

乳癌诊测仪
(舒怡 - ComfortScan)
临床评价报告

ComfortScan™ System Clinical
Evaluation Report

DOBI Medical International, Inc.

新奥博为技术有限公司

2011年1月12日

前言

本报告分为如下章节：

前言

1. 目的
2. 范围
3. 目标
4. 原理概述
5. 医学背景
6. DOBI 系统概述
7. DOBI 系统技术简述
8. 中国国内临床评价
9. 国内外市场综述
10. 总结
11. 参考文献

1 目的

本报告目的是总结“探测新生血管生成临床使用”的已发表文章，总结乳癌检测仪（舒怡 – **ComfortScan**）临床使用的研究成果，并简释乳癌检测仪（舒怡 – **ComfortScan**）通过检测新生血管生成组织来判定早期乳腺肿瘤良恶性的（临床）技术原理。

2 范围

本临床评价报告遵循国际通用的 MED DEV 2.7.1 Rev 3 和国家食品药品监督管理局的要求，并提供一个方法一致的产品回顾。本报告基于：

- 中国医学科学院基础医学研究所发布的乳癌检测仪（舒怡 – **ComfortScan**）统计分析报告；
- DOBI Medical International 的乳癌检测仪（舒怡 – **ComfortScan**）性能分析报告；
- 9 篇已发表的关于新血管生成的文章（附录三）；
- 18 份对乳癌检测仪（舒怡 – **ComfortScan**）性能特别是其探测新生血管生成组织能力的研究（附录四）；
- 71 篇参考文献。

3 目标

本报告的目标是证明乳癌检测仪（舒怡 – **ComfortScan**）产品的有效性（**Effectiveness**），同时证明当乳癌检测仪（舒怡 –

ComfortScan) 和其他医学影像技术特别是钼靶 (Mammography) 或超声 (Ultrasound) 产品结合使用能显著提高医生准确诊断乳腺癌的能力。

4 原理概述

对于动态光学乳腺成像系统 (DOBI) 暨乳癌检测仪 (舒怡 - ComfortScan) 产品的临床评价是通过总结已发表的与产品所用技术相关的文章完成的。

乳癌检测仪 (舒怡 - ComfortScan) 的原理是基于感应和分析透过乳腺组织的近红外光, 得到在压力刺激下的乳腺组织反应, 尤其是获取带氧和脱氧血红蛋白 (Oxy/Deoxy Hemoglobin) 的分布状况。压力刺激导致伴随乳腺肿瘤新生血管生成的血体积及新陈代谢率的变化。

乳癌检测仪 (舒怡 - ComfortScan) 是一个基于个人计算机和微控制器的数据采集系统, 可用于获取现场的完整无植入的人体组织光学图像。获得的图像帮助医生在静态和动态条件下描绘正常和非正常的组织。

5 医学背景

在乳腺癌诊断领域, 目前的方法对区分恶性和良性有能力上的局限性。Mammography 在检测良性肿瘤方面, 特异度较低。对致密性乳房妇女的 Mammography 图像解释困难⁴。在美国, 每年超过一百

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% 的活检结果良性率既增加了医疗成本和患者痛苦还减少了患者对诊断的信任⁵。而且一些 Mammography 的辅助技术，例如 MRI 和 PET，非常昂贵。因此我们迫切需要的是一个非侵害性、成本适当的 Mammography 辅助技术，能以极高准确率区分良恶性病变，从而大幅减少不必要的活检。

全世界的医疗工作者都在寻找一种创新的低成本技术，以提供更多的诊断信息来完善现有的诊断数据，可以使他们做出更全面更精确的诊断。事实上，用于早期乳腺癌检测和乳腺非侵入性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。基于动态光学乳腺成像（DOBI）技术的乳癌诊断仪（舒怡 - ComfortScan）正是一种无侵入、无离子放射的医疗成像系统。它的设计目的是通过提供 Mammography、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，而并非要替代 Mammography。

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。

自从Judah Folkman在1971年发表的开创性学说以来，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，就像其周围的健康组织那样。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：初始阶段，通过内皮细胞增殖和侵入阶段，血管成熟阶段。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）检测到的，并且可以用于帮助诊断恶性组织是否存在。这种独特的肿瘤新血管生成特征与良性状况下简单的炎症是很不同的。肿瘤“新血管生成特征”包括：高密度及高血含量，血流阻力，血管渗漏，高氧消耗及光传播衰减。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。这种肿瘤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。

总之，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，就可以得出血管分布形态特征，从而达到检测癌前病变。

6 DOBI系统概述

DOBI舒怡系统中采用的成像技术在光学成像领域已有80多年的开发和试验历史。**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新血管生成组织时的明显不同。虽然这种技术被证明在临床上是无效的并且再没使用过，但它标志着早期光成像在临床上的应用。

近年，**Ertedal**和**Profio**⁵¹利用取下的乳腺组织证明血液内含物（脱氧血红蛋白）影响乳腺组织中的透射率（光谱吸收）。**Profio et al**⁵²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光谱的透射率、反射、散射和吸收，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™）系统通过评估在外部加压刺激后、光衰减随时间的变化，可以检测到这种血管分布差异。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，也是唯一的肿瘤新血管生成“生理特征”（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使肿瘤周围弯曲的新血管生成结构的血液聚集在肿瘤周围的毛细血管内、从而形成一个肿瘤四倍左右的充血区域（肿瘤血床）。聚集到肿瘤周围的血液变为脱氧血的速度比正常组织的血脱氧速度可以快到四倍（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。这些变化显示光吸收增多，因此肿瘤血床区域在 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

光亮度。

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“生理特征”（Bio-Signature）。这些生理特征包括密集血管分布，大血流阻力，高血液脱氧，强衰减光传输，和在外部压力下更可能的血管折塌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。作为动态成像过程的一部分，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气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、加压过程中的乳腺光图像记录了这些变化。

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，一个静态图像可检测到血容量和氧容量的变化，但是单独不能反映足够的异常血管分布信息。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记录其强度的变化。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) 对压力的动态反应。

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

与癌变相关的血管变化区域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，渗漏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是以不同的速率下降。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，它的特点在于可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。

ComfortScan 系统可用于其他诊断技术无法确诊的病人。使用本仪器可为医生提供乳腺感兴趣区域非正常血管生成的动态功能性信息。医生利用获取的动态功能性信息可以评估可疑病灶的恶性度。结合通过其他诊断方法获取的信息，动态功能性信息可用于最后的确诊过程和病患管理。医生可以使用本仪器获取额外信息来指导活检建议。**DOBI ComfortScan** 能够准确识别恶性肿瘤血管生成与良性或正常组织血管生成之间差异的能力是我公司科技的诊断特性的基石。

7 DOBI系统技术简述

为了提供多个标准成像角度，DOBI 舒怡（ComfortScan）系统被设计为安装可调节 C 臂的平台，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。**乳房软气囊**是必要的。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缩。乳房软气囊包括一个接触表面柔软的硅脂膜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软气囊之下的乳腺。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。舒怡（ComfortScan）系统使用一个具有 127 个发光二极管（LED）的平台阵列（带有 LED 阵列的**乳房托盘**）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。系统可以对每个 LED 进行单独的强度调节。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

分辨率是 768×512 像素。由于使用 5×5 的像素块结合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）模拟数字转换相对应，每个像素信号的灰度等级可以达到 4096 个分级。控制器（系统电子及软件）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以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Mammography成像过程，只是压力比Mammography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。这个区域内的数据在经过进一步的数字图像处理技术处理后再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。

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。乳房软气囊从乳腺上部包住乳房。在计算机控制顺序下，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。整个检查过程大约需要**5分钟**（成像过程小于**1分钟**），之后结果可以即时显示到显示器上⁵⁶。

在患者填入所需信息后（患者姓名、年龄、胸围、操作员姓名、乳腺方位、注释等），患者的乳房像类似**Mammography**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时设置为负压，以便利于乳房定位。在乳房被放在乳腺托盘中间并且被乳腺软气囊**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过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Mammography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。

图像数据经过处理后生成轴位（CC）视角从乳腺底部和顶部的动态图像。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像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照相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（像素）。因为恶性组织病理影响区（API）的动态反应是与正常组织区的动态反应非常不同的，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）。

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额外的精密的新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，即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。作为对比，典型的新血管生成的区域缺少这些“弹性”的毛细血管，而且血液“淤积”到异常的动静脉路径中从而不受呼吸和心跳速率影响。这时的曲线形态则表现出一个无“弹性”渐进式下降的曲线。异常恶性病变肿瘤血管的钆造影MRI成像也表现出快速钆造影的增强和消失的现象⁵⁷。

8 中国国内临床评价

美国 DOBI 医疗国际股份有限公司 (DOBI Medical International) 授权中国新奥博为技术有限公司作为全球总经销商，负责销售和售后服务工作。乳癌诊断仪 (舒怡 – ComfortScan) 作为一种 (钼靶辅助) 对早期乳腺肿瘤良恶性进行检测的数字式功能影像系统，在检查过程中对人体无损、无创、无离子辐射，通过过去几年的国内外初期市场反馈和临床使用，深受广大 (中国) 用户的欢迎和肯定。本章节基于科学的临床使用数据来阐述 ComfortScan 在中国上市后的临床应用有效性 (Effectiveness) 情况。

8.1 临床数据统计分析

为了解舒怡乳癌检测仪在中国的应用情况，新奥博为技术有限公司在 DOBI 医疗的指导下于 2010 年 9 月对国内所有装机医院做了一次临床病例调查，共收集到病例 1200 余例。其中 220 例有病理结果，81 例有超声结果及 10 例有 Mammography 检查结果。在国内医院多不以 Mammography 作为乳腺普查的手段，所以在国内仅收集到 10 例有 Mammography 结果的病例。值得注意的是，在 2009 年美国卫生与人类服务部(US Department of Health & Human Services : Agency for Healthcare Research and Quality) 提到如下建议：

- 1、反对用 Mammography 对 40 - 49 岁妇女做定期筛查；
- 2、对 50 - 74 岁妇女每两年做一次 Mammography 筛查；
- 3、现在的证据不足以评估对 75 岁或 75 岁以上的妇女进行 Mammography 筛查的额外利弊。

我公司委托中国医学科学院基础医学研究所统计学专家对乳癌检测仪（舒怡 – **ComfortScan**）的上市后数据进行了统计分析，并出具分析报告。详见附录一。

本次统计分析涵盖在国内装机医院共收集到的病例 220 例（其中广东省某医院 137 例，北京某医院 76 例，北京某医院 7 例）。所有病例均是患者随机到医院接受 DOBI 乳癌检测仪（舒怡 – **ComfortScan**）检测并有病理结果。其中有肿瘤大小记录的 79 例。就此资料分析可以得出：乳癌检测仪（舒怡 – **ComfortScan**）检测的

灵敏度为 89.6%，特异度 68.4%。作为对比，在 DOBI 乳癌检测仪（舒怡 – ComfortScan）国家食品药品监督管理局首次注册临床试验研究中用 Mammography+ComfortScan 联合诊断的结果（此次试验研究在北京朝阳医院和北京人民医院进行的，同组数据由三个医生独立判读）分别为：灵敏度 83.87%，特异度 61.29%；灵敏度 77.42%，特异度 41.94%；灵敏度 51.61%，特异度 58.06%。

下表总结了乳癌检测仪（舒怡 – ComfortScan）具体统计结果。

分类	灵敏度	特异度	准确度
综合性能	89.62%	68.42%	78.63%
肿块面积 <2cm ²	93.75%	86.49%	88.67%
肿块面积 ≥2cm ²	94.12%	66.67%	84.61%
肿块长宽较小 者<1cm	91.67%	88.24%	89.13%
肿块长宽较小 者≥1cm	95.24%	66.67%	84.84%
肿块位于右侧	86.96%	66.07%	75.49%
肿块位于左侧	91.67%	70.18%	81.19%
无肿块资料	87.67%	58.82%	73.75%

8.2 国内外近期临床使用发表文献综述

本报告随附的文献分为两大类：新血管生成和动态光学成像相关文献；光学乳腺成像研究文献。

新血管生成和动态光学成像文献提供了大量关于新血管生成的信息，证明了支持肿瘤生长的新血管的快速生成显示着恶性肿瘤的存在与扩散，而动态光学成像技术可用来检测之。

光学乳腺成像研究文献则关注 ComfortScan 正确确定妇女乳癌存在标记的准确度。某些研究比较了 ComfortScan 与传统 X-ray Mammography 的准确度。这些研究还比较了敏感度和特异度。Mammography 的检测成功率变化很大，尽管总的敏感度介于 68%到 88%，总的特异度介于 82%到 98%，实际数据则极大地依靠肿瘤大小和乳腺组织密度。在多数研究中，ComfortScan 和传统 X-ray Mammography 的准确度相当，同时亦指出 ComfortScan 在探测小肿瘤 (<1cm) 和致密性组织中的肿瘤方面优于 Mammography。在所有节录的文献中，没有任何对于 ComfortScan 技术或产品安全因素的顾虑。

在 2008 年，Laure S. Fournier 等⁶⁹为了有效判定光学影像技术诊断 BI-RADS 3-5 级肿瘤病人的准确性，对 46 个有乳腺肿瘤的病人使用光学影像设备进行检查，结论肯定了光学乳腺成像是一种低成本、无辐射、无侵入的技术。它通过检测乳腺血氧情况来获知生理学信号，对于判定乳腺病灶良恶性，是一种应用前景极大的技术，极其需要进

一步研究以使这项技术更好地运用于乳腺癌诊断。在 2009 年，徐梅等⁷⁰以 74 例乳腺局灶性病变为研究对象，分析了动态光学乳腺成像（DOBI）在鉴别乳腺良恶性病灶中的应用价值，其结论为对于<1cm 的乳腺病灶，超声检查后进行 DOBI 扫描可明显提高诊断的敏感度、特异度及准确率。在 2010 年，谭国娟等⁷¹医生对于动态光学乳腺成像技术（DOBI）之乳腺癌诊断指标进行了初步探讨，其结论为 DOBI 空间特征的局限、聚焦且稳定、代谢曲线呈陡峭下降对于恶性或可疑恶性病变诊断价值更大。

8.2 CS+US（超声）性能分析

我公司收集到来自北京 301 医院满足条件:

1. 经超声测量肿块最长径 $\leq 2\text{cm}$;
2. 同时具有超声（US）、ComfortScan（CS）及病理诊断结果;

的临床病例共 53 例，并对此数据进行了超声+ ComfortScan 联合使用诊断的 ROC 分析。详见附录二。

受试者运行特征（ROC）曲线是一种重要的客观性能度量。它描绘了灵敏度随特异度的变化关系。由计算得到的 ROC 曲线（参见附录二的图 1 和图 2）可以清晰看出 CS+US 的性能高于 CS 单独使用。而 CS 单独使用的性能则优于 US 单独使用。特别值得说明的是，ROC 曲线越接近左上角，仪器性能越好。

分析结果表明，在基于灵敏度大于等于 90%的条件下，超声+ ComfortScan 联合使用诊断的特异度相对于超声独立使用和

ComfortScan 独立使用分别提高了 15.6%和 34.4%。

在特异度大于等于 80%的条件下，超声+ ComfortScan 联合使用诊断的灵敏度可达到 90.5%，远高于超声独立使用的 38.1%，或 ComfortScan 独立使用的 66.7%。

对比综合考量灵敏度和特异度的 Youden 指数（准确度），超声+ ComfortScan 联合使用诊断的值为 0.749，明显高于超声独立使用的 0.64 或 ComfortScan 独立使用的 0.634 – 准确度提高了 10%以上。

9 国内外市场综述

新奥博为技术有限公司与美国 DOBI 国际医疗公司自签订全球总代理合作以来，一直致力于中国及国际医疗领域的产品市场开拓，投入了大量的人力、物力，在市场上取得了显著效果。

9.1 中国市场情况介绍

我公司积极与行业协会、卫生主管部门开展相关的合作工作，多次参加了国内外市场活动的开展及学术会议的推广。例如，在 2010 年 11 月 9-13 日，我在上海国际工业博览会上，成功展示了 DOBI 乳癌检测仪（舒怡 – ComfortScan）。同时也以已装机的医院作为依托，进行了学术方面的交流与合作，发表了临床应用方面的文章 2 篇⁷⁰⁻⁷¹。在和中国的乳腺专家多次的交流中，我公司得到大量对产品临床应用方面的宝贵意见，为下一步市场的开拓奠定了坚实基础。

9.2 欧洲市场情况介绍

我公司以意大利为战略中心，已经在欧洲开展 ComforScan 产品的学术方面合作和交流，推动学术界对 ComforScan 产品技术的认可。在产品临床应用方面也开展了多项研究，并邀请欧洲的乳腺疾病专家开展学术方面的交流和推广，已成功促使 ComforScan 设备最终在临床上投入使用。2010 年 6 月，意大利与抗肿瘤联盟 LILT 合作，开启了“关爱 40 岁以下年轻女性乳腺健康”普查的序幕，从卫生部等政府层面推动 ComforScan 产品在普查中的应用。意大利已经与法国、德国等卫生部门，逐步达成了在上述国家开展以 ComforScan 为普查设备，以年轻女性为普查对象的合作意向。

在捷克，代理商已经对 ComforScan 产品关注多年，市场宣传力度很大，市场接受情况非常乐观。目前正在等待大批产品的上市及相关销售许可。

9.3 市场开拓计划

我公司结合以前市场开拓的经验将会扩大产品的临床应用范围，加大在学术界的推广力度，提高参加相关展览公关活动的频率，实现推动国内、国际市场稳步快速向前发展的战略目标。具体计划包括：

- 1、 论文发表：以现有装机医院为依托，联合临床专家完成在中国和国际顶级专业性的杂志上各 2 篇学术文章的发表。
- 2、 广告宣传：选择专业可靠的媒体进行高效益广告投放。
- 3、 专业型学术会议：选择有关乳腺方面的顶级专业型会议，作为赞助方来进行产品技术的推广。
- 4、 大型医疗设备展：每年至少参加一次中国国家级医疗器械

展，三到五次中国区域性医疗器械展，一次国际世界性医疗器械展。

- 5、 专家队伍的培养：在现有装机医院中选择重点培养中国国家级乳腺方面的专家 2-3 人，国际上世界级乳腺方面的专家 1-2 位。

10 总结

在过去的 6 年里，全球超过 50 家诊断中心使用了乳癌探测仪（舒怡 – ComfortScan）。其中位于美国的近 30 家参与了 FDA PMA 临床试验。位于意大利和中国的 30 多家购买了此仪器并惠及数千病人。由此积累的仪器使用经验证明，DOBI 乳癌探测仪（舒怡 – ComfortScan），可以提供关于乳腺感兴趣区域非正常血管生成的动态功能性信息，并帮助医生更好的描绘病灶。DOBI 乳癌探测仪（舒怡 – ComfortScan）可以帮助非经验丰富医生显著提高诊疗准确性。有效的乳癌诊断工具要求研究大量的临床案例以确定：不同的良性或恶性肿瘤在不同阶段的特性，病患处于不同状态（例如更年期）时的特性，良性或恶性肿瘤的统计量化新陈代谢率。在全球临床研究中乳癌探测仪（舒怡 – ComfortScan）展现的优越性能证明它是一种特别适用于乳腺癌早期诊断的新型成像技术。

乳癌探测仪（舒怡 – ComfortScan）专注于生理性的动态功能性图像。当和提供结构性图像的超声或 Mammography 联合应用时，乳癌探测仪（舒怡 – ComfortScan）的乳腺生理变化图像使得医生拥有

更完整的数据集并提高准确诊断乳腺癌的能力。DOBI 乳癌检测仪(舒怡 – ComfortScan) 拥有高达 98%的阴性预测值和 87%的特异度, 可减少有创伤诊断介入和冗余活检。由于乳腺组织密度不影响 DOBI 图像, 使得乳癌检测仪(舒怡 – ComfortScan) 在评估年轻妇女或荷尔蒙替代治疗患者中常见的致密性乳腺时特别重要。下一代 DOBI 乳癌检测仪(舒怡 – ComfortScan) 更有可能成为乳癌普查工具。初步结果还表明, 在软件算法开发和评估参数标准化方面前景很大, 对评估读片医师的高质量培训极其重要。

DOBI 乳癌检测仪(舒怡 – ComfortScan) 是一种移动式, 用于活体, 非侵入, 非电离辐射, 无痛的动态光学乳腺成像模式。DOBI 技术将进一步改进, 增加新功能, 如同其它成像模式比如 MRI, PET, CT 和数字 Mammography 随时间的发展一样。

11 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, Cheresh 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, Sinnott 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 Clasrisse 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.
69. Laure S. Fournier etc., Dynamic optical breast imaging:: A novel technique to detect and characterize tumor vessels, July 2008.
70. 徐梅等, 动态光学乳腺成像在乳腺病灶鉴别诊断中的价值分析, 人民军医, 43期, 2009年7月.
71. 谭国娟等, 动态光学乳腺成像技术诊断乳腺癌指标初探, 中国医学影像杂志, 34期, 2010年1月.