



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110403576 A

(43)申请公布日 2019.11.05

(21)申请号 201910707853.1

(22)申请日 2019.08.01

(71)申请人 中国医学科学院北京协和医院
地址 100730 北京市东城区王府井帅府园1号

(72)发明人 杨萌 姜玉新 王铭 李建初
齐振红 苏娜 赵辰阳 唐天虹
韦瑶 桂阳 张睿 刘思锐

(74)专利代理机构 北京慧尚知识产权代理事务所(特殊普通合伙) 11743
代理人 吉海莲 鲍晓芳

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

权利要求书1页 说明书8页 附图5页

(54)发明名称

三维光声成像在乳腺肿瘤评分系统中的应用

(57)摘要

三维光声成像在乳腺肿瘤评分系统的应用,包括如下步骤,(1)光声/超声双模态成像通过体外形式对乳腺肿瘤进行图像信息采集;(2)分析采集到的图像信息并分别进行形态学评分和功能评分;(3)结合形态学评分和功能评分结果,得出综合评分并判断乳腺肿瘤是否具有恶性倾向结果;如形态学评分或功能评分一项或全部判断为恶性倾向则认为肿瘤为恶性倾向。本发明通过进行肿瘤三维成像可以提供更稳定的量化结果。此外,与单纯乳腺三维光声成像相比,借助超声成像描绘肿瘤区域,可以分别分析肿瘤外部和内部特征,提高诊断灵敏度和特异性。此外,本发明基于氧饱和度(SO₂)临界值来对恶性和良性肿瘤进行区分,更加方便、可重复性高、诊断更客观。

1. 三维光声成像在乳腺肿瘤评分系统的应用,其特征在于,包括如下步骤,

(1) 光声/超声双模态成像通过体外形式对乳腺肿瘤进行图像信息采集;

(2) 分析采集到的图像信息并分别进行形态学评分和功能评分;

(3) 结合形态学评分和功能评分结果,得出综合评分并判断乳腺肿瘤是否具有恶性倾向结果;如形态学评分或功能评分一项或全部判断为恶性倾向则认为肿瘤为恶性倾向。

2. 如权利要求1所述的应用,其特征不在于,所述功能评分通过采集到的图像信息定量计算肿瘤氧饱和度值作为评价标准,所述氧饱和度值包括肿瘤内部氧饱和度值和肿瘤周围氧饱和度值,所述肿瘤内部氧饱和度值和肿瘤周围氧饱和度值都以小于0.75-0.80为低氧倾向恶性作为评价标准。

3. 如权利要求2所述的应用,其特征不在于,所述肿瘤内部氧饱和度值和肿瘤周围氧饱和度值 SO_2 通过以下公式计算:

$$SO_2(r) = C_{Hb}(r) / (C_{Hb}(r) + C_{deHb}(r)) = (PA(\lambda_1, r) * \epsilon_{deHb}(\lambda_2) - PA(\lambda_2, r) * \epsilon_{deHb}(\lambda_1)) / (PA(\lambda_1, r) * (\epsilon_{deHb}(\lambda_2) - \epsilon_{Hb}(\lambda_2)) + PA(\lambda_2, r) * (\epsilon_{Hb}(\lambda_1) - \epsilon_{deHb}(\lambda_1)))$$

其中, Hb为内源性氧合血红蛋白, deHb为脱氧血红蛋白,

$$PA(\lambda_1, r) * \epsilon_{Hb}(\lambda_1) = C_{Hb}(r) \epsilon_{Hb}(\lambda_1) + C_{deHb}(r) \epsilon_{deHb}(\lambda_1)$$

$$PA(\lambda_2, r) * \epsilon_{Hb}(\lambda_2) = C_{Hb}(r) \epsilon_{Hb}(\lambda_2) + C_{deHb}(r) \epsilon_{deHb}(\lambda_2)$$

$$\lambda_1 = 750nm, \lambda_2 = 830nm。$$

4. 如权利要求1所述的应用,其特征不在于,所述功能评分的评价标准还包括血管密度。

5. 如权利要求4所述的应用,其特征不在于,所述血管密度方法是用计算出的 $SO_2 > 40\%$ 的像素数除以相应区域的像素总数。

6. 如权利要求1所述的应用,其特征不在于,所述乳腺肿瘤包括乳腺浸润性癌、乳腺导管内肿物。

7. 如权利要求6所述的应用,其特征不在于,所述乳腺肿瘤为T1期浸润性乳腺癌。

8. 如权利要求1所述的应用,其特征不在于,所述形态学评分以采集到的以下图像信息为评价标准:肿瘤内部血流丰富程度、肿瘤周边血流数量、肿瘤血管空间走行、肿瘤穿入血管情况。

9. 如权利要求8所述的应用,其特征不在于,所述肿瘤内部血流丰富程度以0-无、1-少、2-丰富作为评分区间,肿瘤周边血流数量以0-无、1-少、2-丰富作为评分区间,肿瘤血管空间走行以0-规则、1-不规则作为评分区间,肿瘤穿入血管情况以0-无、1-有作为评分区间。

10. 如权利要求9所述的应用,其特征不在于,所述形态学评分还包括以下采集到的图像信息:肿瘤血管体积和肿瘤血管空间分布,所述肿瘤血管体积占结节体积比例以0-无、1-少、2-丰富作为评分区间,所述肿瘤血管空间分布以0-均匀、1-不对称作为评分区间。

三维光声成像在乳腺肿瘤评分系统中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及医疗诊断技术领域,具体涉及三维光声成像在乳腺肿瘤评分系统中的应用。

背景技术

[0002] 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,全球乳腺癌发病率在21世纪呈现高发趋势,尤其在我国位居女性所有肿瘤发病率之首,因此乳腺癌已经成为当前威胁人类健康的重大公共卫生问题。

[0003] 目前,乳腺X线摄影和乳腺超声检查(US)是乳腺癌筛查中最常用和最有效的两种成像方式。乳腺X线摄影缺乏提供形态学的能力,并且关于乳腺病变的信息并不适用于致密型腺体,这会妨碍普及。超声检查在提供有关乳腺病变的形态和边界方面的信息更为敏感,无论乳腺腺体密度如何。此外,彩色多普勒血流成像(CDFI)和能量多普勒成像(PDI)可以描绘病变的详细血管特征,为识别乳腺癌增加了更多诊断信心。然而,尽管已经进行了大量工作实现了上述成像模态定量分析数据的算法,但是还没有开发出可靠的定量诊断方法,并且诊断仍然高度依赖于医生的个人经验。这些常规成像模式对于诊断早期乳腺癌的准确性,特别是那些不具有典型形态特征的乳腺癌,仍然是有限的。这种弊端导致许多患者,特别是一些晚期乳腺患者不得不接受侵入性检查以获得更多的诊断信息和治疗信息。

[0004] 一种新型的融合成像技术,光声超声双模态成像(PA/US)结合了光学吸收和深度超声波检测的高对比度,PA突破了生物组织中高分辨率光学成像的深度障碍,使其适合于乳腺成像。随着PA的快速发展,全球已有多个乳腺PA临床研究报道,但大多以2D PA/US成像方式为主,二维PA乳腺肿瘤诊断主要取决于医师对病灶图像的主观判断,包括:(1)选择切面进行图像评估分析和(2)图像半定量评分,上述过程均依赖医师经验及主观判断。因此,具有客观目标量化分析能力的积极图像评估方法对提高诊断准确度具有重要价值。

[0005] 目前临床还没有成熟的三维设备装置用于光声/超声成像技术的肿瘤评分系统。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种乳腺肿瘤三维光声成像评分系统,能够使用定量参数来区分恶性和良性肿瘤,另外本申请使用三维成像手段,具有比二维成像更为稳定客观的量化结果。

[0007] 本发明的一个方面,提供三维光声成像在乳腺肿瘤评分系统中的应用,包括如下步骤,

[0008] (1)光声/超声双模态成像通过体外形式对乳腺肿瘤进行图像信息采集;

[0009] (2)分析采集到的图像信息并分别进行形态学评分和功能评分;

[0010] (3)结合形态学评分和功能评分结果,得出综合评分并判断乳腺肿瘤是否具有恶性倾向结果;如形态学评分或功能评分一项或全部判断为恶性倾向则认为肿瘤为恶性倾向。

[0011] 以上所述的应用,优选地,所述功能评分通过采集到的图像信息定量计算肿瘤氧饱和度值作为评价标准,所述氧饱和度值包括肿瘤内部氧饱和度值和肿瘤周围氧饱和度值,所述肿瘤内部氧饱和度值和肿瘤周围氧饱和度值都以小于0.75-0.80为低氧倾向恶性作为评价标准。

[0012] 所述肿瘤内部氧饱和度值和肿瘤周围氧饱和度值 S_{O_2} 通过以下公式计算:

$$[0013] \quad S_{O_2}(r) = C_{Hb}(r) / (C_{Hb}(r) + C_{deHb}(r)) = (PA(\lambda_1, r) * \epsilon_{deHb}(\lambda_2) - PA(\lambda_2, r) * \epsilon_{deHb}(\lambda_1)) / (PA(\lambda_1, r) * (\epsilon_{deHb}(\lambda_2) - \epsilon_{Hb}(\lambda_2)) + PA(\lambda_2, r) * (\epsilon_{Hb}(\lambda_1) - \epsilon_{deHb}(\lambda_1)))$$

[0014] 其中,Hb为内源性氧合血红蛋白,deHb为脱氧血红蛋白,

$$[0015] \quad PA(\lambda_1, r) * = \mu_a(\lambda_1, r) = C_{Hb}(r) \epsilon_{Hb}(\lambda_1) + C_{deHb}(r) \epsilon_{deHb}(\lambda_1)$$

$$[0016] \quad PA(\lambda_2, r) * = \mu_a(\lambda_2, r) = C_{Hb}(r) \epsilon_{Hb}(\lambda_2) + C_{deHb}(r) \epsilon_{deHb}(\lambda_2)$$

$$[0017] \quad \lambda_1 = 750\text{nm}, \lambda_2 = 830\text{nm}.$$

[0018] 以上所述的应用,优选地,所述功能评分的评价标准还包括血管密度,即肿瘤和肿瘤周围区域的血管密度,方法是用计算出的 $S_{O_2} > 40\%$ 的像素数除以相应区域的像素总数。

[0019] 以上所述的应用,优选地,所述肿瘤包括乳腺浸润癌、乳腺导管内肿物。

[0020] 以上所述的应用,优选地,所述乳腺肿瘤为T1期浸润性乳腺癌。

[0021] 以上所述的应用,优选地,所述形态学评分以采集到的以下图像信息为评价标准:肿瘤内部血流丰富程度、肿瘤周边血流数量、肿瘤血管空间走行、肿瘤穿入血管情况。

[0022] 以上所述的应用,优选地,所述肿瘤内部血流丰富程度以0-无、1-少、2-丰富作为评分区间,肿瘤周边血流数量以0-无、1-少、2-丰富作为评分区间,肿瘤血管空间走行以0-规则、1-不规则作为评分区间,肿瘤穿入血管情况以0-无、1-有作为评分区间。具体地,肿瘤内部血流丰富程度为少即内部血管体积占结节体积比例 $< 50\%$,肿瘤内部血流丰富程度为丰富即内部血管体积占结节体积比例 $> 50\%$;肿瘤周边血流数量少即周边血管分布范围 $<$ 结节体积 50% ,肿瘤周边血流数量丰富即周边血管分布范围 $>$ 结节体积 50% ;肿瘤血管空间走行规则即血管走行平滑、管径均匀成条状,分支逐渐由粗变细;肿瘤血管空间走行不规则即血管走行扭曲、呈囊状扩张、吻合支杂乱。再具体地,如果肿瘤内部血流丰富判断为恶性倾向;如果肿瘤周边血流数量丰富判断为恶性倾向;如果肿瘤血管空间走行不规则判断为恶性倾向;肿瘤穿入血管有判断为恶性倾向。

[0023] 以上所述的应用,优选地,所述形态学评分还包括以下采集到的图像信息:肿瘤血管体积和肿瘤血管空间分布,所述肿瘤血管体积占结节体积比例以0-无、1-少、2-丰富作为评分区间,所述肿瘤血管空间分布以0-均匀、1-不均匀作为评分区间。具体地,肿瘤血管体积占结节体积比例少即血管体积占结节体积比例 $< 50\%$,肿瘤血管体积占结节体积比例丰富即血管体积占结节体积比例 $> 50\%$;肿瘤血管空间分布均匀即在结节对称部位血管数量、管径均一;肿瘤血管空间分布不均匀即在结节对称部位血管数量、管径分布不均一。

[0024] 本发明的另一个方面,提供一种基于光声/超声双模态成像技术的乳腺肿瘤评分系统,包括信息采集模块、信息分析模块、计算输出模块和判断模块,所述信息采集模块与光声/超声成像设备连接,获取乳腺肿瘤组织及其周围组织的图像信息特征参数;所述信息分析模块,根据获得的所述图像信息特征参数,分析给出形态学评分及功能评分;所述计算输出模块,分别计算形态学评分和功能评分;判断模块,根据形态学评分和功能评分判断肿瘤性质。

[0025] 以上所述的评分系统,优选地,所述形态学评分以采集到的以下图像信息为评价标准:肿瘤内部血流丰富程度、肿瘤周边血流数量、肿瘤血管空间走行、肿瘤穿入血管、肿瘤内部氧饱和度和肿瘤周围氧饱和度;所述功能评分通过采集到的图像信息定量计算肿瘤氧饱和度值作为评价标准,所述氧饱和度值包括肿瘤内部氧饱和度值和肿瘤周围氧饱和度值,所述肿瘤内部氧饱和度值和肿瘤周围氧饱和度值都以小于0.75-0.80为低氧倾向恶性作为评价标准。

[0026] 以上所述的评分系统,优选地,所述肿瘤内部血流丰富程度以0-无、1-少、2-丰富作为评分区间,肿瘤周边血流数量以0-无、1-少、2-丰富作为评分区间、肿瘤血管空间走行以0-规则、1-不规则作为评分区间、肿瘤穿入血管以0-无、1-有作为评分区间。

[0027] 以上所述的评分系统,优选地,所述图像信息还包括肿瘤血管体积和肿瘤血管空间分布,所述肿瘤血管体积占结节体积比例以0-无、1-少、2-丰富作为评分区间,所述肿瘤血管空间分布以0-均匀、1-不对称作为评分区间。

[0028] 本发明的有益效果如下:

[0029] 本发明的三维光声/超声双模态成像与之前的二维光声/超声双模态成像相比,优势在于能够使用定量参数来区分恶性和良性肿瘤,三维成像还具有比二维成像更稳健的量化结果。由图7可以看出恶性肿瘤区域内不同二维切面(slice)的氧饱和度(SO_2)值在切面之间变化很大,选择单切面计算出来的氧饱和度(SO_2)值来代表整个瘤体氧饱和度情况并不准确。因此,进行三维肿瘤扫描可以提供更稳定的量化结果。此外,与单纯乳腺三维光声成像相比,借助超声成像描绘肿瘤区域,可以分别分析肿瘤外部和内部特征,提高恶性肿瘤诊断灵敏度和特异性。此外,与先前研究中应用的评分系统相比,基于氧饱和度(SO_2)临界值来对恶性和良性肿瘤进行区分,更加方便、可重复性高、诊断更客观。

附图说明

[0030] 图1本发明实施例中肿瘤区域和肿瘤周围区域定义的表示;

[0031] 图2肿瘤区域及肿瘤周围区域良性组、恶性组和正常组的平均氧饱和度;

[0032] 图3通过改变肿瘤内部(图3(a))和肿瘤周围区域(图3(b))的 SO_2 阈值,绘制的用于区分恶性肿瘤与良性肿瘤的受试者工作特征曲线(ROC);

[0033] 图4描绘了恶性肿瘤(IBC)和良性肿瘤(纤维腺瘤)的PA/US融合成像结果;在恶性肿瘤区域及肿瘤周围区域能够观察到更为丰富的、不规则低 SO_2 血管(图4(a)),与良性肿瘤(图4(b))血管模式不同;

[0034] 图5乳腺X射线摄影和CD31免疫组化(IHC)血管染色结果;从X射线结果图5(a)可以看出,由于没有明显的钙化和明显的边界,所以很难检测到恶性肿瘤;从图5(b)的X射线结果来看,良性肿瘤不能像超声那样容易识别;从IHC血管染色结果可以看出,恶性肿瘤区域及肿瘤周围区域出现了更多的CD31血管染色(图5(c)),与良性肿瘤(图5(d))不同,这与2D PA/US成像结果一致;

[0035] 图6显示了图4(a,b)中所示的相同肿瘤的3D血管图像;在恶性肿瘤周围区域可见丰富的血管,而在良性肿瘤周围区域血管相对较少;显示了肿瘤和肿瘤周围区域中 SO_2 分布(图6(c,d));与良性肿瘤相比,在恶性肿瘤中可见明显低 SO_2 分布;

[0036] 图7恶性肿瘤区域内不同二维切面的平均氧饱和度(SO_2)值。

具体实施方式

[0037] 以下实施例用于说明本发明,但不用来限制本发明的范围。若未特别指明,实施例中所用的技术手段为本领域技术人员所熟知的常规手段。下面结合附图和实施例对本发明进行详细的描述。

[0038] 本实施例中所述的“3D”指三维,“PA”指光声,“US”指超声,“IBC”指浸润性乳腺癌,“SO₂”指氧合饱和度,“Hb”指氧合血红蛋白,“deHb”指脱氧血红蛋白,“IHC”指免疫组化。

[0039] PA/US双模态3D成像系统

[0040] 本研究中的双模态系统基于高端临床超声机器(Resona 7, Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.),能够执行并采集PA成像所需数据。利用延迟和求和算法在线重建PA成像结果。临床线性探头(L9-3U, Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.)具有192个元件,每个元件的尺寸为0.2mm,中心频率为5.8MHz。激光源是OP0可调谐激光器(Spitlight 600-OP0, Innolas laser GmbH),其以10Hz产生700-850nm激光脉冲。在我们的研究中,750nm和830nm用于PA功能成像。采用时分复用方法实现具有两个波长的PA/US实时成像和以5Hz帧速率的SO₂映射。通过在乳房皮肤表面上扫描探头,系统可以执行局部3D双模态功能成像。在3D图像采集期间,电动机以稳定速度(1mm/s)移动,同时以0.2mm步长间隔获取一组2D US图像和两个波长的PA图像,总扫描长度为4cm并且总计扫描时间为200秒。下载3D成像结果以进行进一步的数据分析。

[0041] 为了获取3D PA/US图像,我们将2D SO₂图导入Amira(版本6.0, Visage Imaging)并通过提取SO₂图的表面获得血管图。然后以B模式识别的肿瘤区域的表面与血管图以一定程度的透明度共同成像。

[0042] 患者

[0043] 从2017年11月到2018年1月,从乳腺外科门诊和住院部连续招募了46名乳腺肿瘤小于2cm且接受BIRADS评分为3至5的患者。所有患者最初都是由经验丰富的影像科医生进行超声、X线乳腺摄影和/或MRI诊断。3名影像科医师对所有患者进行了常规超声检查,这些医师在乳腺疾病超声诊断方面有超过10年的诊断经验。在常规超声检查之后,行2D和3D PA/US双模态成像。所有患者均接受病灶切除活检,获取病理结果。

[0044] 46名患者中,由于系统故障,两名患者未成功成像;还有另外两名患者,超声显示乳腺病变远端距离皮肤层超过3.5厘米,由于组织中强烈的光衰减,超出了当前系统的有效成像深度。在剩余的42名患者中,18名患者有导管内病变或远处转移,16名是没有远处转移的T1期浸润性乳腺癌(IBC),8名是乳腺纤维瘤或乳腺腺病。本研究对16名T1期IBC和8名良性病变(6个乳腺纤维瘤和2个乳腺腺病)的成像结果进行了研究。由于导管内原位癌(DCIS)和浸润性乳腺癌的内在发病机制不同,以及本研究的重点是早期乳腺癌检测,因此本发明选取16名没有远处转移的T1期浸润性乳腺癌(IBC),8名乳腺纤维瘤或乳腺腺病病例进行后期数据分析。

[0045] 实施例1乳腺肿瘤评分系统的构建

[0046] 1、数据分析和3D图像获取

[0047] 本申请中,乳腺组织中的主要两种光学吸收剂是内源性氧合血红蛋白(Hb)和脱氧血红蛋白(deHb)。根据以下等式计算血液的光学吸收系数:

[0048]
$$\mu_a(\lambda, r) = C_{Hb}(r) \epsilon_{Hb}(\lambda) + C_{deHb}(r) \epsilon_{deHb}(\lambda) \quad (1)$$

[0049] 其中, $\mu_a(\lambda, r)$ 代表血液的光学吸收系数, $\varepsilon_{Hb}(\lambda)$ 代表内源性氧合血红蛋白 (Hb) 的摩尔消光, $C_{Hb}(r)$ 代表内源性氧合血红蛋白 (Hb) 的浓度, $\varepsilon_{deHb}(\lambda)$ 代表脱氧血红蛋白 (deHb) 的摩尔消光, $C_{deHb}(r)$ 代表脱氧血红蛋白 (deHb) 的浓度。

[0050] PA信号与光吸收系数 $\mu_a(\lambda, r)$ 和光通量 $\Phi(\lambda, r)$ 的乘积成正比, 光通量取决于波长 (λ) 和空间位置 (r)。由于750nm和830nm下背景乳腺组织的吸收系数 $\mu_a(\lambda)$ 和减少散射系数 μ_s' 非常接近, 因此在我们的研究中, 在每种波长的激光照射功率归一化后, 光通量大致相同。然后, 每个像素处的 SO_2 可以用以下公式计算。

[0051]

$$SO_2(r) = \frac{PA(\lambda_{750nm}, r)\varepsilon_{deHb}(\lambda_{830nm}) - PA(\lambda_{830nm}, r)\varepsilon_{deHb}(\lambda_{750nm})}{PA(\lambda_{750nm}, r)(\varepsilon_{deHb}(\lambda_{830nm}) - \varepsilon_{Hb}(\lambda_{830nm})) + PA(\lambda_{830nm}, r)(\varepsilon_{Hb}(\lambda_{750nm}) - \varepsilon_{deHb}(\lambda_{750nm}))} \quad (2)$$

[0052] 以上公式通过如下方法获得, 所用波长分别为 $\lambda_1=750nm$, $\lambda_2=830nm$, 光通量为 Φ , 则

$$PA(\lambda_1, r) = \Phi(\lambda_1, r) * \mu_a(\lambda_1, r) = C_{Hb}(r)\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) + C_{deHb}(r)\varepsilon_{deHb}(\lambda_1) \quad (3)$$

$$PA(\lambda_2, r) = \Phi(\lambda_2, r) * \mu_a(\lambda_2, r) = C_{Hb}(r)\varepsilon_{Hb}(\lambda_2) + C_{deHb}(r)\varepsilon_{deHb}(\lambda_2) \quad (4)$$

[0055] 考虑到同样激光能量下, $\Phi(\lambda_1, r)$ 与 $\Phi(\lambda_2, r)$ 差别较小, 可以忽略不计则通过联立方程 (3) 和 (4) 可得到 (2)。

$$SO_2(r) = C_{Hb}(r) / (C_{Hb}(r) + C_{deHb}(r)) = (PA(\lambda_1, r) * \varepsilon_{deHb}(\lambda_2) - PA(\lambda_2, r) * \varepsilon_{deHb}(\lambda_1)) / (PA(\lambda_1, r) * (\varepsilon_{deHb}(\lambda_2) - \varepsilon_{Hb}(\lambda_2)) + PA(\lambda_2, r) * (\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) - \varepsilon_{deHb}(\lambda_1)))$$

[0057] 其中 $PA(\lambda_1, r) *$ 为忽略 $\Phi(\lambda_1, r)$ 的 PA , $PA(\lambda_2, r) *$ 为忽略 $\Phi(\lambda_2, r)$ 的 PA , PA 值可直接通过超声探头采集获得。后面的分析中去除了 SO_2 值为负的任何像素。

[0058] 对于3D-PA/US量化计算, 每个超声切面的肿瘤边界首先由经验丰富的医生标记。然后, 我们计算了包围3D肿瘤区域 (Tumor region) 的最小体积椭圆 (LVE region)。通过将LVE的三个轴长度中的每一个延伸1.2倍, 我们获得了延伸椭圆 (Extension ellipse region)。我们将除肿瘤区域外的延伸椭圆内的区域定义为肿瘤周围区域 (Tumor surrounding region) 如图1所示。

[0059] 在标记肿瘤及其周围肿瘤区域后, 我们分别计算了两个区域的肿瘤内部氧饱和度平均值和肿瘤周围氧饱和度平均值, 我们设定了40%作为阈值以降低伪像的影响。同样, 我们还计算了肿瘤和肿瘤周围区域的血管密度 (vas den), 方法是用计算出的 $SO_2 > 40\%$ 的像素数除以相应区域的像素总数。

[0060] 2、统计分析

[0061] 我们使用非参数双尾Mann-Whitney U-test来计算两组之间的统计显著性。进行多次比较的Bonferroni校正 (试验次数: $n=3$), 对于肿瘤区域和肿瘤周围区域, P 值 = 0.017, 认为具有95%的统计学意义。采用 Hodges-Lehmann估计量给出两组之间的差异和95%的统计学意义。使用 Matlab (Mathworks, Inc.) 进行统计分析。

[0062] 3、结果

[0063] 24名患者 (16名T1期IBC和8名良性病变) 的结果被纳入统计分析。把它们分为三组: 良性组 (纤维瘤或乳腺腺病, $n=8$), 恶性组 (T1期IBC, $n=16$) 和正常组 (对侧健康乳腺, $n=22$)。在24名患者中, 由于2名患者对侧乳房中存在病变, 故被排除在正常组之外。其中恶

性组和良性组的肿瘤内部和肿瘤周围区域平均SO₂值如下表1所示：

[0064] 表1

类别	序号	肿瘤内部 SO ₂	肿瘤周边 SO ₂
恶性 肿瘤	1	0.624	0.656
	2	0.662	0.663
	3	0.664	0.688
	4	0.678	0.697
	5	0.685	0.698
	6	0.692	0.717
	7	0.695	0.722
	8	0.697	0.727
	9	0.711	0.731
	10	0.712	0.747
	11	0.718	0.750
	12	0.740	0.750
	13	0.748	0.754
	14	0.748	0.757
	15	0.761	0.772
	16	0.768	0.772
良性 肿瘤	1	0.683	0.667
	2	0.809	0.743
	3	0.825	0.777
	4	0.745	0.781
	5	0.802	0.785
	6	0.842	0.790
	7	0.794	0.803
	8	0.711	0.806

[0066] 如图2(a)所示,肿瘤区域对比,恶性组(Malignant)的SO₂平均值比良性组(Benign)低7.7%(95%置信区间:2.1%,12.4%)(P=0.016),也比正常组(Normal)低3.9%(95%置信区间:2.2%,5.5%)(P=0.010)。肿瘤周围区域对比(图2(b)),恶性组的SO₂平均值比良性组低了4.9%(95%置信区间:1.6%,8.4%)(P=0.009)。良性组和正常组之间SO₂平均值的差异在95%水平上没有显著差异。

[0067] 通过改变肿瘤区域(图3(a))和肿瘤周围区域(图3(b))的 SO_2 阈值,绘制用于区分恶性肿瘤与良性肿瘤的受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic,ROC)曲线。本实施例中肿瘤区域 SO_2 阈值设定为0.769至0.794,诊断恶性肿瘤的灵敏度为100%,特异性为62.5%,ROC曲线下面积为0.81。本实施例中肿瘤周围区域 SO_2 阈值设定为0.776至0.781,诊断恶性肿瘤的灵敏度为100%,特异性为75%,ROC曲线下面积(AUC)为0.84。发明人根据经验,设定肿瘤内部氧饱和度(SO_2)值和肿瘤周围氧饱和度(SO_2)值都以小于0.75-0.80为低氧倾向恶性作为评价标准,该数值为综合良恶性肿瘤ROC曲线得出保证敏感性及其特异性达到最佳,为更好判断良恶性肿瘤我们也根据实际需求调整ROC曲线阈值范围,例如提高 SO_2 范围从而提高恶性肿瘤诊断特异性,降低 SO_2 范围从而提高恶性肿瘤诊断敏感性。

[0068] 图4(a)描绘了恶性肿瘤(IBC)的PA/US融合成像结果,图4(b)描绘了良性肿瘤(纤维腺瘤)的PA/US融合成像结果。在恶性肿瘤内部和周边能够观察到更丰富、形态不规则的较低 SO_2 血管(对应表1恶性样本11,肿瘤内部 SO_2 为0.72,周边 SO_2 为0.75,低于设定阈值)(图4(a)),与良性病变血管模式不同(图4(b))(对应表1良性样本6肿瘤内部 SO_2 为0.84,周边 SO_2 为0.79,高于设定阈值)。如图4(a)肿瘤内部多条血管(>3条,或交织成网),血流丰富程度评分为2-丰富;肿瘤周边多个区域出现多条血管,血流数量评分为2-丰富;肿瘤血管空间走行评分为1-不规则;肿瘤穿入血管情况评分为1-有。

[0069] 对于恶性病例,基于常规超声结果对恶性肿瘤进行准确的分级是困难的,因为恶性肿瘤可能与良性肿瘤呈现相似的规则形状。另外,X射线乳腺摄影和CD31免疫化学(IHC)血管染色结果如图5所示。X线摄影结果图5(a)显示,由于肿物没有明显的钙化和清晰的边界,故X线摄影很难检测到恶性肿瘤。图5(b)的X摄影结果显示,良性肿瘤不能像常规超声那样容易识别。IHC血管染色结果显示,恶性肿瘤内部和周围出现了更多的CD31染色血管(图5(c)),而良性肿瘤内部和周围则没有这种情况(图5(d)),这与2D PA/US成像结果一致。

[0070] 实施例2、评分应用例

[0071] 2018年5月,从乳腺外科门诊招募了乳腺肿瘤小于2cm且接受BIRADS评分为4的患者1名,患者的血管图像如图6(a,b)所示。

[0072] 图6(a)肿瘤内部血管体积占结节体积比例>50%,血流丰富,评分2分;肿瘤周边血管分布范围>结节体积50%,血流数量丰富,评分2分;肿瘤血管空间走行扭曲、呈囊状扩张、吻合支杂乱,不规则,评分1分;肿瘤穿入血管,有,评分1分;图6(a)总评分6分。根据形态学得分判定为恶性倾向。图6(a)肿瘤内部 SO_2 为0.72,周边 SO_2 为0.75,低于设定阈值,根据功能学评分判定为恶性倾向。综上所述图6(a)肿瘤判断为恶性倾向。

[0073] 图6(b)肿瘤内部血管体积占结节体积比例<50%,血流少,评分1分;肿瘤周边血管分布范围<结节体积50%,血流数量少,评分1分;肿瘤血管空间走行无扭曲、呈囊状扩张、吻合支杂乱现象,评分规则,评分0分;肿瘤无穿入血管,评分0分;图6(b)总评分2分。根据形态学得分判定为良性倾向。图6(b)肿瘤内部 SO_2 为0.84,周边 SO_2 为0.79,高于设定阈值,根据功能学评分判定为良性倾向。综上所述图6(b)肿瘤判断为良性倾向。

[0074] 经过病理学诊断和临床诊断该名患者确实为良性肿瘤。

[0075] 虽然,上文中已经用一般性说明及具体实施方案对本发明作了详尽的描述,但在本发明基础上,可以对之作一些修改或改进,这对本领域技术人员而言是显而易见的。因

此,在不偏离本发明精神的基础上所做的这些修改或改进,均属于本发明要求保护的范围。

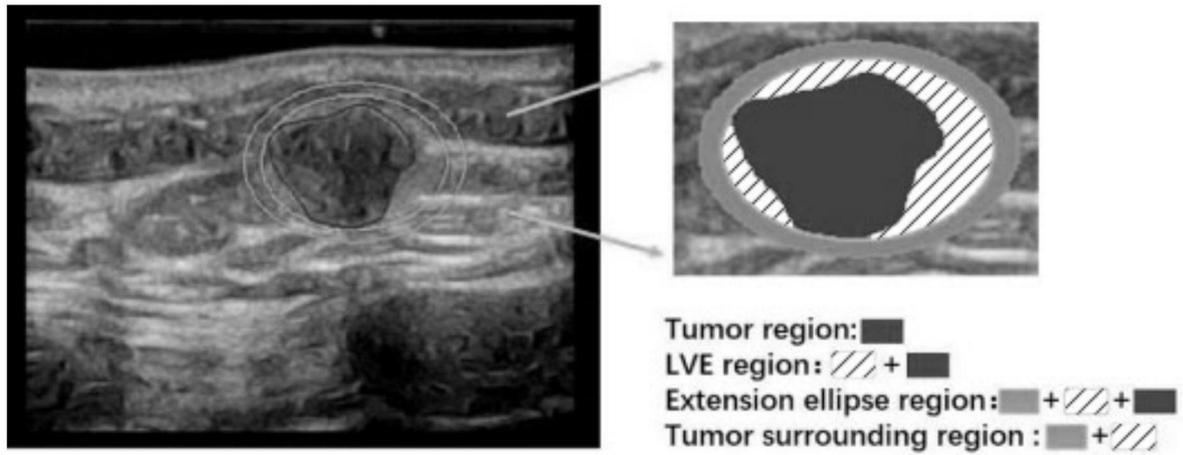


图1

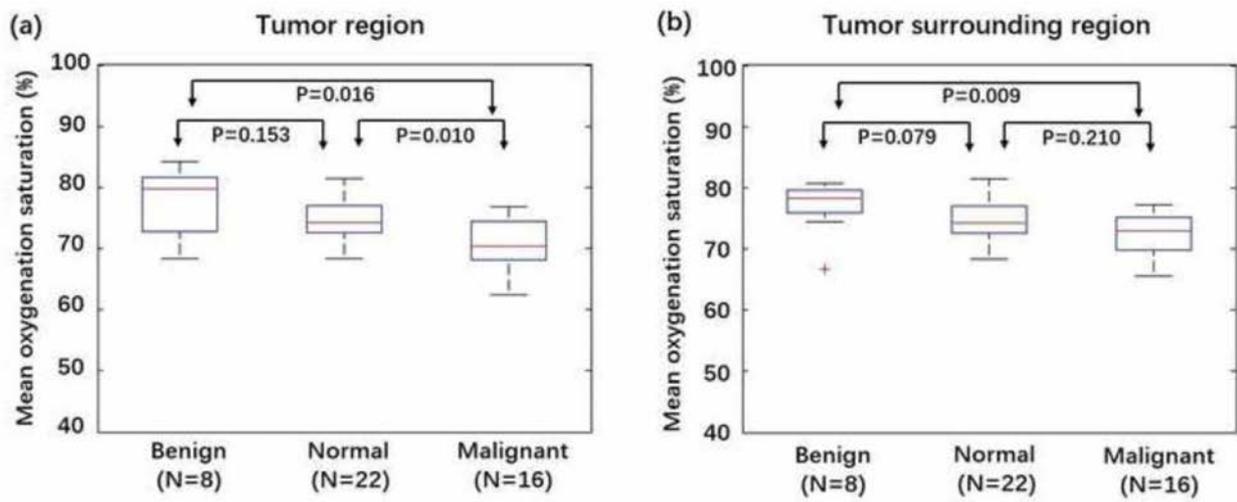


图2

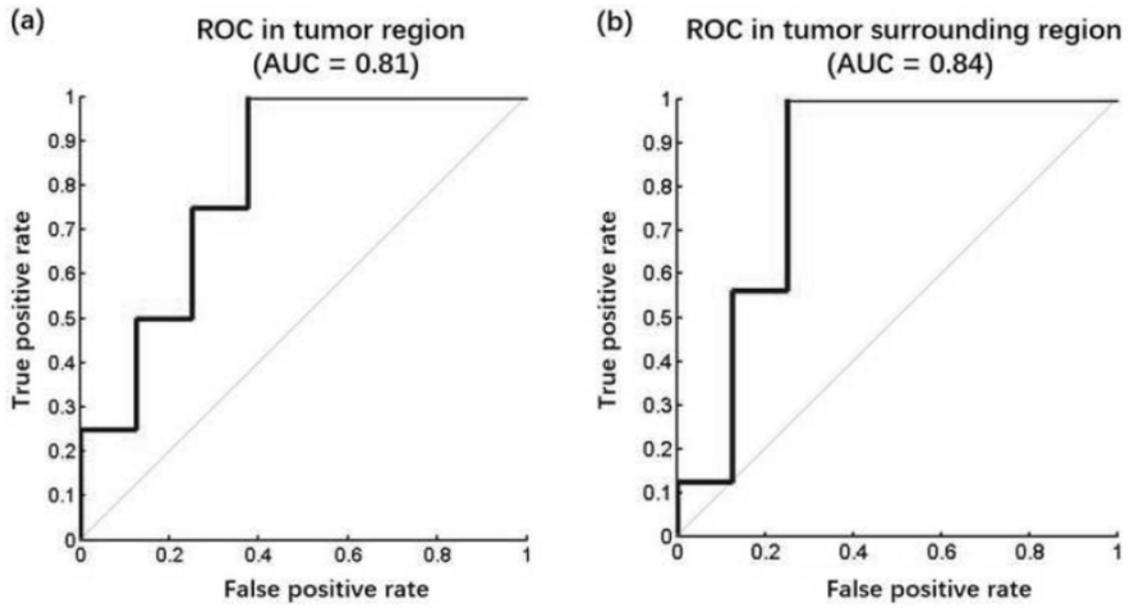


图3

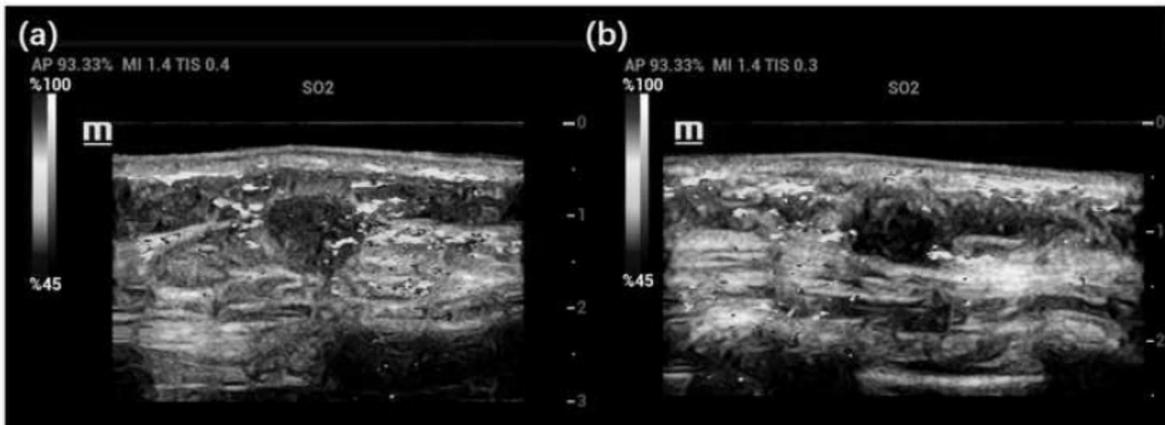


图4

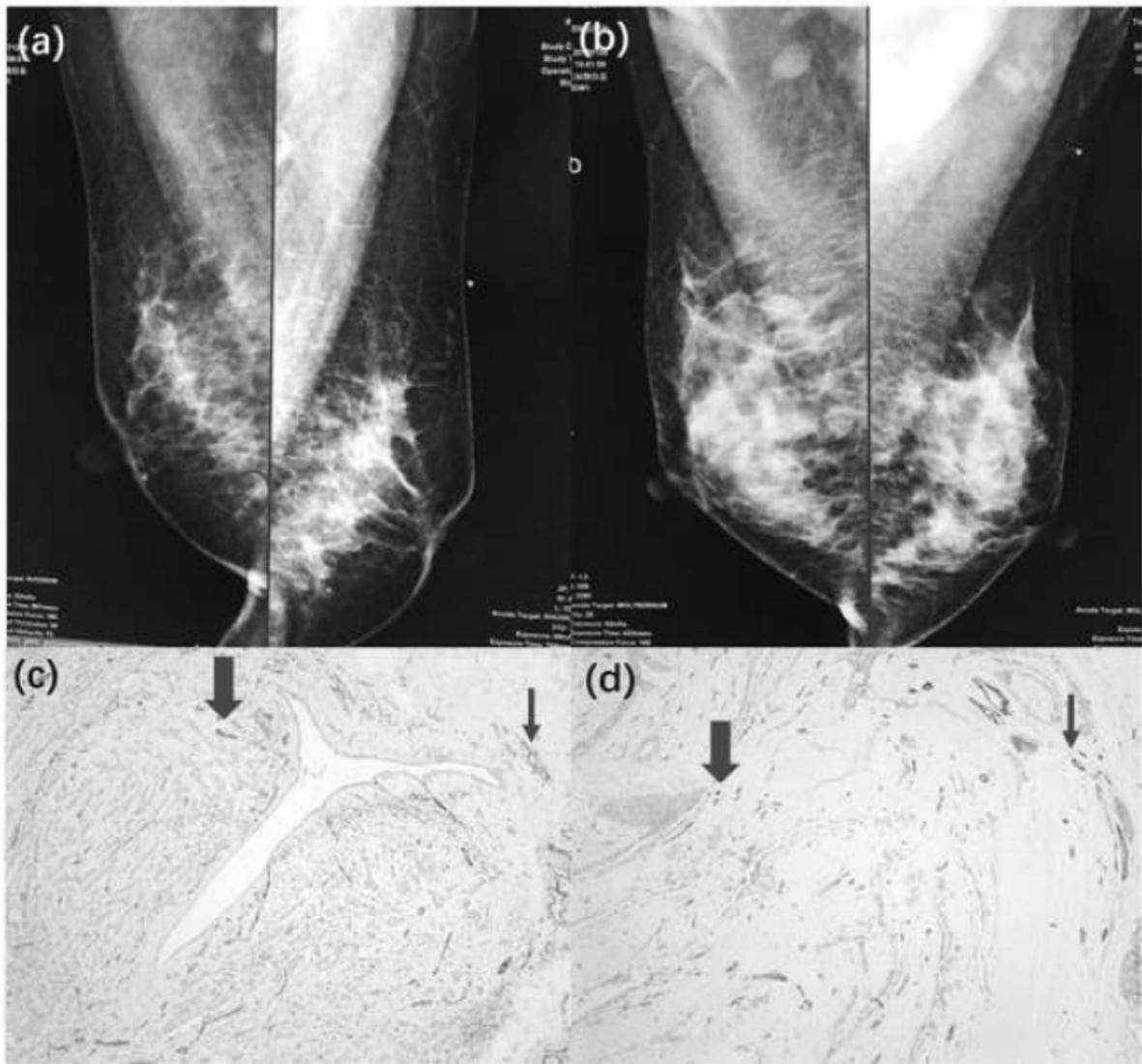


图5

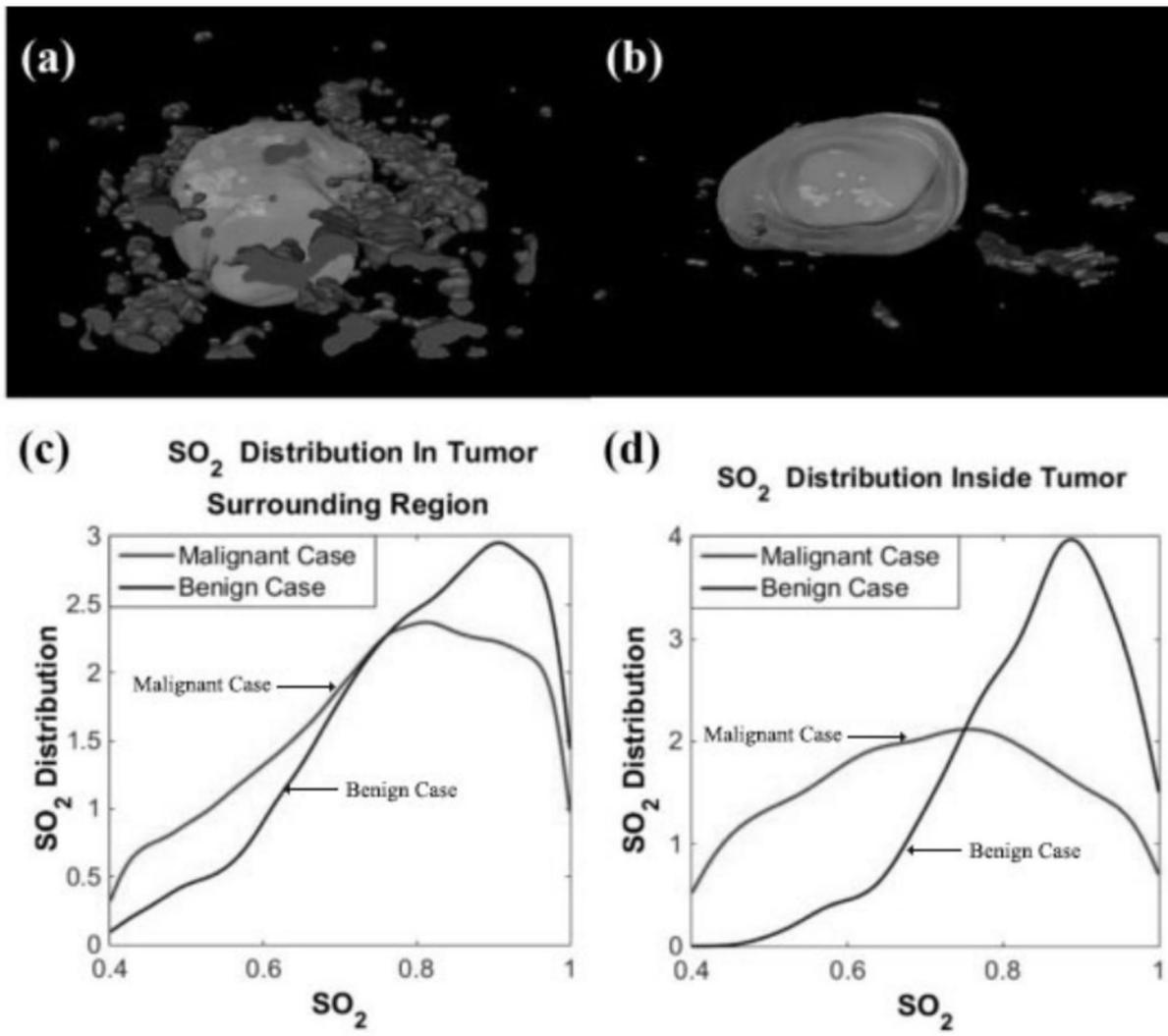


图6

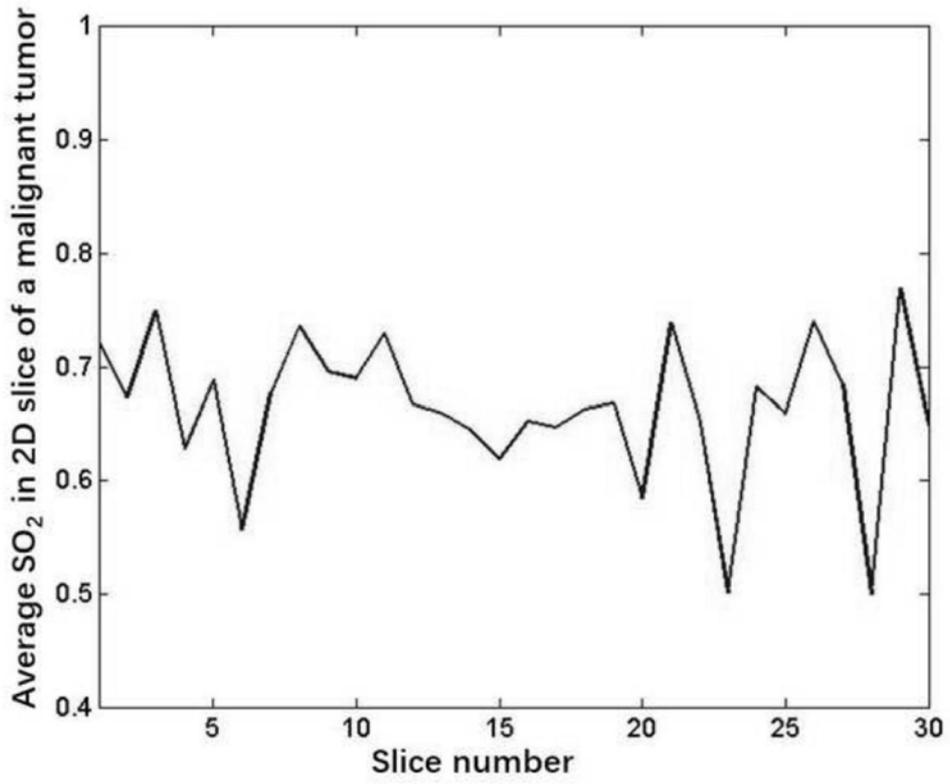


图7

专利名称(译)	三维光声成像在乳腺肿瘤评分系统中的应用		
公开(公告)号	CN110403576A	公开(公告)日	2019-11-05
申请号	CN201910707853.1	申请日	2019-08-01
[标]申请(专利权)人(译)	中国医学科学院北京协和医院		
申请(专利权)人(译)	中国医学科学院北京协和医院		
当前申请(专利权)人(译)	中国医学科学院北京协和医院		
[标]发明人	杨萌 姜玉新 王铭 李建初 齐振红 苏娜 赵辰阳 韦瑶 桂阳 张睿 刘思锐		
发明人	杨萌 姜玉新 王铭 李建初 齐振红 苏娜 赵辰阳 唐天虹 韦瑶 桂阳 张睿 刘思锐		
IPC分类号	A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/0095 A61B5/72		
代理人(译)	鲍晓芳		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

三维光声成像在乳腺肿瘤评分系统的应用，包括如下步骤，(1)光声/超声双模态成像通过体外形式对乳腺肿瘤进行图像信息采集；(2)分析采集到的图像信息并分别进行形态学评分和功能评分；(3)结合形态学评分和功能评分结果，得出综合评分并判断乳腺肿瘤是否具有恶性倾向结果；如形态学评分或功能评分一项或全部判断为恶性倾向则认为肿瘤为恶性倾向。本发明通过进行肿瘤三维成像可以提供更稳定的量化结果。此外，与单纯乳腺三维光声成像相比，借助超声成像描绘肿瘤区域，可以分别分析肿瘤外部和内部特征，提高诊断灵敏度和特异性。此外，本发明基于氧饱和度(SO₂)临界值来对恶性和良性肿瘤进行区分，更加方便、可重复性高、诊断更客观。

$$S_2(t) = \frac{P_A(t; \text{sum}) \cdot C_{\text{sum}}(t; \text{sum}) - P_A(t; \text{sum}) \cdot C_{\text{sum}}(t; \text{sum})}{P_A(t; \text{sum}) \cdot (C_{\text{sum}}(t; \text{sum}) - C_{\text{sum}}(t; \text{sum})) + P_A(t; \text{sum}) \cdot (C_{\text{sum}}(t; \text{sum}) - C_{\text{sum}}(t; \text{sum}))} \quad (2)$$