

动态光学乳腺成像 (DOBI) 在中国的应用研究结果

DYNAMIC OPTICAL BREAST IMAGING

- *A New Technique to Detect Breast Cancer at Early Stage* -

RESULTS OF INVESTIGATIONAL USE OF DOBI COMFORTSCAN IN CHINA

G. John Zhang, Ph.D

DOBI Medical International, 1200 MacArthur Blvd, Mahwah, NJ 07430 USA

Weiping Wang, Ph.D

新奥博为技术有限公司, 河北廊坊开发区, 华祥路, 065001

杨德启, MD

北京大学人民医院乳腺科, 北京市西城区西直门南大街11号, 100044

蒋宏传, MD

首都医科大学附属北京朝阳医院乳腺科, 北京市朝阳区白家庄路8号, 100020

目 录

目录.....	2
摘要.....	3
关键词.....	3
一、 引言.....	4
1.1 新的诊断技术需求	4
钼靶.....	5
超声、MRI 和 PET	5
活检.....	6
1.2 检测早期乳腺癌的新技术 — 动态光学乳腺成像 (DOBI)	6
新血管生成在新型乳腺癌诊断技术中的作用.....	7
动态光学成像 (DOBI) 技术在早期乳腺癌诊断中的应用.....	10
二、 材料和方法.....	13
2.1 ComfortScan (舒怡) 系统的组成和介绍.....	13
2.2 ComfortScan (舒怡) 系统的使用.....	15
2.3 ComfortScan (舒怡) 系统的扫描采集	16
2.4 ComfortScan (舒怡) 系统的图像处理	16
2.5 ComfortScan (舒怡) 系统的图像解释	17
2.6 ComfortScan (舒怡) 系统与钼靶的对比.....	18
三、 患者和结果	19
四、 临床试验讨论	22
五、 结论.....	26
感谢	27
参考文献	29

摘要

本文介绍一种新型基于动态光学乳腺成像 (Dynamic Optical Breast Imaging – DOBI[®]) 技术对乳腺恶性病变早期诊断的舒怡 (ComfortScan) 系统的临床研究。这项研究是在北京大学人民医院和首都医科大学附属北京朝阳医院进行的, 旨在验证使用DOBI舒怡 (ComfortScan) 系统进行乳腺恶性病变诊断的有效性和安全性。ComfortScan对病检测知和分析的机理是使用近红外光穿过受到压力刺激的乳腺组织, 并且实时记录由于血流量和代谢率的变化所引起的反映。这两种乳腺恶性病变 (肿瘤新血管生成: Tumor Angiogenesis) 的天然特征 (Bio-Signatures) 变化是通过受到外力刺激由近红外线观测和分析到的。初期的临床试验结果表明通过使用这一活体内部、非侵入、非辐射、非疼痛的分子血管动态光学乳腺成像ComfortScan能够帮助医生进行临床诊断和提高诊断准确率。但是, 更广泛的临床应用还需要进一步的大量临床实验评估。

A clinical study on Dynamic Optical Breast Imaging (DOBI[®]) modality was performed in Beijing to verify the safety and effectiveness of using DOBI Medical's ComfortScan[®] system in diagnosing malignancy in lesions of the breast. The ComfortScan[®] system is based on sensing and analysis of near infrared light penetration through the breast tissue and recording of the reaction of the tissue to a compression stimulus that induces changes in blood volume and metabolic rates associated with tumor angiogenesis in the breast. Preliminary results showed that the ComfortScan can help the performance and accuracy of clinical doctors through an In-Vivo, Non-Invasive, Non-Ionizing and Non-painful molecular vesicular Dynamical Optical Breast Imaging technology. However further evaluation of clinical significance for broad clinical applications is necessary.

关键词

乳腺癌(Breast Cancer), 乳腺成像(Breast Imaging), 钼靶(Mammography), 光学成像(Optical Imaging), 功能成像(Functional Imaging), 肿瘤新血管生成(Tumor Angiogenesis)。

一、 引言

多年以来，恶性肿瘤的诊断方法一直是医工作者和研究人员非常重视的课题。根据美国癌症协会¹（American Cancer Society）的报告，在世界范围内乳腺癌是导致妇女死亡的最常见癌症。中国卫生部最新的统计数据表明，中国乳腺癌高发妇女人群年龄段是在30岁到54岁之间，年龄段比西方国家提早了10~15年。目前，由于缺乏预防性的知识和早期诊断低效，千万名中国妇女仍然处于毫无知觉的疾病发展威胁下，一旦癌症发现往往已到了中晚期。来自中国抗癌协会（CACA）的数据表明，中国主要城市的乳腺癌发病率和死亡率分别在以37%和38.9%的速度增长，而在过去的十年中，农村地区的死亡率在以39.7%的速度增长。近几年，乳腺癌的死亡率每年增长3%²。

美国医学研究所指出³，通过对早期癌症发展进行干预的早期乳腺癌检测或普查可以降低乳腺癌死亡率。在临床上，超过90%的早期乳腺癌患者可以在保持乳腺尽可能完好的基础上生存（活）十几年。所以不可否认，临床诊断和早期乳腺癌检测需要一种先进、有效的乳腺检查。

1.1 新的诊断技术需求

在乳腺癌诊断领域，目前的方法对区分恶性和良性是有其能力上的局限性。钼靶在检测良性肿瘤的能力方面，特异度较低。此外，对致密性乳房妇女的钼靶图像解释困难⁴。在美国，每年有超过一百万妇女需要经过活检（估计花费17亿美元），以确认可疑组织是否确实存在癌变。超过80%的活检结果是良性的 — 增加了医疗成本和患者的痛苦以及对诊断的不信任⁵。此外，一些钼靶的辅助技术，例如 MRI 和 PET 非常昂贵，或者他们（超声和MRI）在检测钙化点方面不一致，或者，超声对小肿瘤检测方面不一致。我们需要的是一个非侵害性、成本适当的钼靶辅助技术，从而可以区分良恶性病变，这样就可避免不必要的活检。

对此需求，2001年3月8日，美国医疗科技学会在一份公开出版物上的文章发布了一个新的研究课题，即“钼靶及其未来（Mammography and Beyond）”，呼吁进行改进乳腺成像技术的活动。除了将钼靶片定性为新的成像技术对比的“金标准”外，文章认为“任何单项成像技术都不可能准确检测所有的乳腺异常”，“最终，最佳的检测可能在于使用几种不同的技术”⁶。

目前，乳腺癌检测分为三步。首先，通过身体检查或钼靶普查判定乳腺组织是否异常；第二步，使用图像技术判断是否需要进一步进行乳腺活组织检查（活检）；第三步，如果需要的话，使用活检来诊断乳腺异常组织属于良性还是恶性。恶性畸变可以进一步进行生物化学定性，并且根据肿瘤大小以及转移、扩散情况来划分癌变阶段，以决定病状的诊断和治疗⁷。下文部分将对钼靶、超声、MRI、PET和活检几种诊断工具进行简单介绍。

钼靶

钼靶（乳腺X射线照相）通常既可用于乳腺普查也可用于乳腺癌诊断。普查钼靶用于无症状妇女的乳腺疾病检查。诊断钼靶用于有症状妇女的乳腺疾病检查，或者用于进一步探查由普查钼靶发现的可疑区域。然而，钼靶并不能检测癌症本身，它们仅帮助识别组织异常，然后对其进行解释或者进行其它的辅助检查，例如超声，但是最终需要活检诊断⁸。虽然大多数研究证明对妇女使用钼靶进行普查可以显著地降低由于乳腺癌带来的死亡率，但是只有大多数超过50岁的妇女能够从钼靶普查中受益。对50岁以下女性，普查的价值还不是很清楚⁹。因为40多岁的妇女通常处于绝经期前，她们通常比绝经后妇女的乳腺更致密，所以钼靶读片（诊断）更困难——带来一些不确定性。钼靶对于那些经过雌激素替代治疗的绝经期后妇女同样面临难以解释的问题¹⁰。因为钼靶检查的特异度相对很低，所以较多假阳性的诊断会给普查带来负方面的影响。对于钼靶中发现的疑似肿瘤，经过活检确定有80%左右的为良性¹¹。研究表明，钼靶的误诊会对妇女的心理和情绪产生消极影响，并且扰乱日常生活3到18个月¹²。由于年轻妇女和绝经前妇女乳腺组织致密，使得钼靶片更难以解释，因此提高诊断方法的特异度和灵敏度将会特别使广大的年轻妇女受益。

超声、MRI 和 PET

一旦检查或钼靶扫描发现异常，下一步的乳腺癌检查就会用到其他辅助技术（例如乳腺超声，MRI和PET），或者，最后活检确诊。超声可以帮助判断钼靶中出现的异常是囊肿或实质性肿块¹³。根据美国癌症学会的研究，被钼靶检测出的癌症超过半数呈现为微钙化点群，而超声对钙化点不能进行一致性检测，对很小肿瘤检测也存在问题¹⁴。由于超声检查受操作者的操作影响而导致它的假阴性率从3%到47%不等，因此它不适于乳腺首次的影像检查⁶⁷。

MRI（核磁共振成像）是除超声外的另一个辅助靶扫进行乳腺病变检查的技术，

它对于钼靶普查或临床乳腺检查识别的乳腺病变进行进一步的诊断。MRI证明对一部分乳腺病变是有用的。MRI对于广泛的乳腺癌诊断应用来说，依然是一个未经证明的技术。此外，它是一个较昂贵的诊断方法，并且不能检测微钙化点¹⁵。

基于恶性组织在葡萄糖代谢方面与良性病变组织的不同，正电子发射断层扫描（PET）使用放射性跟踪的方法（比如标记葡萄糖）来识别体内高代谢活动的区域。但PET扫描是一个很昂贵的靶扫辅助检查方法，并且因为它需要在体内注射放射性物质，对人体是有侵害性的。

活检

美国癌症协会认为，活组织检查（活检）是检测癌症是否确实存在的唯一途径。各种活检方法都是将取出的组织样本在显微镜下检查。活检分为细针穿刺活检（FNA）、空心（粗）针穿刺活检（CNB）和传统的外科手术或切片活检¹⁶。外科手术或切片活检是取出组织进一步研究的传统方法——它们也最昂贵和具有创伤性。细针穿刺活检需要用非常细的针管从可触肿块的囊肿中吸取液体或细胞组织。粗针穿刺活检比FNA活检更有创伤性，因为它使用带有特殊刀刃的大针头切除组织切片。组织切片通常是足够大的，大到足以使病理学者可以分辨乳腺癌已入侵或未入侵。

因为80%的乳腺活检结果表明是对良性组织进行的活检，所以不必要的活检会使医疗保健成本提高，并给患者带来一定的痛苦、带来可能的伤疤和焦虑。如果一种钼靶的辅助影像技术可以降低大量不必要的活检，那么无论是对医疗保健提供者还是对患者都具有非常重要的意义和利益。

由于非侵入性的DOBI（动态光学乳腺成像）技术是设计用来识别伴随早期乳腺癌生长的毛细血管瞬时变化的，因此它有潜能来提供一种新的普查工具，同时DOBI ComfortScan（舒怡）系统也具有潜在在改善目前乳腺癌诊断和治疗监控方面发挥关键作用。

1.2 检测早期乳腺癌的新技术——动态光学乳腺成像（DOBI）

全世界的医务工作者都在寻找一种创新的而且低成本的技术，以提供更多的诊断信息来完善现有的诊断数据，从而可以使他们提供更全面更精确的诊断。不可否认，用于早期乳腺癌检测和乳腺保守治疗评估的新型普查、复查和监控工具，正在乳腺癌检查中日益引起更大的关注。动态光学乳腺成像（DOBI）的舒怡系统（ComfortScan

)并不是要替代钼靶而是一种无侵入、无放射的医疗成像系统。它的设计目的是通过提供钼靶、超声和物理检查所不能提供的新的图像病理信息来辅助医生进行早期乳腺癌的诊断。

DOBI技术的医学和科学基础是对维持肿瘤生长的新血管生成的成像。这种称为“新血管生成”(Angiogenesis)的过程已经通过科研证明是与大多数癌症的生长和演化相关的、是与超过70种的其他人类疾病联系起来的。从某种程度上讲,医学和科技专业人员还不能够直接在体内对新血管生成直接成像。因此,我们开发的舒怡系统(ComfortScan)提供了至今医生还无法确定的体内异常血管病变存在的新的重要生理学信息。

新血管生成在新型乳腺癌诊断技术中的作用

自从 Judah Folkman 在1971年发表的开创性的学说以来,在已有血管上形成和生长新的血管被称为“新血管生成”(Angiogenesis),并且被普遍公认为是发生在健康组织和疾病组织上的关键生物过程¹⁷。在正常情况下,新血管生成对于再生、胚胎发育和伤口修复是必须的。在上述情况下,复杂的新血管生成过程维持着微妙的平衡。这种平衡是由多种新血管生成刺激生长因子、心血管抑制剂、细胞集合分子(Cell-bound)、细胞外基质(ECM)和其他调节因子作用完成的。但是,当这种平衡倾斜时就会产生太多或太少的新血管生成,从而导致不同的病理状态,例如癌症、风湿性关节炎以及冠状动脉疾病等^{18,19}。文献[20]已对于新血管生成在乳腺癌中的作用作了详细的论述。

像所有细胞一样,初期的肿瘤细胞需要连续不断的养分和氧气的供应,以及消耗物的排泄。只要肿瘤在很小的状态(大约直径1毫米左右),扩散过程(通过细胞膜)就足以提供养分和排泄废物。生长超过“一个毫米限度”,肿瘤细胞必须生长它们自己的供血系统,这就像其周围的健康组织那样(如图1所示)。正常的细胞组织交织在密实的毛细血管网中。毛细血管由内皮细胞构成,它们负责供应养分、排出废物。当细胞缺氧时,细胞组织释放新血管生长因子(例如血管内皮生长因子(VEGF)和碱性成纤维生长因子(bFGF)),从而刺激内部细胞繁殖并形成新的毛细血管。模仿正常细胞,某些肿瘤细胞也具有分泌新血管生长因子的能力——从而从附近组织中吸引内皮细胞导致内皮细胞繁殖。通过促使毛细血管生长进入肿瘤,肿瘤细胞直接从中获取丰富含养分和氧气的血液,并且将其作为排泄废物的通道。这就使得肿瘤细胞迅速地

生长同时广泛地扩散。一些些医生通过观察肿瘤标本是否存在致密性毛细血管网来判断肿瘤的发育阶段，并预测其未来发展过程²¹。肿瘤的新血管生成过程^{22,23,24}是按照下面描述的顺序发生的：

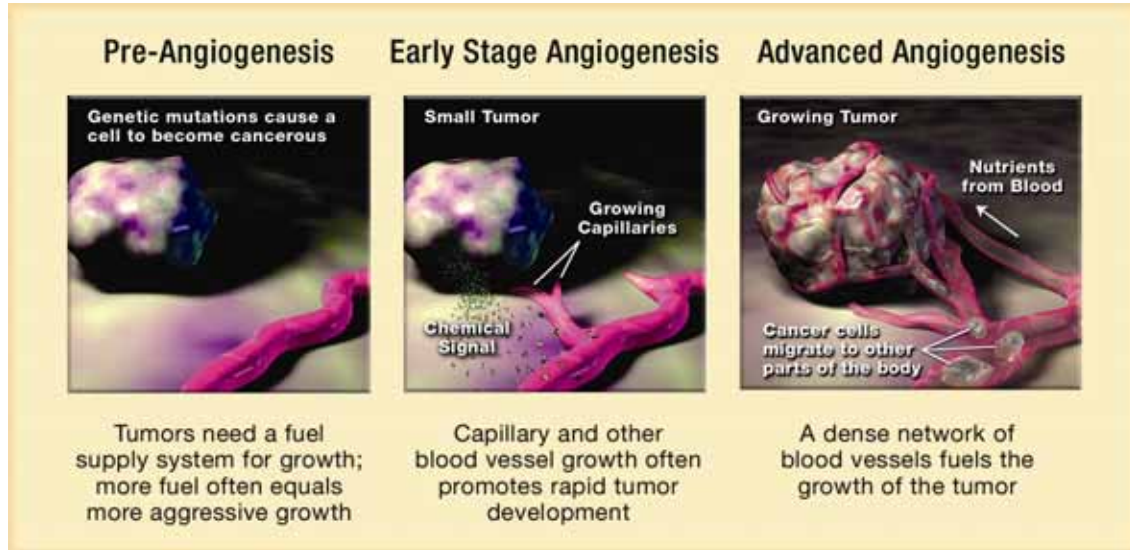


图1. 肿瘤新血管 (Tumor Angiogenesis) 发展过程阶段

- 1、 **初始阶段**：病变组织（肿瘤）生成并释放新血管生长因子，并且将这些生长因子扩散到周围的组织中。
- 2、 **通过内皮细胞增殖和侵入阶段**：新血管生长因子附着在附近血管内皮细胞的感受器上。在内皮细胞内部，信号从细胞表面向细胞核发送，细胞开始产生新的分子包括酶。酶将壳似的环绕血管的细胞基质溶解出一个小洞。内皮细胞开始分裂（繁殖），并通过溶洞向着肿瘤方向生长迁移。称为黏附分子或细胞整合素（ $\alpha\beta3$ 和 $\alpha\beta5$ ）的特殊分子，帮助向前拉伸血管芽尖端。一种称为基质金属蛋白酶的额外的酶，融解萌发血管前端的组织，随着血管的扩张，组织就被改造为环绕血管的形状。萌发的内皮细胞环绕构成血管管道，各个血管管道连接起来形成完整的血管环以循环血液。
- 3、 **血管成熟阶段**：新生成的血管管道由特殊的肌细胞生长保持稳定，肌细胞提供结构化支撑。血液开始从新生成的血管流动。这些新血管就是肿瘤赖以生成富含养分和血液环境的机构，肿瘤得以迅速性生长和在体内扩散。没有这个环境，肿瘤将局限在前面所述“一毫米限度”范围内——缺少养分并被自身废物所窒息。

恶性组织的新生成血管有常见的共有特性。总的来说，这些特性包含一个“独特的血管形态”或“新血管生成特征”。这一特征是可以使用 DOBI 舒怡（ComfortScan）检测到，并且可以用于帮助诊断恶性组织是否存在。这种独特的肿瘤心血管生成特征与良性状况下简单的炎症是很不同的。“新血管生成特征”将如下所述：

- **高密度及高血含量**：为肿瘤供养的血管比正常组织的血管更多并且更密²⁵。通过对几组乳腺癌成功地使用血管成像技术进行了成像，Feldman²⁶和Watt²⁷分别证实了乳腺癌中不同血管分布的存在。与Schoenberger²⁹和Cosgrove³⁰一样，Wells使用超声也得出了同样的结论²⁸。致力于研究肿瘤形成机理的Folkman的结果从不同的角度验证了这些与众不同的血管分布³¹。Weidner的实验组织学也支持这个结论³²。Weidner发现癌肿瘤特别是癌变肿瘤周围的微血管密度与其它处相比是最大的。
- **血流阻力**：为供养肿瘤而生成的血管在轻微加压下比起正常血管对血流显示出更强大的阻力^{33,34}。为了解释这个现象几种理论已经被科学界提出。
- **血管塌陷**：为供养肿瘤而生成的血管在外部压力下更会出现血管（壁）塌陷的现象。另外，现在也有几种理论试图解释此现象以及它与血流阻力的关系。例如，一种理论认为，由于肿瘤区域的血管壁有更高的渗透性^{35,36}，肿瘤区的空隙流压力（IFP）是比较高的（20毫米汞柱mmHg）。事实上，它是与微血管压力（MVP）接近并与其保持均衡状态^{37,38}。这现象和正常组织的空隙流压力（IFP）（0毫米汞柱mmHg）形成鲜明的对比。在肿瘤区，这种高空隙流压力会导致了内部的坏死和血管的塌陷。
- **高氧消耗及光传播衰减**：由于肿瘤快速生长时比起正常组织需要更多的氧，为供养肿瘤而生成的血管显示出携带血氧的消耗量相当大。此外，不带氧血显示出光传播衰减特性，这可以用多种技术检测到^{34,39,40,41}。

除了以上部分引用的可观测物理特性外，对乳腺癌患者出现的新血管生成分子分析的研究显示，整（粘）合素 $\alpha v \beta 3$ 在新血管生成中发挥着重要作用。较高等级的整合素 $\alpha v \beta 3$ 的存在会促进新血管生成，相反，低等级的整合素 $\alpha v \beta 3$ 则是乳腺癌患者不复发存活的重要征兆^{42,43}。另外，临床研究证明新血管生成的程度与包括乳腺癌在内的几种癌症恶化趋势有关。研究者们还研究出了一种在活体内检测新血管生成的新颖方法，既使用核磁共振成像（MRI）和通过LM609单克隆抗体标记内皮整合素 $\alpha v \beta 3$ 的顺磁性

对比剂。这种新方法也使MRI能观测到新血管生成这一热点，这是普通MRI作不到的⁴⁴。这些重点研究伴随乳腺癌发展的分子过程和血管分布变化的技术具有提高乳腺癌诊断灵敏度和特异度的潜力。它们也是使用DOBI舒怡（ComfortScan）进行乳腺癌诊断的核心。

总之，当肿瘤长大到超过2立方毫米后，肿瘤需要血管网来供应养分和氧气以及排泄废物⁴⁵。这种内部导致血管形成的复杂过程被称为肿瘤“新血管生成”（“Tumor Angiogenesis”）。和恶性病变生长相关的血管分布增强可以通过微血管密度计数（MVD）来测量⁴⁶。在乳腺癌领域，肿瘤新血管生成及其在临床意义一直被重点地研究⁴⁷。众多研究文档表明较高的MVD和节结与间隔转移存在着相关性¹⁸，从而建立了新血管生成的存在和乳腺癌的病变之间的联系^{48,49}。这些最近的发现提出，乳腺癌中的高MVD和肿瘤产生转移的趋势有关，因此可能是一个预兆⁴⁸。Gasparini指出乳腺癌是一种依赖新血管生成的疾病⁴⁹。所有的实体瘤一旦发育了血液供应系统，就有可能转变为恶性肿瘤。新血管生成是肿瘤生长吸引新血管的过程，这个过程使得它们可以获取养分及排出废物。现代光学成像技术和成像处理的发展，使得识别早期乳腺癌生长相关的微小血管分布变化成为可能。通过检测这些变化，就可以得出的血管分布形态特征，从而达到检测癌前病变。

动态光学成像（DOBI）技术在早期乳腺癌诊断中的应用

DOBI舒怡（ComfortScan）系统中采用的成像技术在光学成像领域已经80多年的开发和试验历史，过去人们就利用可见光来照射乳腺组织。Max Cutler 率先在1929年提出了乳腺光学成像技术⁵⁰。他利用了一种称为“透照（摄影）”技术，对乳腺组织进行透视。这种技术展现了红色光在穿过正常组织和穿过临近癌的心血管生成组织时的明显不同。但这种技术证明在临床上是无效的并且再没使用过。虽然如此，它标志着早期光成像在临床上的应用。

近年，Ertedal和Profio⁵¹利用取下的乳腺组织展现血液内含物（脱氧血红蛋白）影响乳腺组织中的透射率（光谱吸收）。Profio et al⁵²也观察到了双波段系统检测的对比量，并且发现测量和带氧血红蛋白与脱氧血红蛋白模型有很好的相关性。他们还报告了先前未发表的研究数据，这些数据是在圣巴巴拉（Santa Barbara）癌症研究所研究良性和恶性乳腺组织血管分布时取得的。他们发现，癌边缘和癌周围组织的血红细胞的平均浓度比正常组织要高。“透视成像”的结果表明光对比度和“在癌和纤维瘤的

子群组织中血红蛋白（血红细胞）的浓度有很强的相关性”。在600 - 900nm（纳米）波段可以观测到光谱吸收。Peters⁵³还研究了在500 - 1100nm的光谱的透射、反射、散射和吸收率，并发现只有含氧血红蛋白和水分含量是可以确切提供光谱差异的信息。

现在临床医学已经确定与恶性病变发展相关的血管分布是与正常健康组织的血管分布不同的⁵⁴。DOBI 的舒怡（ComfortScan™）系统可以检测这种差异，它是通过评估在外部加压刺激后、光衰减随时间的变化来实现的。应用动态光学乳腺成像（DOBI）技术的ComfortScan（舒怡）系统对血液含量的动态变化和脱氧血红蛋白的变化很敏感。这两种变化通常是在恶性肿瘤中发现的，也是一种唯一的肿瘤新血管生成“特征”（Bio-Signature）的结果。ComfortScan（舒怡）系统通过对乳腺施加均匀的压力来测量这两种变化。施加压力的变化可以将良性（或正常）组织毛细血管中的血液挤压到动静脉中，使其良性区域内的总血量减少和单位时间内的脱氧血红蛋白减少（新陈代谢率降低）。相反，施加压力的变化可以使肿瘤周围弯曲的新血管生成结构的血管坍塌、毛细血管发生堵塞，使新血管生成的毛细血管血流阻力加大、血液流动变慢，导致其恶性区域内的总血量增加和单位时间内的脱氧血红蛋白增加（新陈代谢率增高）。淤集到肿瘤新血管生成结构血液在肿瘤周围形成一个肿瘤四倍左右的充血区域（肿瘤血床），并且以比正常组织快到四倍的速度变为脱氧血（血氧交换是在毛细血管进行）。DOBI ComfortScan（舒怡）系统显示血容量和脱氧血红蛋白随时间的变化。因为恶性病变的这些变化吸收光较多，因此他们在ComfortScan（舒怡）的图像中呈现为低亮度。而正常或良性组织具有正常血管分布、其代谢率较慢、光吸收不会有大的变化。从而他们比恶性肿瘤具有更强的光亮。

和早期不成功的光透视技术相比，DOBI舒怡通过机械扰动的方法来生成一个动态信号。DOBI舒怡的发光二极管（LED）阵列照射乳腺上具有恶性肿瘤独特特性的毛细血管区域。正如上所述，在新血管生成过程中，癌肿瘤生长会在其周围形成密集的毛细血管网。这些毛细血管为肿瘤的生存供给氧气和养分，同时它们也表现出了DOBI舒怡（ComfortScan）可以检测到的恶性肿瘤的生理“标记”（Bio-Signature）。这些生理标记包括密集血管分布，大血流阻力，高血液脱氧，强衰减光传输，和在外部压力下较大的血管坍塌³⁴。

传统的诊断成像设备主要检测静态的形态（结构）变化，而DOBI舒怡（ComfortScan）是设计用来检测动态的生理变化，即恶性病变特征的动态过程，包

括增长的血含量标准和耗氧量标准（脱氧血红蛋白）。现型的ComfortScan（舒怡）系统使用由安装在水平倾角30°照射托盘上的127个发光二极管（LED）发射的近红外光。LED发射的640纳米（nm）波长红光对脱氧血红蛋白有着很大的吸收率和极强的光吸收敏感性。LED发射的光是由电荷耦合器件（CCD）摄像机连续记录45秒钟。作为动态成像过场的一部分，在乳腺由乳房支持架轻微地压住后，ComfortScan通过一个专利的硅脂软胶囊向乳腺施加轻微的均匀压力——压力从5毫米汞柱（mmHg初始压力）跳转到持续30秒钟的10毫米汞柱（mmHg分析压力）。当外部压力刺激均匀地加在乳房周围时，作为初始压力刺激后的时间函数，异常血管区域内的血液被重新分布动态、毛细血管和脉管以及血氧状态是与正常乳腺组织区域不同的。在上述这些变化随时间发生时，系统采集加压前、加压后、加压过程中的乳腺图像来记录这些变化。

由于光束被乳腺组织严重地散射和扩散导致了很低的空间分辨率，一个静态图像单独不能反映足够的异常血管分布的信息、并且只有血容量和氧容量的变化被检测到（不能反应肿瘤新血管生成的新陈代谢率）。然而，乳腺在压力调制下的动态变化可以用完整序列的不同图像来携带其强度的变化。动态图像序列可以用 $I(x, y, t)$ 函数表示。DOBI舒怡（ComfortScan）系统使用压力跳转后的第一幅图像作为参考图像， I_{ref} ，它是乳房形态稳定后的第一个透视图。这幅图像值被其余的图像序列去减，其结果（ $DS(x, y, t)$ ）就代表了动态信号或说是每个空间点（ x, y ）对压力的反应。

$$DS(x, y, t) = (I(x, y, t) - I_{ref}) / I_{ref}$$

与癌变相关的血管变化比正常组织吸收更多的光，这样就会在图像上生成一个低亮度等级的区域。当LED发出的光线遇到肿瘤周围的新血管生成组织时，淤集到恶性病变附近充满血的毛细管中的血红蛋白比正常或良性组织吸收更多的红光。随着每次压力增加，ComfortScan系统记录了红色光波段光线传输的变化⁵⁵。与异常的区域相比，在正常血管分布、正常空隙流体压力和正常耗氧率的区域中的血量和氧饱和度则是以不同的比率下降。因此，正常（ DS_n ）和异常（ DS_a ）区域中动态信号的差异可以总结为：

$$DS_a(x_a, y_a, t) \neq DS_n(x_n, y_n, t).$$

为了处理摄像机记录的图像，DOBI舒怡（ComfortScan）系统应用其自主知识产权的计算机算法来生成每个位置上随时间的光波传输数值变化图形。因此，它是通过视觉表现这独特的乳腺新血管生成区域血管特征来与正常或良性乳腺组织区域的标记

相对比。从图像上看，明亮区域代表正常或良性组织，而深蓝区域则意味着可能是恶性。通过显示这对比的出现，DOBI舒怡（ComfortScan）有潜力确认乳腺中癌变的存在，并且区别乳房中的癌变与良性病变和正常组织。ComfortScan系统作为一种诊断工具，它的特点在于无侵入地区分正常和异常血管分布所表现的特定光学模式，从而可以为医生提供额外的信息来辨别可疑区域的新血管生成状态。这种信息可以在乳腺癌诊断过程中、治疗方案中、常规的普查中或者复查中来辅助医生。由于血管变化发生在癌症发育的早期阶段，对这种变化进行成像就可能在癌症发育早期对乳腺癌进行检测，并且使乳癌在其发育期得到治疗成为可能——这是未来DOBI技术应用的一个重要部分。

二、 材料和方法

2.1 ComfortScan（舒怡）系统的组成和介绍

为了提供多个标准成像角度，DOBI舒怡（ComfortScan）系统设计为安装在可调节的C臂平台，它包括乳房软支架，LED阵列乳腺平台，数字（CCD）摄像机。除了以上的C臂外，ComfortScan还有系统电器装置、成像软件和显示器⁵⁶。各部件如下图2所示。



图 2. DOBI 舒怡（ComfortScan）系统结构图及主要组成部件

- **乳房软气囊**：为了在病理改变区域（API）获得适度的图像对比，必须对乳房进行适度的压力调节。乳房软气囊包括一个接触表面柔软的硅脂软气囊和一个密封的压力室。压力室可以被低压空气充满。硅脂膜轻轻地挤压位于带有LED阵列的托盘之上和硅脂膜气囊之下的乳腺。在硅脂膜气囊之上是ComfortScan的数字（CCD）摄像机。DOBI舒怡（ComfortScan）系统是通过一个可编程微控制器来控制 and 监控充气系统压力的升高、降低和维持。
- **带有LED阵列的乳房托盘**：舒怡（ComfortScan）系统使用一个具有127个发光二极管（LED）的平台阵列发射640纳米（nm）的单波长红色可见光。用户可编程的微处理器能够根据乳房的大小和密度精确地控制光源的发光时间和LED阵列的光强度变化以达到最大的透光强动态范围。系统可以对每个LED进行单独的强度调节以达到最佳的照射区域。
- **数字CCD摄像机**：DOBI舒怡（ComfortScan）使用12位的数字电荷耦合器件（CCD）摄像机。由于与从LED发射的光强总量相比、照射到乳房内光强的变化是一个非常小的幅度，所以要求摄像机要有很高的灵敏度。因此，必须要使用高增益、低噪声的CCD摄像机。CCD摄像机通过使用一个内部的热电致冷器使其控制在摄氏负20°的低温下工作。这种低温工作环境只能引起CCD极其小的暗电流输出。摄像机本身的空间分辨率是768×512像素。由于使用5×5的像素块机制可以提高图像的采集效率，摄像机最终输出的有效空间分辨率是102×128像素。与其12位（A/D）数字转换相对应，每个像素信号的灰度等级分辨率可以达到4096个分级。
- **系统电子及软件**：控制器是一电子集成部件。它提供了与LED发光装置、计算机、软气囊和位于底盘底部的压力储藏室的接口。控制器箱内的电路板控制LED发光、操纵充气泵、传感空气室的压力、提供计算机接口。控制器还内装一个微计算机及一个可编程只读存储器。计算机系统提供主用户界面，向控制器和LED发光装置发送命令。从CCD摄像机采集的图像通过计算机软件算法进行处理、显示、存储和查询。计算机系统还监控成像操作，并且在出现故障时提醒操作者。与传统的透视方法不同，DOBI舒怡（ComfortScan）对乳腺使用了扰动刺激（压力变化）来帮助观察乳腺对红色光传输和吸收的变化。系统使用了多种抽取和对比增强技术来处理测量到的增量变化来产生诊断用的功能图

像。仪器模块的控制软件嵌入在微处理器中。根据每个患者的特定协议，嵌入式微处理器管理所有LED阵列的强度调制以及乳房气囊的充气压力调节。

DOBI舒怡（ComfortScan）系统照射并检测静态和动态条件下乳腺组织的光吸收特性。在动态采集阶段，ComfortScan系统对乳腺组织的加压和减压类似于常规的钼靶成像过程，只是压力比钼靶小很多。DOBI舒怡系统分析和比较静态和多个动态图像在异常光吸收区域的光吸收特性。这个区域内的数据再在经过进一步的数字图像处理技术处理后进行非常精细地检查，然后以图像和波形的方式显示给使用者。这些图像处理技术包括两或多幅图像提取、光谱和时间对比、原扫描区域内亮度放大等。

2.2 ComfortScan（舒怡）系统的使用

类似钼靶，使用ComfortScan检查时，患者站立在机器前方，DOBI系统操作者对患者的乳房进行定位，使乳腺下部与带红LED阵列的乳腺托盘表面直接接触（越多越好）。由很薄的硅脂气囊构成的乳房软气囊从乳腺上部包住乳房。在计算机程序控制下，乳房气囊轻柔地对乳腺施加小于10毫米汞柱（mmHg）的均匀压力（小于每平方英寸1/4磅）。计算机控制光束从底部穿过乳房，而位于乳房上方的数字CCD摄像机以每秒数帧的次序采集大约45秒钟的图像数据。系统将图像存入内存之后，由计算机处理界于良性和恶性组织间随时间变化的红色光亮度数据。整个成像过程大约需要5分钟，之后结果可以即时显示到显示器上⁵⁶。

DOBI舒怡（ComfortScan）在北京两所医院的临床试验是遵照中国国家食品药品监督管理局（SFDA）5号令关于《医疗器械临床临床试验规定》要求进行的。参加入组的患者均为18岁以上的病人，她们在经过钼靶诊断为BI-RADS 3或BI-RADS 4后确认需要进行活组织切片检查。为了证实产品在正常条件下的安全性和有效性，以下患者根据ComfortScan目前的配置和用途被排除在临床试验之外：

- 距扫描日期一年内做过同侧乳腺外科手术的对象（例如：增大、癌症、缩小等），
- 3个月内同侧乳腺做过空心（粗）针穿刺活检（CNB）和传统的外科手术或切片活检的对象，
- 过去12个月内对病灶区做过短距放射治疗的对象，
- 怀孕或哺乳的对象，
- 在过去30天做过荷尔蒙替换和/或口服避孕药品的对象，

- 在检查过程中不能固定或保持体位的对象，
- 有皮肤炎症的对象（如牛皮癣，湿疹），
- 对硅脂过敏的对象。

根据中国国家食品药品监督管理局《医疗器械监督管理条例》和《医疗器械临床试验规定》，为了确保此临床试验符合国际临床试验质量管理规范（ICH-GCP）和中国相关医疗管理规定，并且满足伦理原则和要求，所有与临床试验相关的数据，诸如临床协议、知情同意书、案例报告等均经过伦理委员会审查和批准。

2.3 ComfortScan（舒怡）系统的扫描采集

在填入患者所需信息后（患者姓名、年龄、胸围、操作员姓名、乳腺方位、注释等），患者的乳房向类似钼靶一样被定位在轴位（CC）视角。由于乳房定位是ComfortScan扫描和阅片非常重要的步骤，所以乳腺软气囊在乳房定位是设置为负压，使便于乳房定位。在乳房被放在乳腺托盘中并且被乳腺软气囊C臂轻轻夹住后，关闭所有的室内灯光，相机便按照事先设置的速度开始采集图像，这些图像将以灰度和彩色等级进行显示。为了确保使用合适的LED模式扫描，根据乳腺尺寸选择的LED的位置可以根据病变的位置进行自动或手动地调整。在LED的位置被选择好后，LED发光控制将被启动。通过选择手工或者自动调整发光光强按键，最佳优化的发光光强将被设定。选定的最佳优化发光光强可以使穿透乳腺光强度的动态范围达到最大。在这个阶段，必须通过用鼠标拖动光标处的圆圈来标记一个感兴趣（ROI）区域或者叫成像中心。这个感兴趣区域可以是先前临床发现或钼靶发现的可疑物区，也可以是乳腺检查的中心区域。一旦确认患者乳腺正确定位，而且所有LED的光强和模式都已设置好，就可以按开始（START）按钮来启动扫描。在出现问题时可以按停止（STOP）按钮来中断扫描。所有扫描的图像将同时存储在本地硬盘和CD光盘上。

2.4 ComfortScan（舒怡）系统的图像处理

图像数据经过处理后生成轴位（CC）视角从乳腺底部到顶部的动态图像。这些动态图像可以以灰度或伪彩色方式来显示由于压力变化而引起的传输光亮度随时间的变化，也可以像电影一样连续播放来显示焦点区域与周围组织相比表现出来的不同时序特性。此外，可以用计算机鼠标来标记和查询不同的图像区域并且显示相应的时间

曲线。显示在网格上（X轴为时间（秒）对应Y轴为光强变化百分比（%））的时间曲线的形状和幅度可以被定性和定量地进行描述。作为诊断工具，图像处理软件可以区分每个象素的时间曲线和显示乳腺图像。与恶性相关的时间曲线的乳腺区域呈现出深蓝色，而与正常组织相关的时间曲线的乳腺区域则呈现为绿色。

在压力调制期间，CCD摄像机采集一系列的数字图像，并且将其存储到系统内存中。目前，每个乳腺“扫描”采集和存储一百多帧的图像。第一幅图像总是记录没有光照射时的情况，它被称为“暗帧”。在数据处理过程中，所有其它采集的图像序列都将减去这幅暗帧以便消除CCD的非零暗电流和其他的背景噪声。之后、图像序列将经过一个图像标准化过程的处理。这个标准化过程将采集到图像序列的不均匀亮度分布全部补偿掉。图像数据分析的这个阶段称为“图像预处理”。预处理后，系统将根据下面描述的“动态特征”和“功能成像”方法开始进行病理分类分析。

动态特征取自记录图像的每个区域（象素）。因为恶性组织病理影响区（API）的动态反应是与正常组织区非常不同的，操作者可以清楚地通过对比来识别这种特征的不同。另外，为了使操作者易于观察和病理分类，系统还应用交叉相关算法构建了一个功能图像。在生成功能图像过程中使用的交叉相关处理中，一个“参考信号”被从正常乳腺组织取出来。之后，使用这个参考信号对所有乳腺区域的动态信号进行交叉相关处理。因为所有正常区域的动态信号与参考信号是相似的，因此这些正常区域就有很高的相关度。然而，恶性组织病理影响区（API）的动态信号与参考信号差异很大，这些恶性区域相关度就很低。因此，相关处理的结果就产生了高对比度的功能图像。在这个功能图像中，亮的光强部分代表正常区，而暗的光强部分代表恶性病理区（API）。

2.5 ComfortScan（舒怡）系统的图像解释

ComfortScan（舒怡）的图像解释基于两个参数：（1）彩色窗口的色度范围和（2）对应选择区域的动态曲线。基于计算机系统中功能成像程序对LED发光信号的分析，评估出的蓝色或者深蓝色代表相应增强的异常血管分布区域。相应的动态曲线提供了一种附加新精密的方法用来计算增强的血管分布模式和有效地预测新血管生成区域。

动态特征有两种典型的曲线形态，一种是与应增强的异常血管分布区域相应的渐进式下降曲线，另一种是对应“正常”增长的血管分布的摆动曲线，例如囊性增生症

区域或红润性纤维瘤。这些曲线的生理解释是基于正常血容量受到心率和呼吸频率影响的波动速率，既平滑曲线的上下起伏对应于呼吸和心跳的速率。值得注意的是导致血流动的“弹性”毛细血管对曲线的上下起伏起着显著的作用。相反，典型的新血管生成的区域缺少这些“弹性”的毛细血管，同时血液“淤积”到异常的动静脉路径之间（高血流阻力坍塌的毛细血管）而不受呼吸和心跳速率起伏的影响。这时的曲线形态则表现出一个没有“弹性”渐进式下降的曲线。通过用DOBI舒怡（ComfortScan）的初步研究和腺血管生成金标准对比，异常恶性病变肿瘤血管的钆造影MRI也成像表现了快速钆造影的增强和消失的现象⁵⁷。

2.6 ComfortScan（舒怡）系统与钼靶的对比

钼靶是通过X射线对乳腺形态成像来进行乳腺的普查和诊断，并且被认定是现在乳腺癌检查的金标准⁶。放射专家是基于对钼靶形态图像的解释来对乳腺作出生理和病理的推断。现在，钼靶和触诊是最常用和使用的乳腺癌普查方法。虽然两者均提供了重要的临床信息，但是它们毕竟是有各自的局限性。另外，超声（US）和核磁共振（MRI）也在乳腺癌诊断过程中起着互补的作用。

从总体上讲，钼靶的检查率变化范围很大。在Kolb报告中，钼靶普查成像总的灵敏度和特异度分别是68%到88%和82%到98%。然而，在这同一研究也表明，钼靶对致密乳房组织的灵敏度只有44%⁵⁸。钼靶对于50岁以上女性的灵敏度高于50岁以下的妇女。这个现象可以用随着年龄增长而乳房密度下降来解释。致密性的乳房（即BI-RADS™乳房密度为3或4）常见于年轻女性，而脂肪多的乳房（例如BI-RADS™乳房密度为1或2）在老年妇女中更常见⁵⁹。Kerlikowske也报告提出⁵⁹年龄对于钼靶灵敏度有很大影响：60到69年龄段的妇女的灵敏度最高（达到87%），而30到39岁的妇女最低（67.9%）⁶⁰。

这些发现和现象表明需要对现今的乳腺癌检查方法进行改进，从而能够用于年轻女性乳房疾病或有着致密性乳房女性的检测。为了证实DOBI舒怡（ComfortScan）是一种用于年轻女性乳腺检查的改进方式以及作为一种能够提供新的生理信息的乳腺癌诊断的辅助工具，在北京进行的ComfortScan临床研究中入组的所有患者都是经过了钼靶检查、并且钼靶检查结论为不确定，即定性为乳腺成像报告和数据系统（BI-RADS）3或4。这个被中国国家乳腺临床检查（设备）专家委员会认可的临床试验结果可参见表1、2、3和4。

三、 患者和结果

为了确定DOBI舒怡 (ComfortScan) 在检测恶性乳腺病变时的灵敏度、特异度和安全性，从2005到2006年在北京两所医院进行了一个多中心盲读的临床试验。在六个月的临床试验中，北京大学人民医院和首都医科大学附属朝阳医院总计有62名女性使用ComfortScan进行了有效的检查。这个临床试验只包括18岁以上的发病女性，并且有着不确定钼靶检查结果。这些结果包括分级为BI-RADS 3或4的局部病变或者局部乳腺肿瘤。所有的患者在钼靶和ComfortScan诊断后都要对可疑病变区进行切片活体检查。从ComfortScan获得的图像由3名经过DOBI认证的技术人员培训的独立医师使用DOBI的ComfortView软件进行盲读评估。为了保证有效的盲读、避免DOBI舒怡 (ComfortScan) 的评估受到影响，所有的培训者和阅片者对活检结果是不知晓的。

在62名患者中，平均年龄是47.5岁，有90.3%的患者有致密性乳房、分别有10个非常致密和46个致密，病变尺寸小于2厘米和小于3厘米的分别为54.8和37.8%。虽然临床试验协议要求患者应是钼靶检查为BI-RADS 3 或4的病人，但是在这次研究中还是有一个BI-RADS 0，两个BI-RADS 1，一个BI-RADS 2和三个BI-RADS 5的患者被包括进来。所以，实际上有88.7%的患者是BI-RADS 3 或4。

根据临床研究规范，表1给出了ComfortScan阅片前钼靶检查的评估结果和活检之前的ComfortScan (舒怡) 系统图像阅片评估结果。尽管阅片者被要求评估结果要么是恶性 (Malignant) 要么是良性 (Benign) ，但是由于88.7%的钼靶片是BI-RADS 3 或4，一些钼靶阅片结果仍然是不确定的 (Indeterminate) 结论，所以无法进行正常的统计计算。基于这次临床研究中有50 % 的恶性患病率，表2给出了DOBI ComfortScan的评估与活检结果对照的灵敏度、特异度和阴性预报值等指标的计算结果。

		ComfortScan (舒怡) 阅片		合计
		M	B	
Mammogram 钼靶阅片	M	22	0	22
	B	2	14	16
	I	14	10	24
合计		38	24	62

表 1：钼靶和 ComfortScan (舒怡) 阅片结果。**M** 代表恶性，**B** 代表良性，**I** 代表不确定 (因为要求入组标准为 BI-RADS 3 或 4)。

		Biopsy 活检结果		合计
		M	B	
ComfortScan 舒怡阅片	M	26 (TP)	12 (FP)	38
	B	5 (FN)	19 (TN)	24
合计		31	31	62
灵敏度		SE	TP / TP + FN	83.9%
特异度		SP	TN / TN + FP	61.3%
阴性预报率		NPV	TN / TN + FN	79.2%
Youden's Index [-1,1] 约登指数[-1,1]		YI	SE + SP - 1	0.45

表 2 : DOBI ComfortScan (舒怡) 评估与活检对比结果。此次临床研究的恶性患病率是 50%。虽然要求阅片者对钼靶片在恶性和良性中择一，但因为钼靶包含不确定性结论的原因，此表没有包含钼靶的评估。

为了将钼靶和ComfortScan做一个对比，我们选择了可以被钼靶阅片解释的38个案例（占总案例的61.3%）。表3显示了钼靶和ComfortScan系统阅片结果的对比。它包括灵敏度（SE）、特异度（SP）和阴性预报率（NPV）。这个结果是与在捷克进行的ComfortScan临床研究结果相仿⁶¹。

	Readout 阅片结果				SE	SP	NPV	YI
	TP	FN	FP	TN				
Mammogram 钼靶阅片	20	2	2	14	90.9%	87.5%	87.5%	0.78
ComfortScan 舒怡阅片	21	1	3	13	95.5%	81.3%	92.9%	0.77

表 3 : 钼靶与 ComfortScan 的评估对比。在总共 62 个有效钼靶案例（研究案例）中有 38 个（61.3%）可读钼靶案例与 ComfortScan 的评估对比。

	Readout 阅片结果				SE	SP	NPV	YI
	TP	FN	FP	TN				
Mammogram 钼靶阅片	29	2	17	14	93.5%	45.2%	87.5%	0.39
ComfortScan 舒怡阅片	26	5	12	19	81.9%	61.3%	79.2%	0.45

表 4 : 钼靶与 ComfortScan 对全部 62 个案例评估结果对比（将表 1 中的 24 个不确定钼靶案例视为恶性）。

通常在实际临床诊断中，乳腺癌诊断的基本原则是“不要漏掉恶性；但也不要过多高估良性”。因此，如果本次临床试验在处理不确定的钼靶案例时采用通用的影像诊断结果处理方式，将这24个（38.7%）不确定的钼靶案例判定为“恶性”处理，并且随后要进行进一步其它影像或临床检查研究、或活检。基于这种临床准则，表4比较了ComfortScan和钼靶对所有62个案例的评估。

在比较两个平均的灵敏度和特异度参数时，表3和表4显示出了DOBI的ComfortScan与钼靶的明显差别。在我们的抽样中，钼靶的灵敏度和特异度无疑常受到由于致密性乳腺结构而导致的BI-RADS 3和4的影响（总计有88.7%为BI-RADS 3和4）。在我们的入组患者中，大多数女性（90.3%）有致密性或非常致密性的乳房。其中非常致密性乳房在检查女性中占16.1%，致密性乳房占总数的74.2%，而非致密性类型的乳房只占9.7%。从逻辑上讲，我们的数据中出现不确定性案例多为致密性乳房，从而导致了钼靶检查特异度的降低。

概括地讲，由于受试者工作特征曲线（ROC）显示出灵敏度和特异度的均衡性（灵敏度增加伴随特异度的下降），如图3所示，约登指数（Youden’s Index）将临床灵敏度和特异度结合为一个单一数值来概括测试（临床试验）准确度。在ROC曲线空间中，曲线越靠近左（高特异度）上（高灵敏度）角，则测试的准确率越高。图3表明DOBI的ComfortScan比钼靶的乳腺癌诊断准确率高。

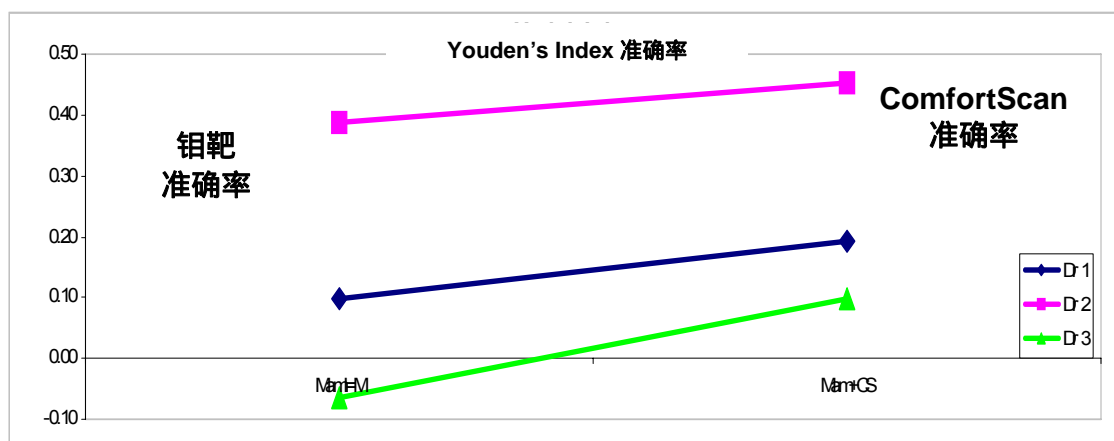


图 3. 三个独立阅片者使用钼靶和 ComfortScan 对 62 个案例阅片准确率对比。DOBI 的 ComfortScan（右侧）比钼靶（左侧）有更高的准确率（Youden’s Index）。三个独立的阅片人（从下到上）的准确率均得到提高（从左到右），并且没有经验的阅片者的准确率提高的最多。

四、 临床试验讨论

使用的动态光学成像技术(DOBI)的ComfortScan (舒怡)是基于肿瘤新血管生成的“天然特征”：高微血管密度、高新陈代谢率、高阻弯曲易坍塌的毛细血管。由于与恶性病变组织相关的渐进式新血管生成不同于良性病变和正常乳腺组织的血管和供血系统，因此，病理血管分布的表现形式对随时间施加的轻微均匀压力(大约10 mm Hg)的反应不同。这个轻微均匀压力将血液截留到肿瘤周围大于肿瘤四倍多的新血管生成的弯曲结构中(血量变化)。这些被压在新血管生成弯曲结构中的脱氧血液随着时间以高于正常组织四倍的速度增加(不同的新陈代谢率)。DOBI的ComfortScan能够测量穿过乳腺的近红色光并且记录相应挤压组织中血量和脱氧血红蛋白的变化反应。恶性病变周围区域随着时间的光波吸收要比良性或正常组织强的多。发展动态光学成像技术(DOBI)的目的就是要通过检测这两种不同来区分恶性区域和良性区域。DOBI可以通过研究乳腺组织的动态表现和光学特性来辨别恶性组织与周围正常良性组织的对比特征。

上表2、3和4中的结果显示钼靶和ComfortScan这两种乳腺癌诊断方法对比的灵敏度和特异度差别不是很大。但是必须注意到这样一个客观事实，ComfortScan是一个全新的方法，虽然操作者和评估医师都经过了扫描和阅片的培训，但是这种初期的经验和那些有很多年实践经验的钼靶成像和读片是不能对等相比的。此外，DOBI的图像与传统的X射线钼靶的图像是全然不同的，它更类似于核医学的图像。这个临床试验的规模还很小的，在现有的文献^{57,61,62}中还介绍了一些其它相关的临床研究，其结果与在北京的临床试验相近。

如图4所示，三个医生独立地使用DOBI的ComfortScan分别从她们各自读出的16个、17个、24个良性钼靶片中识别出了一个(经活检验证的)真正的恶性病变。这个结果说明了由于DOBI可以有效地从钼靶中区分出良性病变和识别钼靶普查出的病变特征，钼靶与舒怡(ComfortScan)的结合可以提高整体乳腺检查的特异度。这对广大的患者有着很重要的临床效果和意义。

主要由于致密性乳房的原因，有超过三分之一的钼靶片结论是不确定的。通过透射的近红外光检测血量变化和代谢率的不同，DOBI的ComfortScan可以对那些不确定的钼靶患者做进一步的诊断。图5、6和7展示了ComfortScan对不确定钼靶患者的诊断结果。DOBI的这个临床应用在大规模的临床试验验证后可以大量地减少不必要的活

检，从而降低活检的假阳性率。

总体上讲，这次北京临床试验表明DOBI的ComfortScan的准确率（Youden's Index）比钼靶图像要高。通过对比ComfortScan阅图和钼靶读片，三个独立阅片人的准确率均得到提高。图3还表明了经验越低的、越少的阅片者的阅片准确率提高的越多。

通过与形态学成像方法（如钼靶）对比，DOBI的ComfortScan显示肿瘤新血管生成的空间和时间信息，被称之为功能成像或四维（4D）成像。肿瘤新血管生成的血量变化和脱氧血红蛋白变化（代谢率的不同）可以分别在空间和时间的窗口中被观测到。图4、5、6和7展示了动态（功能）光学乳腺成像方式，既使用空间表现的深蓝色区域和时间表现的高新陈代谢率来共同代表恶性病变（的天然特征）。否则，动态（功能）光学乳腺成像为良性。通过观察有限的恶性案例，我们注意到在此次在北京的临床试验中多数恶性病变的新陈代谢率高于0.125，也就是说，在20秒（单位时间）内脱氧血红蛋白对光的吸收率（量）高于2.5%（巴西高于5%）。这种有着巨大临床意义的数字诊断方法还需要大量的案例研究来证实。当某一个代表良性的数值通过临床统计认定后，DOBI的ComfortScan将成为一个全数字式影像诊断方式。着将对临床（诊断）医学有着重大的意义和革命化的突破。

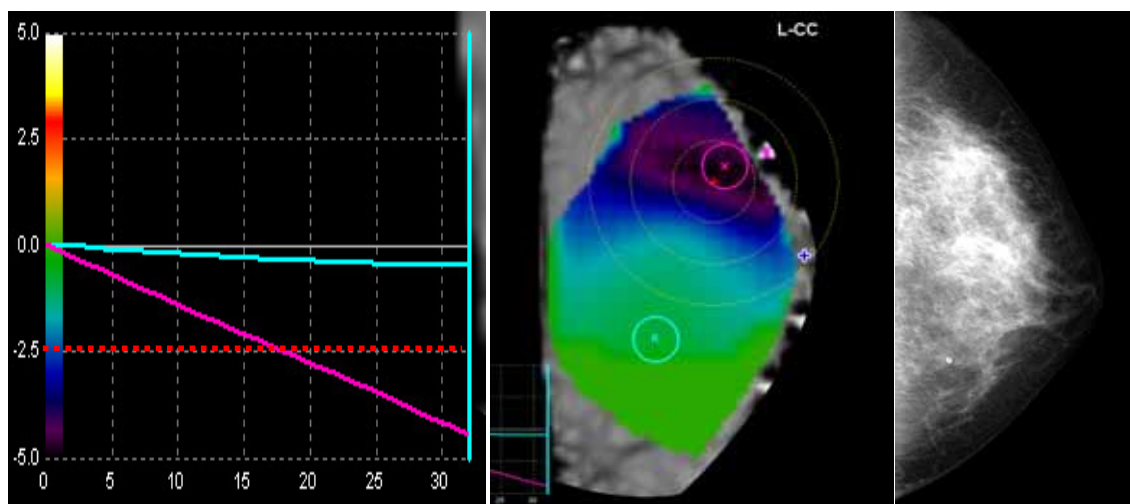


图4：案例 116. 一个 66 岁女性有 10 毫米 BI-RADS 3 的可疑病变。三个独立阅片人的钼靶阅片结果有两个判定为良性，一个判定为不确定。但是 ComfortScan 分别发现众多的空间表现为深蓝色区域和时间表现为高新陈代谢率的新血管生成，三个独立阅片人判读为恶性。活体检验结果证实病变为恶性。

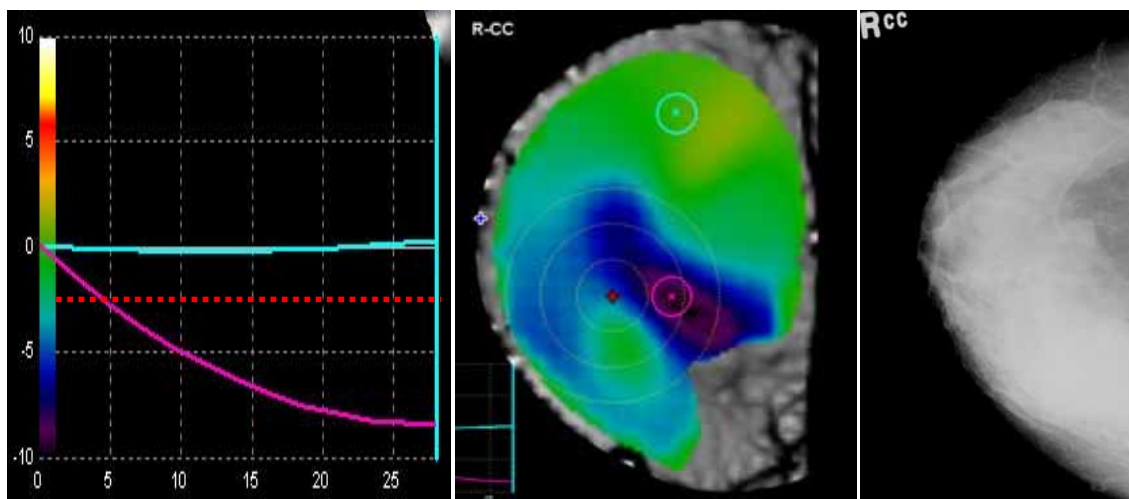


图 5：案例 201. 一个 61 岁女性有 10 毫米 BI-RADS 3 的可疑病变。两个独立阅片人的钼靶阅片结果为不确定。但是 ComfortScan 分别发现众多的空间表现为深蓝色区域和时间表现为高新陈代谢率的新血管生成，两个独立阅片人判读为恶性。活体检验结果证实病变为恶性。

图 4 和 5 中的空间表现出深蓝色区域和时间表现出高新陈代谢率。这两个表现形式说明了肿瘤新血管生成 (Tumor Angiogenesis) 的存在。DOBI 的 ComfortScan 的诊断结果是恶性病变。而图 6 和 7 中的空间未表现出深蓝色区域和时间未表现出高新陈代谢率。这种表现说明没有明显的肿瘤新血管生成的存在。DOBI 的 ComfortScan 的诊断结果是良性病变。

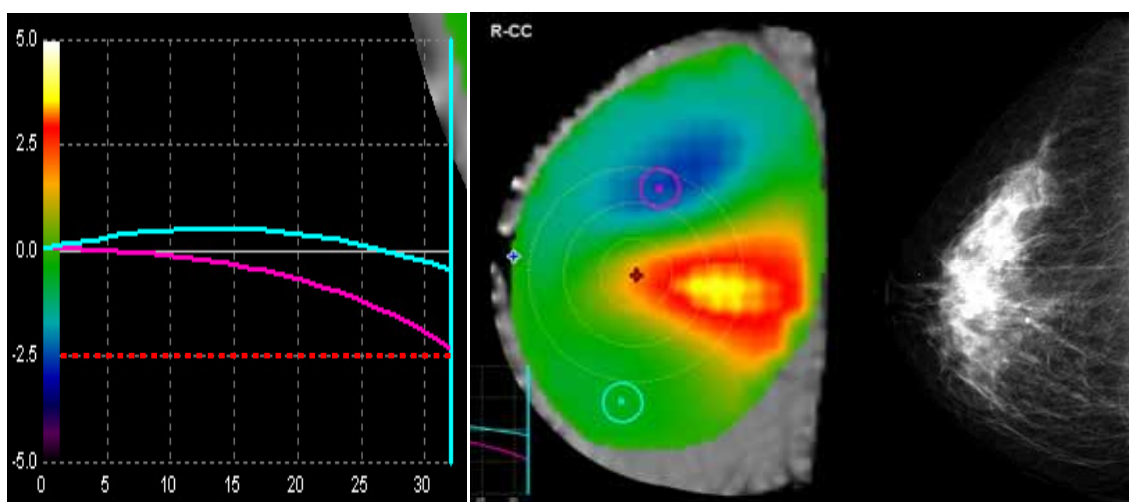


图 6：案例 121. 一个 48 岁女性有 5 毫米 BI-RADS 3 的可疑病变。两个独立阅片人的钼靶阅片结果为不确定。但是 ComfortScan 未发现空间表现为深蓝色区域和时间表现为高新陈代谢率的肿瘤新血管生成，两个独立阅片人判读为良性。活体检验结果证实病变为良性。

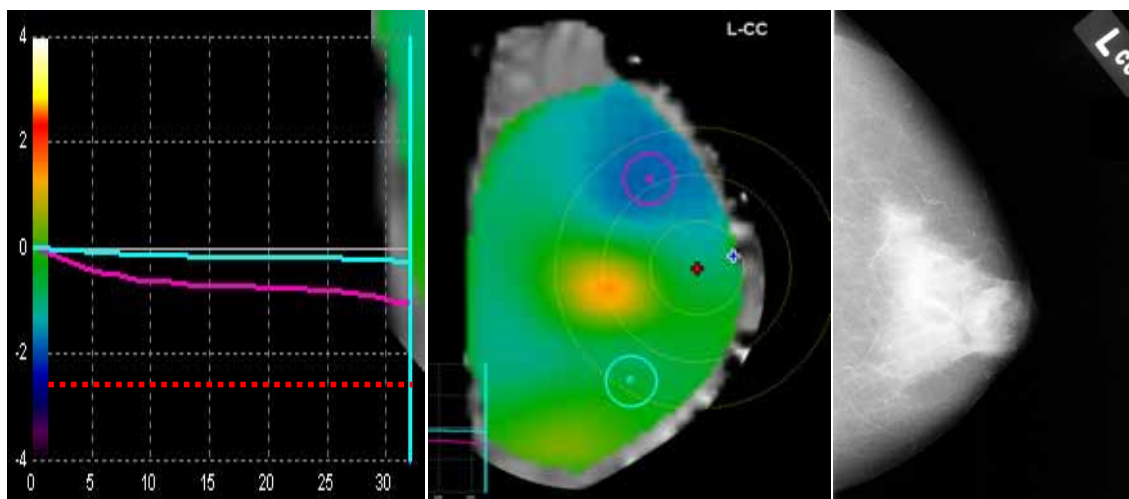


图 7：案例 209. 一个 63 岁女性有 5 毫米 BI-RADS 3 的可疑病变。三个独立阅片人的钼靶阅片结果均为不确定。但是 ComfortScan 未发现空间表现为深蓝色区域和时间表现为高新陈代谢率的肿瘤新血管生成，三个独立阅片人判读为良性。活体检验结果证实病变为良性。

作为此讨论章节的总结，钼靶仍然是乳腺影像诊断的标准手段，在最近所有的研究^{63,64,65}中都支持其作为诊断和普查工具的价值。尽管如此，大家已经知道并且证实了这个“金标准”并不是理想的普查工具。辐射引起的潜在危险和致密性乳房对放射成像的降灵敏度是钼靶乳腺诊断的两个主要缺点，因此限制了它对于高风险年轻女性的使用。在Kuhl CK 等⁶⁶完成的研究文献中证实遗传基因BRCA 1和BRCA 2携带者的乳腺软组织对辐射具有很高的敏感度，非常容易受到影响。钼靶诊断价值受限的其他临床领域包括：小叶癌检测，非微钙化点的原位导管癌检测，不明来源的腋生淋巴结病（它们通常是致密性乳腺组织的很小的深度病变），多病灶疾病评估，局部晚期疾病，以及乳腺治疗后的低钼靶诊断灵敏度等情况⁶⁷。

由于钼靶附加超声是非常有效的区分实体病变和囊肿方法、可以用来对钼靶普查发现的病变进行定性诊断，因此，钼靶附加超声结合可以提高整体乳腺检查的灵敏度。但是由于超声检查受操作者的操作影响而导致它的假阴性率从3%到47%不等，它不被推荐为首次的影像检查方式⁶⁷。

恶性病变的异常血管分布模式（缺乏正常毛细血管结构和取代连接动静脉的正常分流病理基础）已经被广泛地研究，不管其组织结构如何在所有渗透性肿瘤案例中无例外地被证明，并且被MRI增强生理图检测到。临床试验已经证明了阴性MRI图和正常DOBI扫描的一致性。BRCA 1或2阳性患者的案例⁵⁷特别地证实了这一点。通过DOBI舒怡（ComfortScan）与MRI的对比研究⁵⁷表明ComfortScan所具有的优势和对

一些病症研究的理论价值。ComfortScan潜在优势包括：患者定位简易、快速检查（大约60秒的成像时间）、耐受性好、无电离辐射、高灵敏度、合理的成本花费和舒适的乳房压力。DOBI的ComfortScan可以用于有幽闭恐怖症的患者或者其他禁忌MRI检查的患者⁵⁷。

作为恶性乳腺病变标准诊断的研究的一部分，长期大量的临床使用和案例评估一定会明确的揭示DOIB的ComfortScan未来的应用空间。由于DOIB技术不仅在广泛的乳腺诊断方面而且在非放射成像方面的优势、并且比钼靶更适合有年龄段女性的乳腺普查，它将会给广大女性带来明显的效益。

五、 结论

本次临床研究在两个医院共计采集了62个有效扫描，由3名独立阅片者进行盲读，并取得了令人鼓舞的结果。该设备可以为医生提供乳腺内异常血管分布的态功能信息和可以用于更好地对病变进行定性分析的信息。DOBI的ComfortScan可以帮助提高医生的整体工作效果和诊断准确度：诊断水平越低、临床经验越缺乏、工作效果和诊断准确度提高的越多。动态光学乳腺成像（DOBI）技术是一项很有希望可以与其它方法互补的医疗影像诊断方法。例如，DOBI可以对钼靶或者触诊不能确诊的女性进行进一步的（病理和生理影像）临床诊断。在北京进行的临床试验虽然患者数量有限，但是其初期的成果是十分令人满意的，尤其是在钼靶不能确定的案例方面。当然，这还需要大量的临床使用案例来进一步证明。

基于在世界范围内的临床研究表现，可以初步证明动态光学乳腺成像（DOBI）和ComfortScan（舒怡）是一种新颖的适用于期乳腺癌早期诊断的成像技术和方法。作为一种乳腺癌诊断工具，DOBI还需要通过大量的临床病例来分别分析不同的恶性和良性肿瘤、它们不同的阶段和对不同患者状态的反映等。例如，绝经阶段的乳头蓝，统计量化的恶性和良性肿瘤的新陈代谢率等等。

总之，ComfortScan（舒怡）专注于基于生理的动态功能成像（即，近于实时状态下组织内部发生的变化），而不是象钼靶那样的单一的形态成像（即，某个时刻某个部位静态结构细节的解剖学成像）。当与单一形态成像的钼靶或者超声结合时，ComfortScan（舒怡）提供的乳腺生理变化影像可以为医生提供更完备的病理数据、改善医生的临床诊断能力、提高医生的乳腺癌诊断准确率。

由于DOBI的ComfortScan的阴性预报率（NPV）可达为98%⁶⁸，它有可能减少侵入诊断的发生率和对患者的影响，即，尽可能地减少对患者健康组织的不必要、疼痛而又昂贵的活组织检查（活检）数量。此外，DOBI舒怡（ComfortScan）的安全性、方便性、舒适性和相对低廉的成本是与美国医学科技研究学会所号召的发展方向相符和的。

DOBI的ComfortScan可以帮助检查伴随早期恶性肿瘤生长过程中产生的新血管生成的细小血管变化。因此，如果ComfortScan的全乳腺扫描（FOV）版或者下一代产品的ComfortScreen能够保持很高的阴性预报率，即超过95%，它能够成为一个很有用的乳腺癌普查工具。

除了疾病诊断之外，对后期新血管生成和抗新血管生成的药物治疗的监控、治疗过程及效果的评估也是DOBI技术的长期应用。由于新血管生成在很多重要疾病状态都有发现（例如风湿性关节炎和成人失明），而到今天还没有一种公认有效的方法对活有机体内（In-Vivo）的新血管生成进行检测，因此DOBI技术不仅限于癌症方面而很可能在未来有着更广泛的应用。

DOBI的动态分析对目前的静态成像技术是一个重要改进。由于乳腺密度不影响DOBI成像，这使得DOBI在评估（年轻女性或者接受荷尔蒙替代治疗（HRT）者）致密性乳房时起着非常重要的作用。使用这种无辐射、女性耐受度好的新技术取得的初期成果是也表明了软件和评估参数的标准化方面需要进一步的发展。从我们的经验看来，另一个需要强调的重点是需要对读片医生进行高质量的培训，这是因为它对诊断结果的影响是非常之大的。

DOBI舒怡采用一种崭新的、临床用的、活有机体内的、无侵入的、无（电离）辐射的、无疼痛的分子细胞动态（功能）光学乳腺成像方式。DOBI技术和成像方法将会象其他影像技术（MRI、PET、CT以及数字钼靶）的发展过程一样随着时间继续发展、改进、添加新的功能，从而广泛地应用于临床医疗、造福于广大女性。

感谢

本文所有作者在此向参加《动态光学乳腺成像（DOBI）在中国的应用研究》的工作单位和全体人员表示衷心感谢。首先感谢北京大学人民医院乳腺外科的程琳、刘森、刘鹏、曹迎明、刘宏军，和首都医科大学附属北京朝阳医院普外科的李杰、张超、马凤

藻、王克有、刘永刚为 DOBI 临床试验组织入组病人、收集病人相关信息和钼靶数据、进行 DOBI 舒怡 (ComfortScan) 的成像扫描、完成病人活组织检查 (活检) 和病理报告。感谢北京大学人民医院乳腺外科的王殊、首都医科大学附属北京朝阳医院放射科的王丽和北京市通州区潞河医院乳腺外科的容永婴对所有入组案例的钼靶、ComfortScan 和它们的结合进行 (多中心) 独立的临床试验盲读。感谢中国协和医科大学基础医学院的韩少梅和徐涛为 DOBI 临床试验所进行的统计分析和临床试验统计报告。感谢中国医药国际交流中心的夏田天对整个临床试验的组织、协调和管理。最后还要感谢新奥博为公司李迎顺的翻译工作。

参考文献

1. American Cancer Society, Breast Cancer Resource Center, www.cancer.org, April 2001.
2. China Medical Devices Net, www.zgylqwx.cn/Html/2007-03-10/320313.shtml.
3. Nass SJ, Henderson C, Lashof JC, eds. *Mammography and Beyond: Developing Technologies for the Early Detection of Breast Cancer*. Washington, DC: National Academy Press. 2001. Prepublication copy:13.
4. Ibid:1.
5. Medical Data International, Inc. U.S. Markets for Diagnostic Oncology Products, 1999-2005. Santa Ana, CA:Medical Data International, Inc. 2000. #RP-481430:2-14.
6. National Academy of Sciences, Institute of Medicine (Recent Reports), www.iom.edu, April 2001.
7. Nass SJ, Henderson C, Lashof JC, eds. *Mammography and Beyond: Developing Technologies for the Early Detection of Breast Cancer*. Washington, DC: National Academy Press. 2001. Prepublication copy:16.
8. Ibid:14.
9. Ibid:19.
10. Ibid:24.
11. Medical Data International, Inc. U.S. Markets for Diagnostic Oncology Products, 1999-2005. Santa Ana, CA: Medical Data International, Inc. 2000. #RP-481430:2-14.
12. Nass SJ, Henderson C, Lashof JC, eds. *Mammography and Beyond: Developing Technologies for the Early Detection of Breast Cancer*. Washington, DC: National Academy Press. 2001. Prepublication copy:21.
13. Ibid:14.
14. National Cancer Institute, Cancer Information, CancerNet, Types of Cancer, Breast Cancer www.nci.nih.gov, April 2001.
15. Ibid:14.
16. Ibid:1.
17. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications, *New England Journal of Medicine* 1971; 285:1182-1186.
18. Angiogenesis Foundation, Understanding Angiogenesis, www.angio.org, April 2001.
19. Li WW, Li VW, Tsakayannis D, Casey R, Jaffe M, Atwater LA, eds. *Market Study and Analysis of Angiogenesis-Dependent Diseases*. Cambridge, MA: Angiogenesis Foundation, 2001:17.
20. Ibid:14.
21. Weinberg RA, *One Renegade Cell: How Cancer Begins*. New York, NY: Basic Books. 1998:143-146.
22. Eliceiri BP, Cheresch DA. The role of αv integrins during angiogenesis. *Molecular Medicine* 1998;4:741.
23. Angiogenesis Foundation, Understanding Angiogenesis, www.angio.org, April 2001.
24. Li WW, Tumor angiogenesis: molecular pathology, therapeutic targeting and imaging. *Academic Radiology* 2000; 7:800-811.
25. Gasparini G, Brooks PC, Biganzoli E, et al. Vascular integrin $\alpha v\beta 3$: a new prognostic indicator in breast cancer. *Clinical Cancer Research* 1998;4:2625.
26. Feldman F, Habib DV, Fleming RJ, Kanter IE, Seaman WB. Arteriography of the breast. *Radiology* 1967;89:1053-1061.
27. Watt AC, Ackerman LV, Shetty PC, et al. Differentiation between benign and malignant disease of the breast using digital subtraction angiography of the breast. *Cancer* 1985;56:1287-1292.
28. Wells PNT, Halliwell M, Skidmore R, Webb AJ, Woodcock JP. Tumor detection by ultrasound doppler bloodflow signals. *Ultrasound*. 1977;15:231-232.
29. Schoenberger SG, Sutherland CM, Robinson AE. Breast neoplasms: duplex sonographic imaging as an adjunct in diagnosis. *Radiology* 1988;168:665-668.
30. Cosgrove DO, Bamber JC, Davey JB, McKinna JA, Sinnett HD. Color doppler signals from breast tumors. Work in progress. *Radiology* 1990;176:175.
31. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989;339:58-61.
32. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis – correlation in invasive breast carcinoma. *New England Journal of Medicine* 1991;324:1-8.
33. Baish JW, Netti PA, Jain RK. Transmural coupling of fluid flow in microcirculatory network and interstitium in tumors. *Microvascular Research* 1997;53:128.
34. Dyachenko A. Dynamic imaging of breast lesions; one dimensional optical model. *Asian Journal of Physics* 2001;10;4:1-18.
35. Boucher Y, Leunig M, Jain RK. Tumor angiogenesis and interstitial hypertension. *Cancer Research* 1996;56:4264.
36. Netti PA, Roberage S, Boucher Y, Baxter LT, Jain RK. Effect of transvascular fluid exchange on pressure—flow relationship in tumors: a proposed mechanism for tumor blood flow heterogeneity. *Microvascular Research* 1996;52:27.
37. Boucher Y, Baxter LT, Jain RK. Interstitial pressure gradients in tissue-isolated and subcutaneous tumors: implications for therapy. *Cancer Research* 1990;50:4478.
38. Boucher Y, Jain RK. Microvascular pressure is the principle driving force for interstitial hypertension in solid tumors. *Cancer Research* 1992;52:5110.
39. Dewhirst MW, Secomb TW, Ong ET, Hsu R, Gross JF. Determination of local oxygen consumption rates in tumors. *Cancer Research* 1994;54:3333.

40. Ertefai S, Profio AE. Spectral transmittance and contrast in breast diaphanography. *Medical Physics* 1985;12:393-400.
41. Profio AE, Navarro GA, Sartorius OW. Scientific basis of breast diaphanography. *Medical Physics* 1989;16:60-65.
42. Eliceiri BP, Cheresh DA. The role of αv integrins during angiogenesis. *Molecular Medicine* 1998;4:743.
43. Gasparini G, Brooks PC, Biganzoli E, et al. Vascular integrin $\alpha v\beta 3$: a new prognostic indicator in breast cancer. *Clinical Cancer Research* 1998;4:2625.
44. Sipkins DA, Cheresh DA, Kazemi MR, Nevin LM, Bednarski MD, Li KCP. Detection of tumor angiogenesis *in vivo* by $\alpha v\beta 3$ -targeted magnetic resonance imaging. *Nature Medicine* 1998;4(num 5):623.
45. Cristofanilli, C, et al, *Angiogenesis Modulation in Cancer Research: Novel Clinical Approaches*. Nature Reviews Drug Discovery 2002, June 1(6): 414-26.
46. Sauer G, Deissler H., *Angiogenesis: Prognostic and Therapeutic Implications in Gynecologic and Breast Malignancies*. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology; 2003 February, 15(45)-9.
47. Weidner N, Folkman J, Pozza F, Bevilacqua P, Allred EN, Moore DH, Meli S, Gasparini G. *Tumor Angiogenesis: A New Significant and Independent Prognostic Indicator in Early-Stage Breast Carcinoma*. Journal of the Natl. Cancer Institute December 1992.
48. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J., *Tumor Angiogenesis and Metastasis—Correlation in Invasive Breast Carcinoma*. New England Journal of Medicine 1991, Jan. 3, 324(1): 1-8.
49. Gasparini, G., *Clinical Significance of the Determination of Angiogenesis in Human Breast Cancer: Update of the Biological Background and Overview of the Vicenza Studies*. Eur. J. Cancer 1996, 32A: 2485-93.
50. Cutler M. Transillumination as an aid to diagnosis of breast lesions. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1929;48:721-727.
51. Ertefai S, Profio AE. Spectral transmittance and contrast in breast diaphanography. *Medical Physics* 1985;12:393-400.
52. Profio AE, Navarro GA, Sartorius OW. Scientific basis of breast diaphanography. *Medical Physics* 1989;16:60-65.
53. Peters VG, Wyman DR, Patterson MS, Frank GL. Optical properties of normal and diseased human breast tissues in the visible and near infrared. *Physics in Medicine and Biology* 1990;35:1317-1334.
54. McDonald DM, Choyke PL. *Imaging of Angiogenesis: From Microscope to Clinic*. Nature Medicine 2003, 9(6): 713-725.
55. Ibid.
56. DOBI System data on file, DOBI Medical Systems, LLC, 2001.
57. Alexandra Athanasiou, Daniel Vanel, Corinne Balleyguier, Laure Fournier, Marie Christine Mathieu, Suzette Delalogue and Clarisse Dromain, Dynamic Optical Breast Imaging: A New Technique to Visualise Breast Vessels: Comparison with Breath MRI and Preliminary Results. European Journal of Radiolog 54(2005) 72-79.
58. Kolb TM, Lichy J., Hewhouse J.H., Comparison of the Performance of Screening Mammography, Physical Examination, and Breast US and Evaluation of Factors that Influence Them: An Analysis of 27,825 Patient Evaluations. *Radiology* 2002, October: 225 (1): 165-75.
59. Kerlikowske K, Carney PA, Geller B, Mandelson MT, Taplin SH, Malvin K, Ernster V, Urban N, Cutter G, Rosenberg R, Ballard-Barbash R. *Performance of Screening Mammography Among Women With and Without a First-Degree Relative with Breast Cancer*. Annals of Internal Medicine 2000, Dec. 5; 133 (11): 855-63.
60. McDonald DM, Choyke PL. *Imaging of Angiogenesis: From Microscope to Clinic*. Nature Medicine 2003, 9(6): 713-725.
61. Bartoňková, H., Standara M., Schneiderová M., *THE RESULTS OF DOBI EXAMINATIONS IN MASARYK MEMORIAL CANCER INSTITUTE*, Czech Oncological Society CLS JEP, KLINICKA ONKOLOGIE 18 4/2005: 149-151.
62. Gatzemeier W, Scelsi M, Galetti K, Villani L, Tinterri C, Secci A and Costa A, Dynamic Optical Breast Imaging: A non-invasive, adjunctive method to detect breast cancer, San Antonio Breast Cancer Symposium December 2004, Poster 6011.
63. Tabar L, Vitak B, Chen HH et al. Beyond randomized controlled trials : organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality . *Cancer* 2001;91:1724-1731.
64. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358:1340-1342.
65. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002;137:344-346
66. Kuhl KC, Schrading S, Leutner CC et al. Surveillance of 'high risk' women with proven or suspected familial (hereditary) breast cancer: first mid-term results of a multi-modality clinical screening trial *J Clin Oncol* 2003;21 (23suppl) :238
67. Smith JA, Andreopoulou E. An overview of the status of imaging screening technology for breast cancer. *Ann of Oncol* 2004; 15 (Suppl 1):18-26
68. DOBI Technical Paper, DOBI Medical Systems, LLC, August 2001.