.557	—	—	
V_D	0.720 (p=0.012)	35.1(8.1 - 18/26)	0.004	
V_I	0.584	—	—	
%rCBV	0.549	—	—	

下面积（ROC_AUC）和显著性 P 值由 ROC 分析获得。1 周和 3 周的优化平均临界值，由 ROC 分析而定，用于卡普兰 - 梅耶尔分析。中值存活（median survival）和群组（圆括号中）代表由卡普兰 - 梅耶尔和时间等级检验产生的显著性结果（p 值）。中值存活基于参数的分型分为：左值为≤临界值；而右值＞临界值。统计学显著性确定为 $p < 0.05$。

[0063] 完成的实验展示使用多种成像参数和肿瘤类型以及在不同主体组织的 PRM 技术。

[0064] 对 PRM 的处理使用类似例子 I 中的 PRM_{rCBV} 的处理。在此表示在一周时的 PRM_{rCBF} 分析结果。图 7 显示了具有多形性成胶质细胞瘤的患者，从 PRM_{rCBF} 分型的 V_D 显示为无反应患者（生存时间＝ 6 个月）。图 7A 显示了治疗后 1 周时，叠加在 Gd- 增强 T_1- 加权图像上的

PRM_{rCBF} 颜色编码 ROI 的典型切片。图 7B 所示的散点图显示了对于整个 3-D 肿瘤容积在放疗前和放疗后的 rCBF 分布。1 周时的相对容积为 :V_D(蓝点代表 rCBF 减少的容量成分)14.1% 和 V_I(红点代表 rCBF 增长的容量成分)3.5%。

[0065] 图 8A 显示了对于 V_D(实线)和 V_I(小虚线)接受者操作特性 (ROC) 曲线,其中的 V_D 和 V_I 取自治疗后 1 周时的 PRM_{rCBF} 和 % rCBF(大虚线)。发现采用 0.704ROC_AUC(临界值 = 4.15%, p = 0,021) 的 V_D 可显著预测一年时的存活率。V_I 和 % rCBF 分别产生 0.567 和 0.511 的 ROC_AUC。如图 8B,卡普兰 - 梅耶尔生存图,对于整体存活率用 V_D 的函数表示,V_D 取自治疗后 1 周的 PRM_{rCBF} 分型。实线表示 V_D ≤临界值而虚线表示 V_D > 临界值(临界值 = 4.15% ;p = 0.001)。

[0066] 当前的演示是强调 PRM 方法的多样性。图 9 显示了中型肿瘤的渗透常量 (K^{trans}) 的轴向图和曲线下面积 (AUC),其对应 PRM 分析,所示为乳腺癌患者治疗前 (0 周) 和治疗后 (1.5 周) 的 PRM 分析。PRM 分析包括 PRM 颜色叠加和散点图。阈值在散点图中用黑线表示,对于 K^{trans} 和 AUC 分别被设为 ±0.2 和 ±1.2。

[0067] 例子 III. 本例描述了一种产生参数反应图 (PRM_X) 的特定技术,用于量化组织区域随时间的变化和 / 或对治疗介入的反应。本发明不限于这种特定技术。

[0068] 第一,对于特定组织区域,在不同的时间点获取图像(例如,MRI 图像 ;PET 图像 ;SPECT 图像 ;CT 图像)。

[0069] 第二,对特定组织区域,所获取的图像是空间共同登记的(参见,例如,Lee et al., Neoplasia,9(12) :1003-1011(2007) ;Meyer CR, et al., Med Image Anal.1997 ;1 :195-206 ;and Kim,et al.,Proc.Intl.Soc.Mag.Reson.Med.8(2000)1765 ;其所述内容完全纳入此本文作为参考)。登记包括刚体 (rigid body)、仿射 (affine)(线性)和 / 或翘曲图像信息,所述图像信息取自对全部图像集合进行的全局间隔检查 (interval exams) 和 / 或对于选定区域或地区的区域性间隔检查。

[0070] 第三,设置错误阈值。这个步骤包括错误源的识别。采集包括噪声和伪影 (artifact) 在内的错误。共同登记包括图像错位在内的错误。设置阈值的步骤包括采用细节对比 / 特异绘出组织周围目标区域,良好的 SNR/CNR,和解剖上的无变化以及生理上的无变化。所述步骤还包括计算差异图 ($X_{post}-X_{pre}$),和确定 95% 置信间隔(例如,绘制 X_{pre} 对 X_{post} 的图,并用线性回归计算置信间隔)。

[0071] 第四,计算跟随治疗的差异图 ($X_{post}-X_{pre}$)。

[0072] 第五,处理阈值容量成分数据(例如,红色 :ΔX > 阈值 ;绿色 :- 阈值 ≤ ΔX ≤ 阈值 ;蓝色 :ΔX < - 阈值)。

[0073] 第六,显示数据(例如,X_{pre} 对 X_{post} 的散点图 ;显示跟随治疗的 X 分布)(例如,PRM 颜色叠加被叠加到高 SNR/ 对比图像 ;显示 X 中以像素为单位的变化)。

[0074] 例子 IV. 本例描述了在软组织肉瘤中的 ADC 和 DCE-MRI 数据的整个肿瘤和 PRM 分析。作为证明的原则,PRM 分析加强了监测软组织肉瘤中治疗引起的变化,扩散和 DCE-MRI 被用于使用阿霉素 (doxorubicin) 和异环磷酰胺 (ifosfamide) 化疗的患者。在治疗 1 周和 7 周后与治疗前的 MRI 研究检查被共同登记。翘曲登记方法的使用是因为在化疗过程中肿瘤容积的增大,可以从棋盘显示(图 10)的肿瘤治疗前和治疗后 7 周的精确对齐看出(参见,例如,Meyer CR, et al., Med Image Anal.1997 ;1 :195-206 ;

Kim, et al., Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 8(2000)1765 ;Meyer, CR, (2006)Molecular Imaging 5(1) :16-23 ;Kim, B, et al., (1997)NeuroImage5(1) :31-40 ;Collignon, A, et al., (1995)Lecture Notes in Computer Science 905 :195-204 ;Viola, P, et al., (1995)Alignment by maximization of mutual information, in Proceedings of 5th Int ' l. Conf. on Computer Vision, MIT, IEEE Press 95CH35744 :16-23 ;Bookstein, FL(1989)IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence 11(6) :567-585 ;Jacobs, M, et al., (1999)Medical Physics 26(8) :1568-1578 ;Pelizzari, CA, et al., (1987)J. Nucl. Med. 28(4) :683 ;Besl, PJ, et al., (1992)IEEE Trans. Pattern Analysis and Machine Intelligence 14(2) :239-256 ;Lazebnik, R, et al., IEEE Trans Med Imaging 22(5) :653-660 ;Breen, M, et al., J Mag Res Imag 18 :90-102 ;Wilson, D, et al., (2004)M Breen, R Lazebnik, S Nour, J Lewin(2004)Radiofrequency thermal ablation :3D MR histology correlation for localization of cell death in MR lesion images. in Proceedings of Internat Symp Biomed Imaging, Arlington, VA : 1537-1540 ;Zarow, C, et al., J Neuorsci Methods139 :209-215 ;Park, H, et al., M Piert, A Kahn, R Shah, H Hussain, J Siddiqui, C Meyer(2008)Registration methodology for histological sections and ex vivo imaging of human prostate, Academic Radiology(作为出版版被接受) ;其所述内容完全纳入此本文作为参考)。使用这些共同登记图像,通过整体肿瘤均值和肿瘤内这些参数的 PRM 空间分布变化分析出治疗引起的 ADC 和 Ktrans 中的变化。

[0075] ADC 的整体肿瘤平均值在治疗后的 1 周和 7 周仅增长了很小(从基线到 7 周的增长＜ 10％)。整体肿瘤数据的直方图被叠加,还突出了标准整体肿瘤分析的小动态范围(图 11)。通过比较,PRM 显示出 ADC 的显著变化,在治疗的 1 周内,ADC 的变化≈所有肿瘤容量成分的 12％,经过 7 周增长到整个肿瘤的大约 30％。PRM 还显示了与标准整体肿瘤分析相比,在 Ktrans 中化疗引起的变化的监测得到增强。在整个肿瘤容积内,化疗对 Ktrans 平均值产生的影响最小(图 12)。通过纳入 Ktrans 数据的空间定位和分析对于容量成分与容量成分为基础的这些值的变化,PRM 在治疗 1 周和 7 周后能识别特别较大的 Ktrans 微扰 (perturbation)。患者对于化疗具有良好的组织学反应。因此,相对于标准整体肿瘤分析,扩散的 PRM 分析和 DCE-MRI 在监测治疗引起的肉瘤变化得到了加强。此外,PRM 分析允许识别 MRI 数据的量变,因此其能作为对于骨和软组织肉瘤方面进行化疗的早期预测生物标记。

[0076] 在上述说明所提及的所有出版物和专利在此被纳入参考。尽管本发明已经说明了与之相关的具体的优选实例,但应该理解的是,作为要求保护的本发明不应该过度地限于这些具体实例。实际上,对于实施本发明所述模型的各种修改对于相关领域技术人员是明显的,且这些修改将落入本发明权利要求的保护范围。

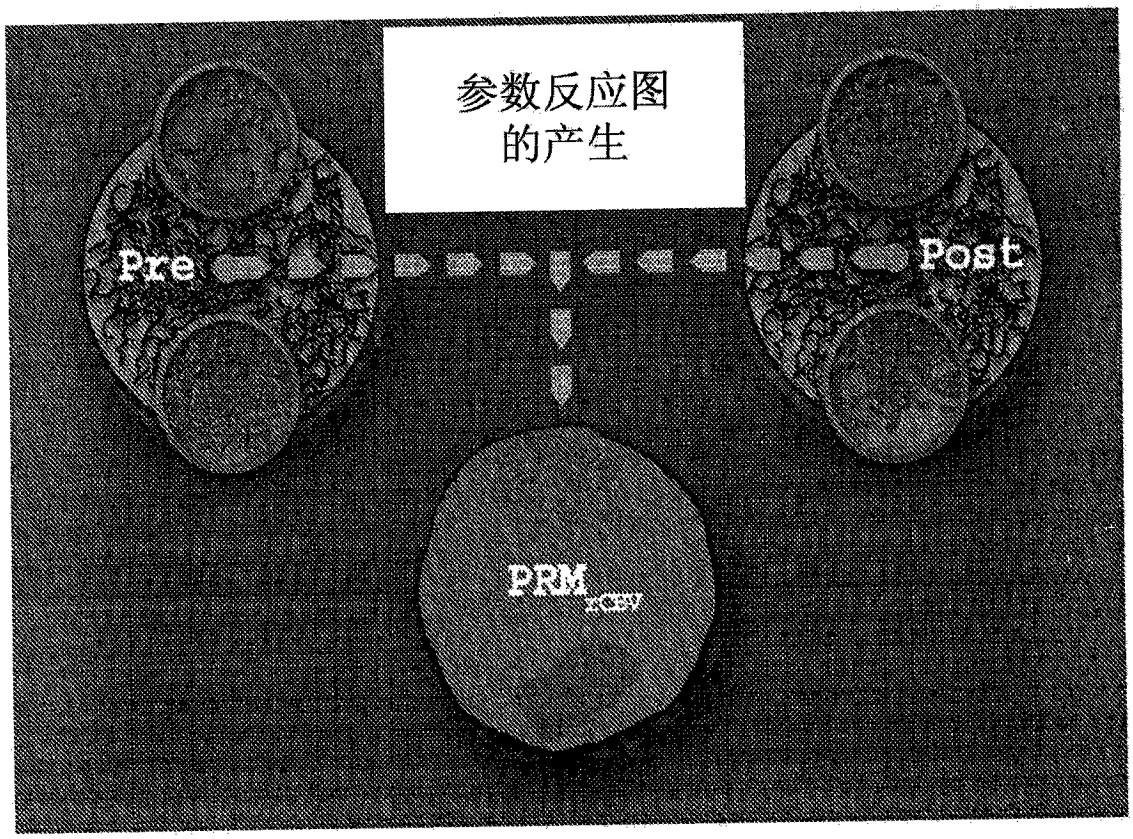


图 1

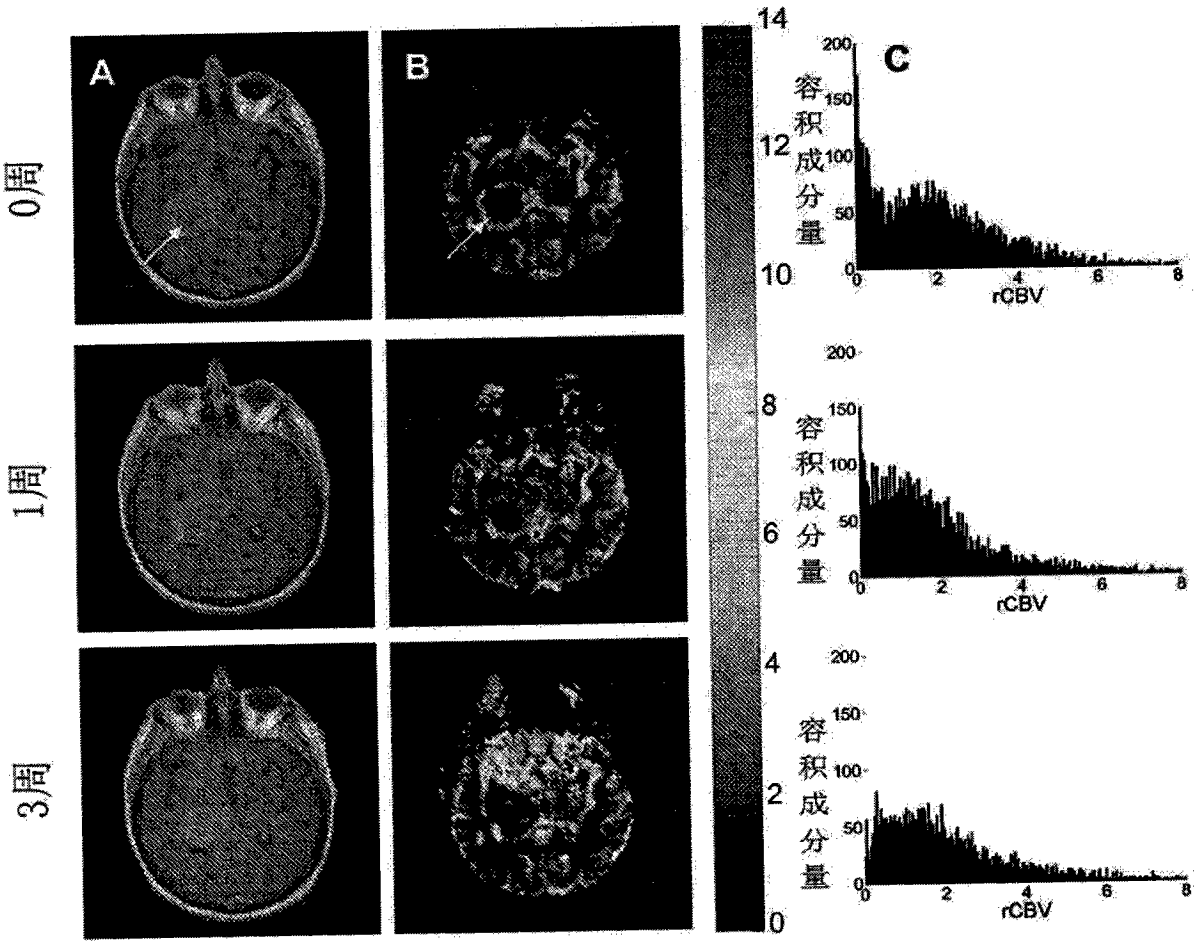


图 2

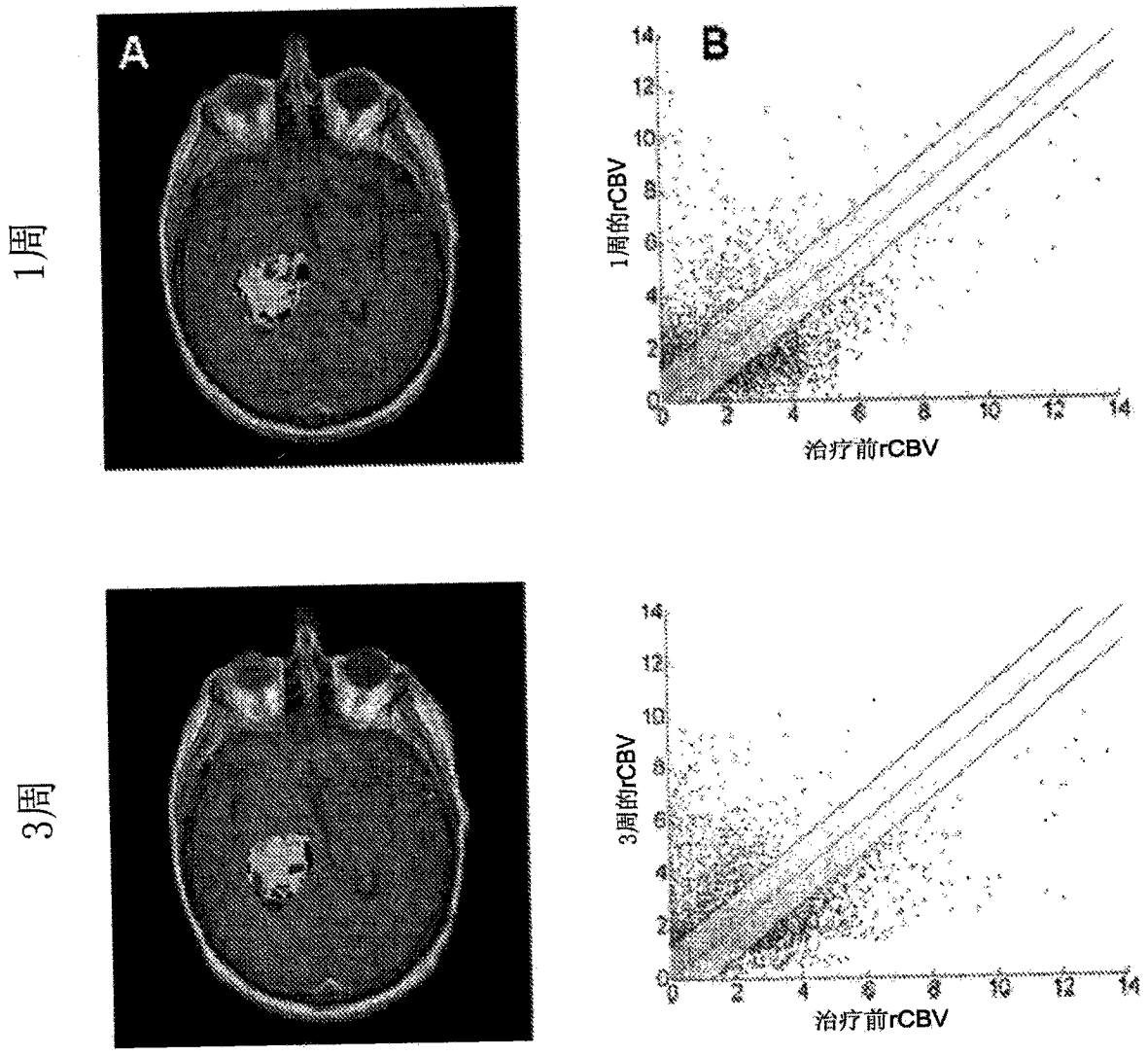


图 3

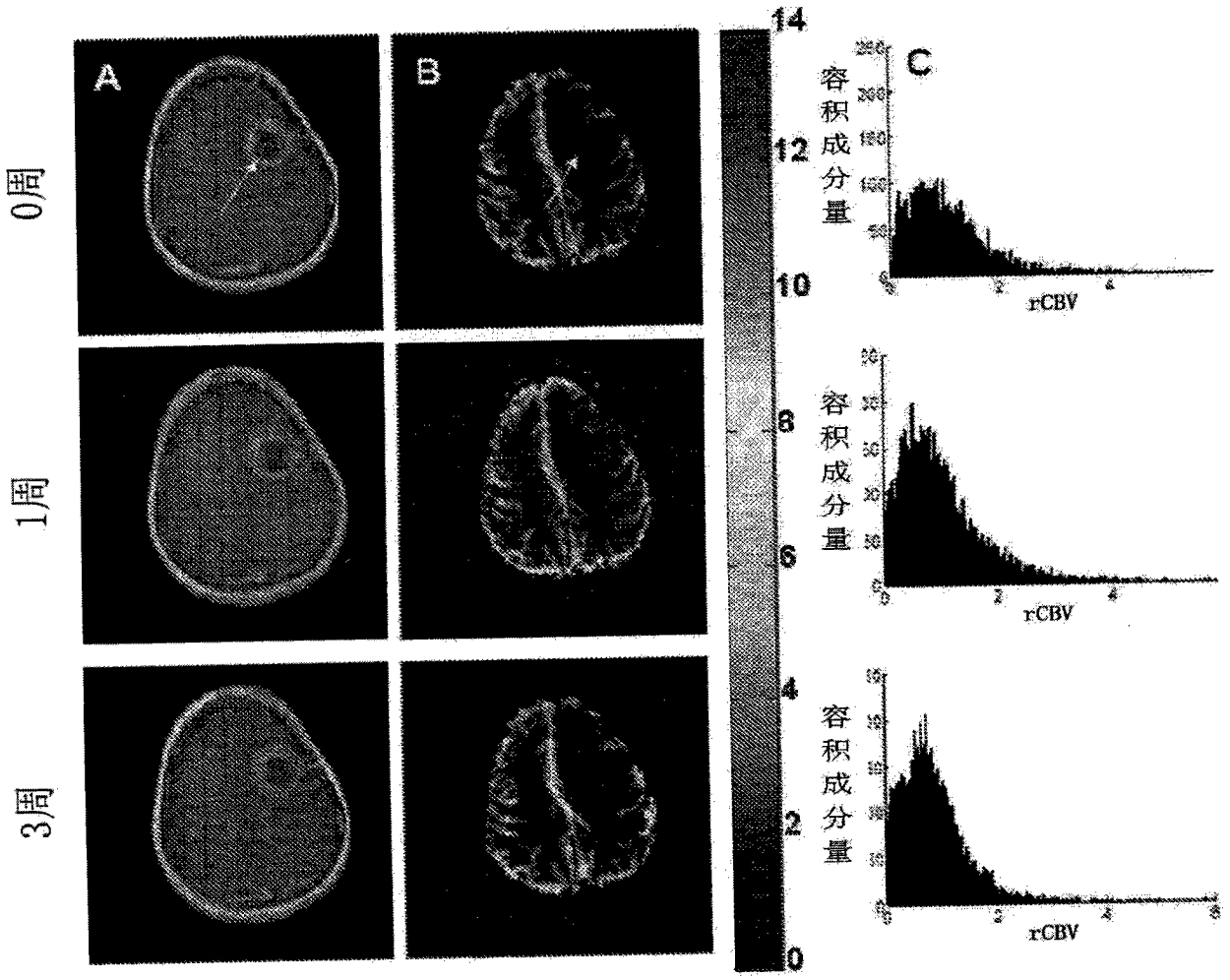


图 4

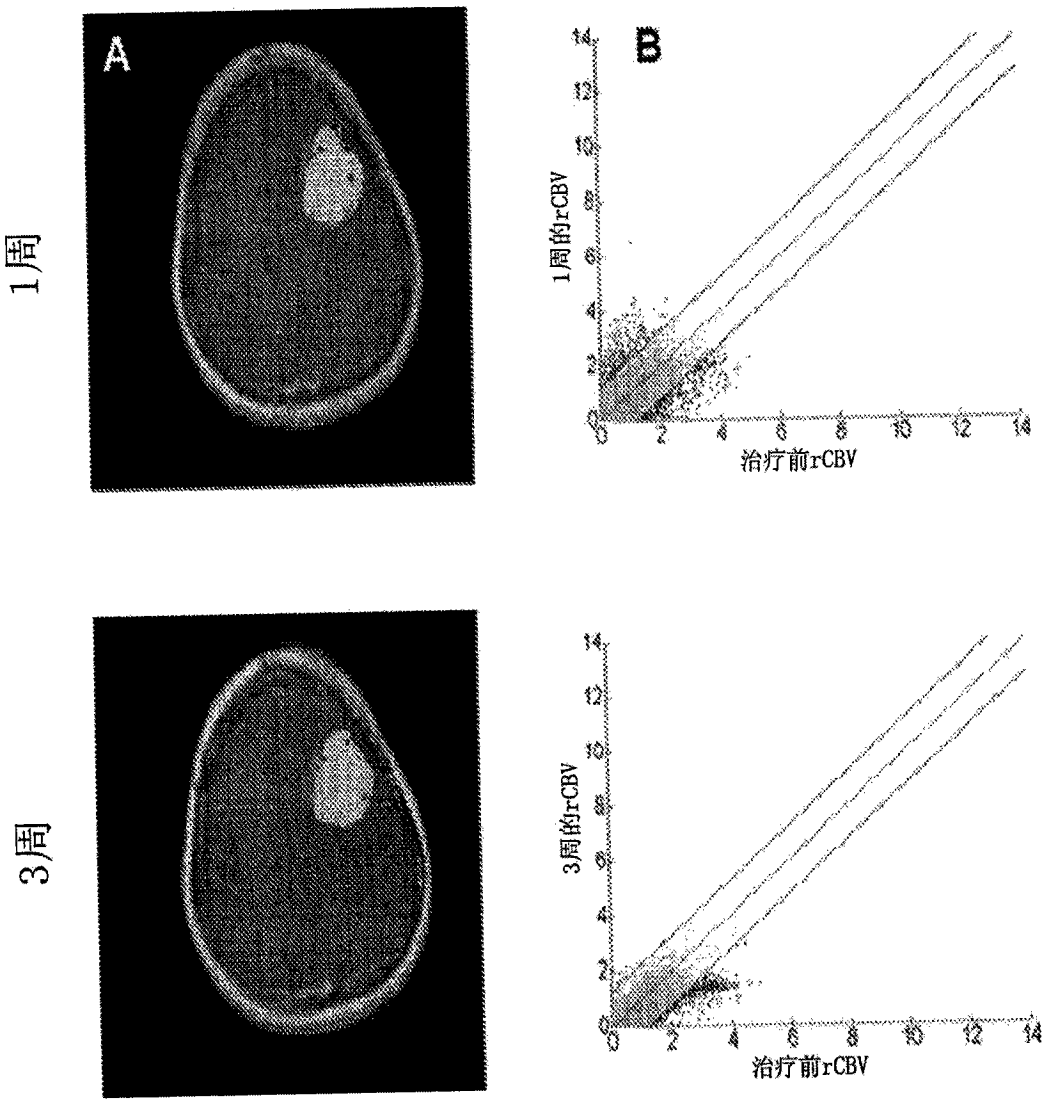


图 5

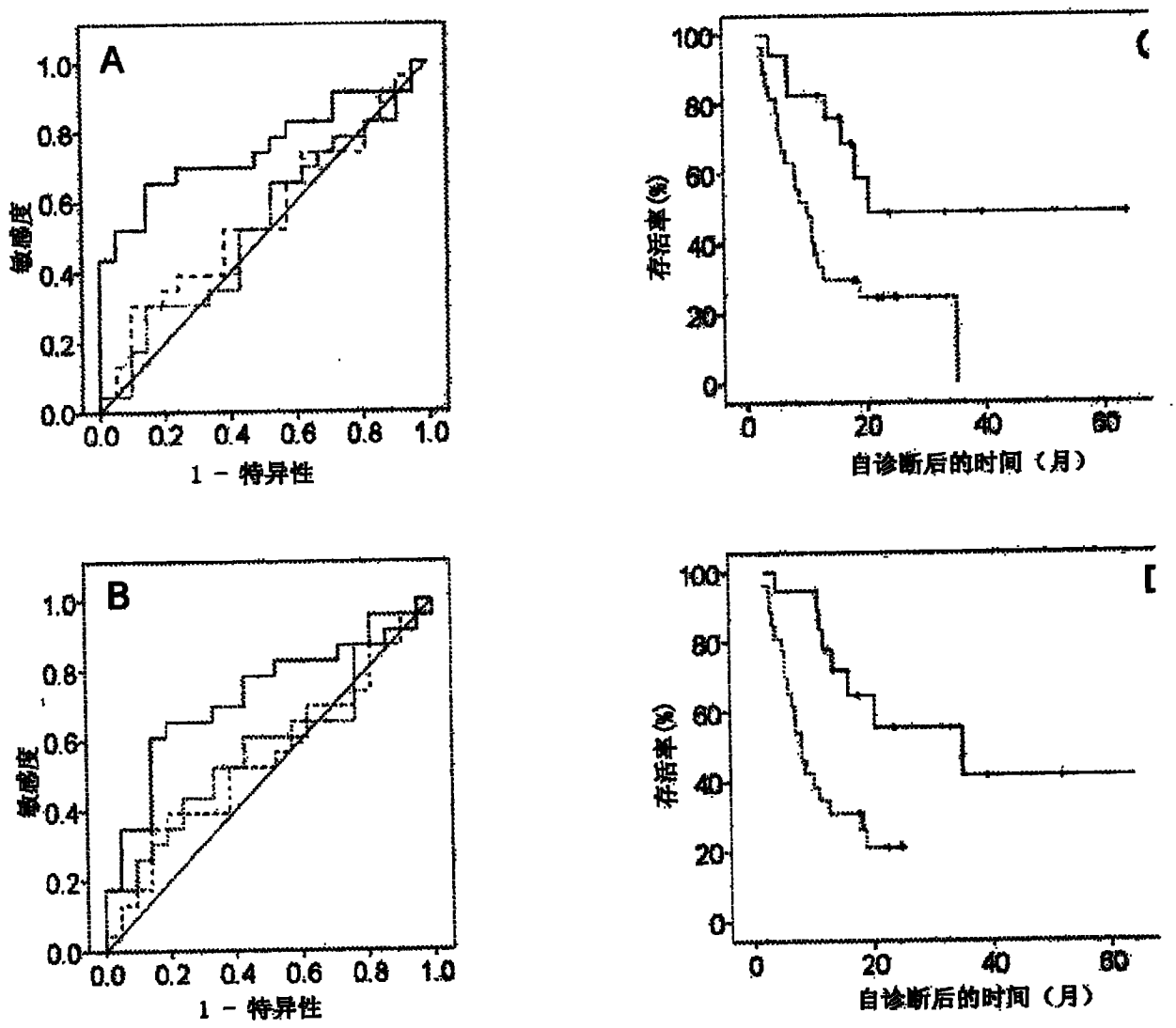

A
敏感度
1 - 特异性
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
C
存活率(%)
自诊断后的时间（月）
0
20
40
60
80
100
B
敏感度
1 - 特异性
D
存活率(%)
自诊断后的时间（月）

图 6

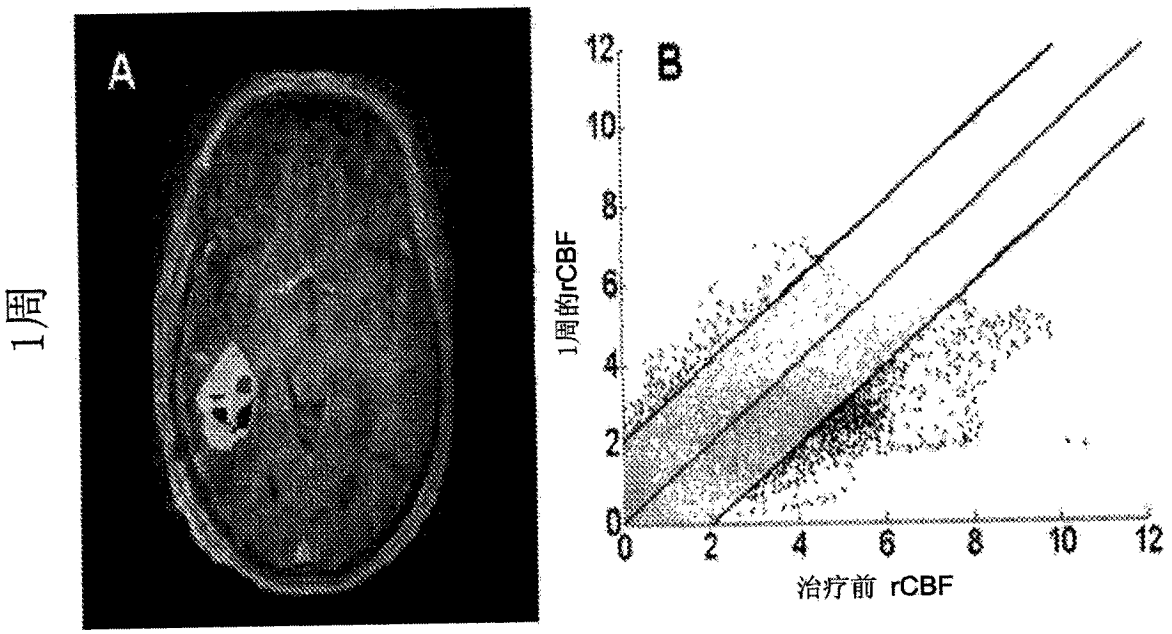

A
1周
B
1周的rCBF
治疗前 rCBF
0
2
4
6
8
10
12

图 7

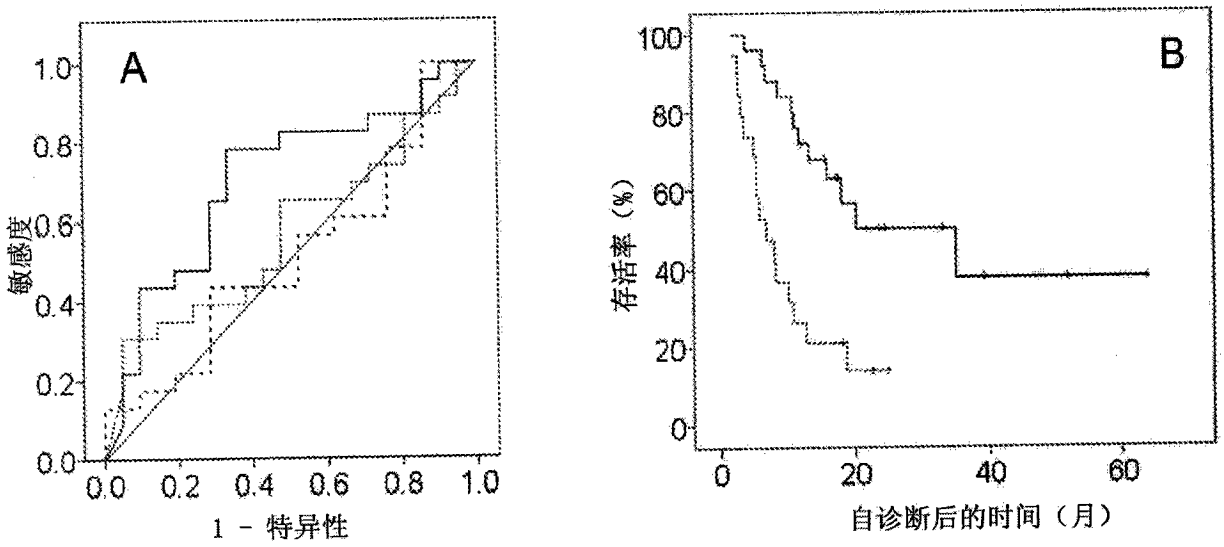

A
敏感度
1 - 特异性
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
B
存活率（%）
自诊断后的时间（月）
0
20
40
60
80
100

图 8

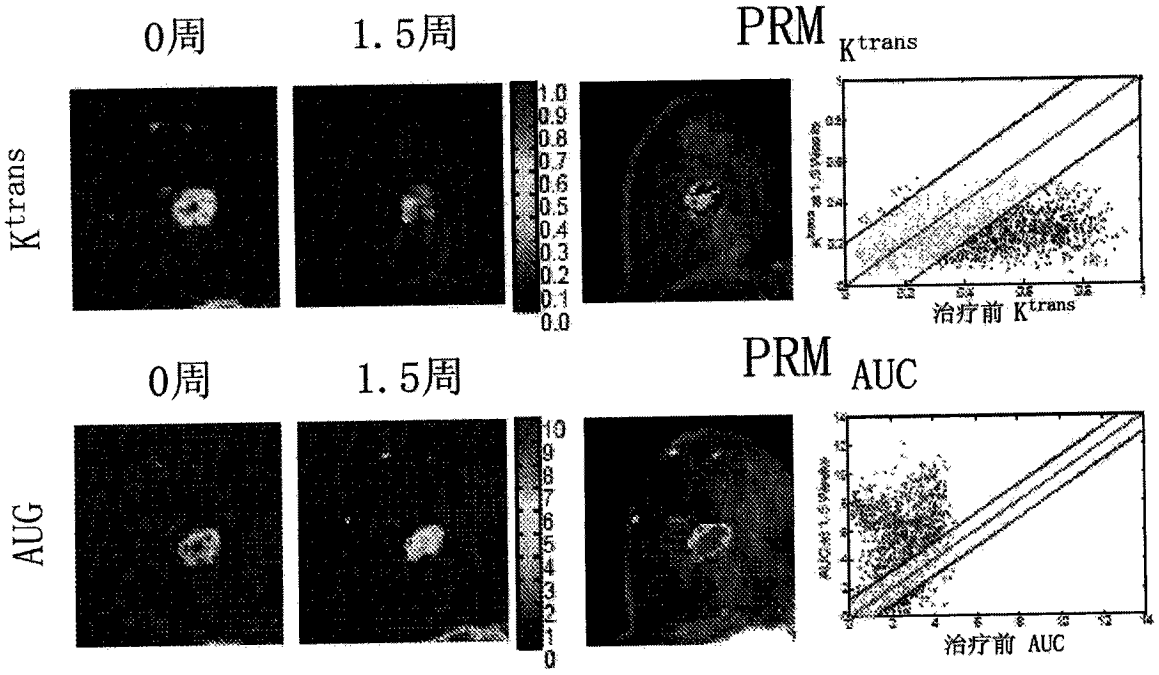


图 9

图 10

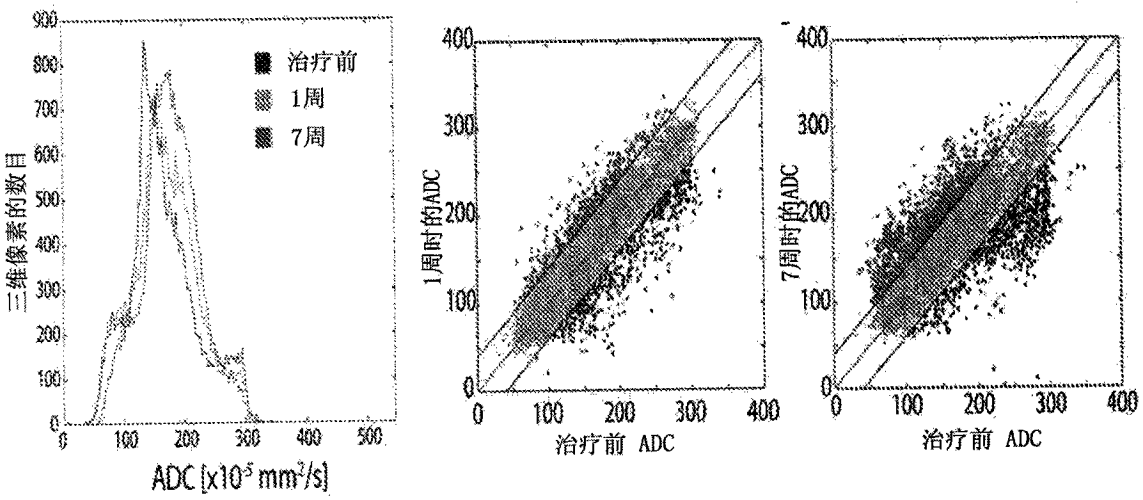

治疗前
1周
7周
三维像素的数目
ADC [x10⁻³ mm²/s]
1周时的ADC
治疗前 ADC
7周时的ADC
治疗前 ADC

图 11

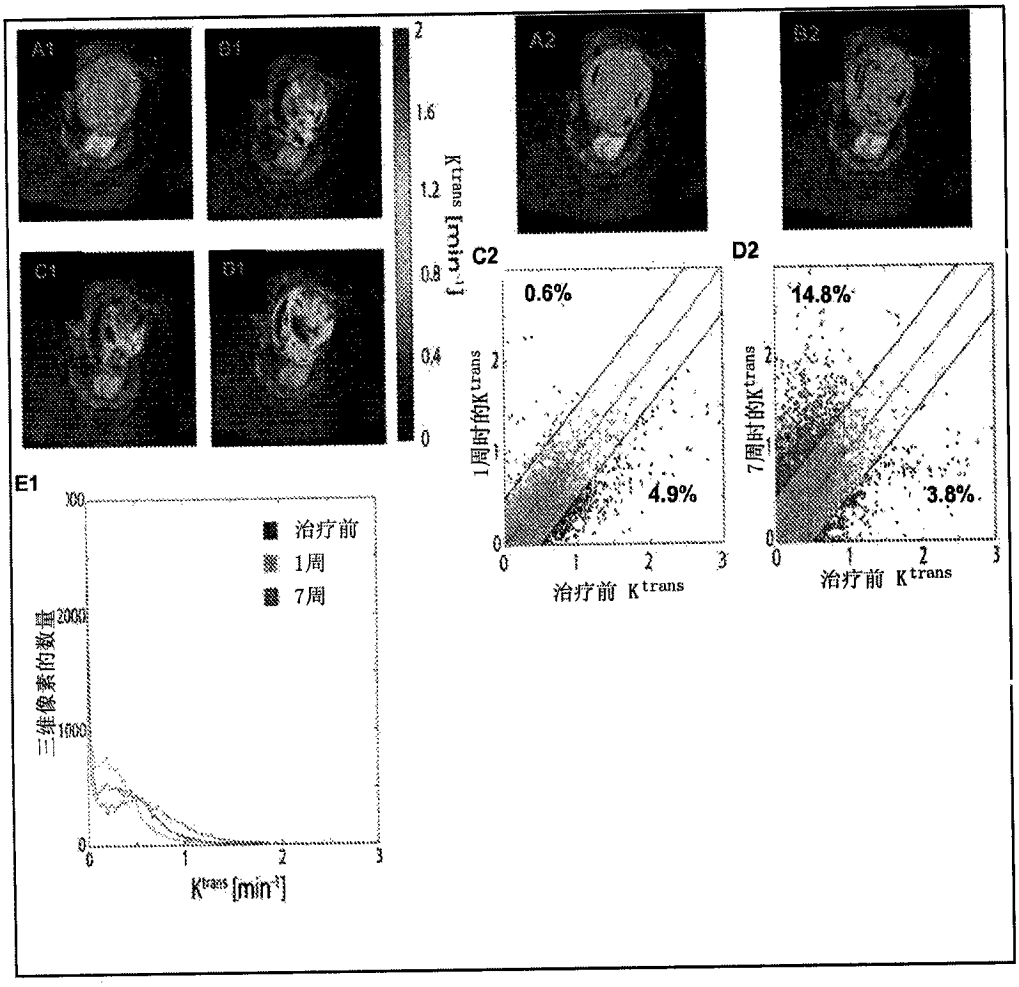
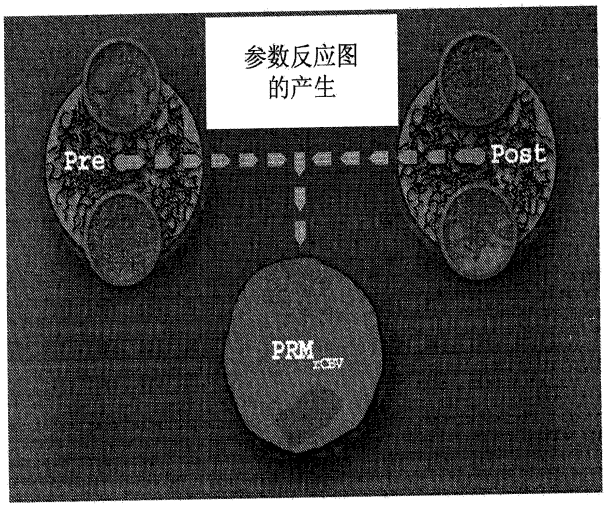

A1
B1
C1
D1
A2
B2
C2
D2
E1
0.6%
4.9%
14.8%
3.8%
治疗前
1周
7周
三维像素的数量
1周时的K^trans
7周时的K^trans
治疗前 K^trans
K^trans [min⁻¹]

图 12

专利名称(译)	用于组织内成像变化的系统和方法		
公开(公告)号	CN102083366A	公开(公告)日	2011-06-01
申请号	CN200980107936.1	申请日	2009-02-27
[标]发明人	BD罗斯 A瑞汉姆塔拉 T切尼弗特 CR迈耶 CJ加尔万		
发明人	B·D·罗斯 A·瑞汉姆塔拉 T·切尼弗特 C·R·迈耶 C·J·加尔万		
IPC分类号	A61B5/055 A61B6/00		
CPC分类号	A61B6/501 A61B6/507 A61B5/026 A61B5/416 A61B5/055 A61B5/0263 A61B5/415 A61B5/4848 A61B5/7271 G06F17/10 G06F17/11 G16B5/00 G16B40/00		
代理人(译)	李波 刘健		
优先权	61/032825 2008-02-29 US		
其他公开文献	CN102083366B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供用于监测组织区域的系统和方法。特别是，本发明提供用于监测组织区域内随时间变化的系统和方法。在一些实例中，本发明的系统和方法被用于评估组织区域的特定疗效。在一些实例中，本发明的系统和方法提供一种用于监测和分析组织区域内随时间变化的参数反应图方法以监测和监测疾病或组织健康以及用于监测治疗介入的影响。