



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114730623 A

(43) 申请公布日 2022. 07. 08

(21) 申请号 202080080188.9

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

(22) 申请日 2020.11.17

专利代理师 杨飞

(30) 优先权数据

19210005.5 2019.11.19 EP

(51) Int.Cl.

G16H 20/10 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.05.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/082312 2020.11.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/099280 EN 2021.05.27

(71) 申请人 皇家飞利浦有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬市

(72) 发明人 P·J·范德扎格

W·F·J·维尔哈格 J·寇普

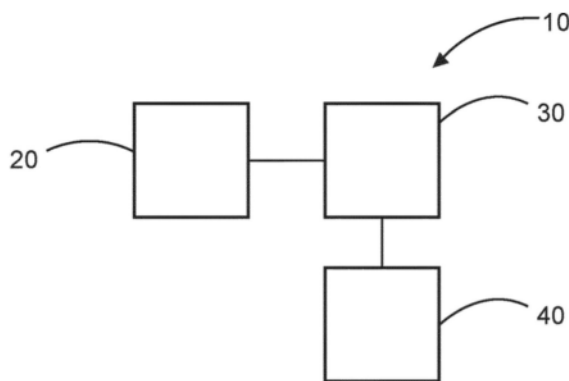
权利要求书2页 说明书11页 附图5页

(54) 发明名称

用于诊断图像采集确定的设备

(57) 摘要

本发明涉及用于诊断图像采集的设备(10)，包括：输入单元(20)；处理单元(30)；以及输出单元(40)。输入单元被配置为接收与患者的测量血液样本中的至少一个生物标记物有关的数据值。处理单元被配置为确定采集患者的诊断图像的时间，其中该确定包括利用数据值。输出单元被配置为输出采集患者的诊断图像的时间的指示。



1. 一种用于诊断图像采集的设备(10),包括:

- 输入单元(20);
- 处理单元(30);以及
- 输出单元(40);

其中所述输入单元被配置为接收与患者的测量血液样本中的至少一个生物标记物有关的数据值;

其中所述处理单元被配置为确定采集所述患者的诊断图像的时间,其中所述确定包括利用所述数据值;并且

其中所述输出单元被配置为输出采集所述患者的所述诊断图像的所述时间的指示。

2. 根据权利要求1所述的设备,其中所述输入单元被配置为接收与所述患者的基线血液样本中的所述至少一个生物标记物有关的基线数据值,并且其中确定采集所述诊断图像的所述时间包括利用所述基线数据值。

3. 根据权利要求1-2中任一项所述的设备,其中确定采集所述诊断图像的所述时间包括将所述数据值与至少一个阈值数据值进行比较。

4. 根据从属于权利要求2时的权利要求3所述的设备,其中所述处理单元被配置为确定所述至少一个阈值数据值,其中确定所述至少一个阈值数据值包括利用所述基线数据值。

5. 根据权利要求4所述的设备,其中所述至少一个阈值数据值中的每个阈值数据值被计算为所述基线数据值的比例。

6. 根据权利要求3-5中任一项所述的设备,其中确定采集所述诊断图像的所述时间包括确定所述数据值等于或小于所述至少一个阈值数据值中的至少一个第一阈值数据值;或者其中确定采集所述诊断图像的所述时间包括确定所述数据值等于或大于所述至少一个阈值数据值中的第二阈值数据值。

7. 根据权利要求4-6中任一项所述的设备,其中确定所述至少一个阈值数据值包括确定指示所述患者的肿瘤的尺寸变化或体积变化的一个或多个阈值数据值。

8. 根据权利要求4-7中任一项所述的设备,其中所述至少一个数据阈值数据值中的阈值数据值被计算为所述基线数据值的0.34。

9. 根据权利要求4-8中任一项所述的设备,其中所述至少一个数据阈值数据值中的阈值数据值被计算为所述基线数据值的1.73;和/或所述至少一个数据阈值数据值中的阈值数据值被计算为所述基线数据值的1.33。

10. 根据权利要求3-9中任一项所述的设备,其中所述输入单元被配置为接收成像分辨率信息,所述成像分辨率信息与被配置用于所述诊断图像采集的至少一个图像采集单元有关,并且其中确定所述至少一个阈值数据值中的一个或多个阈值数据值包括利用所述成像分辨率信息。

11. 根据权利要求4-10中任一项所述的设备,其中所述至少一个数据阈值数据值中的阈值数据值被计算为所述基线数据值的0.73。

12. 一种用于诊断图像采集的系统(100),包括:

- 分析单元(110);以及
- 根据权利要求1-11中任一项所述的设备(10);

其中所述分析单元被配置为分析患者的血液样本、并确定与所述血液样本中的至少一

个生物标记物有关的数据值。

13. 一种图像采集系统(200),包括:

-图像采集单元(210);以及

根据权利要求1-11中任一项所述的设备(10)或者根据权利要求12所述的系统(100)。

14. 一种用于诊断图像采集的方法(300),包括:

c) 通过输入单元,接收(310)与患者的测量血液样本中的至少一个生物标志物有关的数据值:

e) 由处理单元,确定(320)采集所述患者的诊断图像的时间,其中所述确定包括利用所述数据值;以及

f) 由输出单元,输出(330)采集所述患者的所述诊断图像的所述时间的指示。

15. 一种用于控制根据权利要求1至11中任一项所述的设备和/或根据权利要求12所述的系统和/或根据权利要求13所述的系统的计算机程序元件,所述计算机程序元件在由处理器执行时被配置为执行根据权利要求14所述的方法。

用于诊断图像采集确定的设备

技术领域

[0001] 本发明涉及用于诊断图像采集确定的设备、用于诊断图像采集确定的系统、图像采集系统、用于诊断图像采集确定的方法以及计算机程序元件和计算机可读介质。

背景技术

[0002] 目前,在所谓的新辅助疗法(NAT,neo-adjuvant therapy)中,所有癌症患者都接受标准或标准化的药物治疗方案,其涉及化学疗法和/或放射疗法和/或消融治疗的形式。目前,成像是评价治疗(药物、放射、消融)功效的黄金标准,以观察肿瘤是否对治疗有反应并收缩、保持不变或甚至进一步生长(消退、稳定疾病或扩散)。N.M.deSouza的ISMRM-2018摘要“Monitoring response to therapy”提到,在放射疗法期间转向成像以适应疗法计划可能是有利的。然而,在新辅助疗法期间,其中患者被给予药物以缩小肿瘤来实现更成功的手术,人们不知道:为了检查所给予的治疗的功效,成像的最佳时间点是什么。这是因为反应的时间过程对于每个个体患者可能不同。在当前的临床常规中,在固定的疗法方案之后,通常在疗法中期应用成像。

[0003] 使用固定时间点对患者对疗法的反应进行成像评估的缺点是:

[0004] -对疗法快速反应的患者在接受手术前可能会持续疗法太长时间,并且可能会出现不必要的不良疗法效果;

[0005] -对疗法反应缓慢的患者过早成像,并且随后必须经历另一成像程序来确认充分的肿瘤收缩;以及

[0006] -反应差或根本没有反应的患者必须等待太长时间来通过成像确认,并且必须等待太长时间来选择另一疗法方案,同时可能遭受副作用。

[0007] 因此,有利的是,在适当的时刻及时对个体患者进行成像,使得能够在可能进行手术干预时更早地停止疗法,或者使得能够对当前疗法方案无反应的患者采用新的疗法方案。

发明内容

[0008] 具有确定何时对患者成像以确定它们是否对疗法有反应的改进手段将是有利的,本公开指示的手段可以基于来自一个或多个血液样本的至少一个生物标记物导出。本发明的目的通过独立权利要求的主题来解决,其中在从属权利要求中并入了另外的实施例。应当注意,本发明的以下描述的方面和示例还适用于诊断图像采集确定的设备、诊断图像采集确定的系统、图像采集系统、诊断图像采集确定的方法以及计算机程序元件和计算机可读介质。

[0009] 在第一方面,提供了用于诊断图像采集的设备,包括:

[0010] -输入单元;

[0011] -处理单元;以及

[0012] -输出单元。

[0013] 输入单元被配置为接收与患者的测量血液样本中的至少一个生物标记物有关的数据值。处理单元被配置为确定采集患者的诊断图像的时间,其中确定包括利用数据值。输出单元被配置为输出采集患者的诊断图像的时间的指示。

[0014] 以这种方式,一个或多个生物标记物可以例如在NAT的时间过程中被监视,并且当有利地进行诊断图像扫描时,可以进行确定以确定患者是否确实对疗法有反应或没有反应。已经确定:与一个或多个生物标记物相关联的值的變化可以与肿瘤反应相关联,并且因此对患者血液中的一个或多个生物标记物的监视可以被用来确定何时批准患者的图像扫描。设备还可以用于例如监视手术后的癌症患者,其中因为患者可能表现出复发,可以基于一个或多个生物标记物形式的液体活检信息来确定何时应当进行成像。

[0015] 换言之,根据在疗法过程期间获取的患者血液中的生物标记物的信息,可以确定采集患者的诊断影像的最佳时间。这可以被用于触发执行图像采集,或者使得执业医师能够更好地做出决策。在下文中,用于控制疗法反应的图像采集被称为“诊断图像”。

[0016] 因此,输出单元可以输出所建议的用于采集患者的诊断图像的最佳时间的指示,从而尽可能早地评估患者反应。

[0017] 在一个示例中,患者的血液样本可以在疗法中的不同时间点被获取,并且可以通过输入单元接收与这些数据样本中的每一个样本中的至少一个生物标志物有关的数据值。因此,与至少一个生物标记物有关的数据值的时间历史可以被确定,使得能够对未来进行投影或预测,并且还使得能够进行误差分析来提供针对当前数据值的准确度和任何预测的未来数据值的准确度的统计相关性,该统计相关性可以被用于确定采集患者的诊断图像的时间。

[0018] 还应当注意,输入单元还可以接收与患者的肿瘤(子)类型和疗法类型(药物类型、放射剂量等)有关的一般信息。该信息以及一个或多个数据值可以被处理单元使用,以确定采集患者的诊断图像的时间。

[0019] 在一个示例中,输入单元被配置为接收与患者的基线血液样本中的至少一个生物标记物有关的基线数据值,并且其中确定采集诊断图像的时间包括利用基线数据值。

[0020] 因此,例如在患者开始疗法的时间 $t=0$ 获取的基线血液样本可以被采集,并且与血液中的一个或多个生物标志物有关的数据值可以被确定。然后,当患者经历疗法时,另外的血液样本可以被从患者采集并被分析,以确定与血液中的一个或多个生物标志物有关的数据值。设备然后被提供有与基线样本的一个或多个生物标记物有关的数据值,以及与新采集的血液样本的一个或多个生物标记物有关的数据值。然后,基线数据值和新导出的数据值可以被用于确定生物标记物组成的变化是否指示患者对疗法反应良好或(仍)不反应,使得能够确定哪个时间点是最佳的,在该时间点对患者进行图像扫描以确认相关肿瘤尺寸变化。基线数据值与新导出的数据值的组合还可以被用于确定肿瘤大小的预期变化,肿瘤大小的预期变化可以指示患者对疗法反应良好或尚未反应,再次使得能够确定对于患者进行图像扫描以确认肿瘤大小变化而言最佳的时间点。

[0021] 以这种方式,采集患者图像的最佳时间可以被确定。该时间点可以紧接在最后一次抽血之后,但是根据生物标记物值随时间的变化,可以对未来成像评估的最佳时间点进行预测。

[0022] 总之,本发明基于从患者血液样本中的生物标记物数据来获得诊断成像的最佳时

刻的新颖和创造性的见解。本发明实现的技术效果相当于在治疗之后确定用于诊断成像的最佳触发,其在以下项之间找到平衡:(i)在从治疗开始的足够的延迟处进行成像,在该足够的延迟处,存在从图像信息中准确评估肿瘤体积的高似然值,(ii)避免过早成像,该过早成像只会待检查的患者带来负担、以及避免肿瘤体积的评估不可能成功,以及(iii)避免在晚期进行成像而不改变不反应的患者的疗法或改变(太)晚。也就是说,本发明的技术效果是适当地把握成像的时机来改进图像质量,因为肿瘤体积可以从图像信息可靠地和定量地评估。图像信息形成中间技术结果,该结果用于支持医生决定如何继续治疗。

[0023] 在一个示例中,确定采集诊断图像的时间包括将数据值与至少一个阈值数据值进行比较。

[0024] 在一个示例中,处理单元被配置为确定至少一个阈值数据值,其中确定至少一个阈值数据值包括利用基线数据值。

[0025] 因此,阈值数据值可以从基线数据值导出,并且如果新确定的数据值下降到特定阈值数据值以下或上升到特定阈值数据值以上,则可以预测预期肿瘤缩小了现在可以由成像单元分辨出的尺寸,或者缩小了作为对疗法的阳性反应的指标的尺寸,或者预测肿瘤正在生长。预测然后可以被用于推荐在适当的时间点对患者进行图像扫描,以确认这些发现。

[0026] 在一个示例中,至少一个阈值数据值的每个阈值数据值被计算为基线数据值的比例。

[0027] 在一个示例中,确定采集诊断图像的时间包括确定数据值等于或小于至少一个阈值数据值中的至少一个第一阈值数据值。

[0028] 在一个示例中,确定采集诊断图像的时间包括确定数据值等于或大于至少一个阈值数据值中的第二阈值数据值。

[0029] 在一个示例中,确定至少一个阈值数据值包括确定指示患者肿瘤的尺寸变化或体积变化的一个或多个阈值数据值。

[0030] 已经确定:与一个或多个生物标记物相关联的数据值与肿瘤的体积成比例,并且因此当患者经历疗法时,与一个或多个生物标志物相关联的值的可以在变化足够显著时被使用,以授权执行图像扫描。以这种方式,可以确定与肿瘤的体积或尺寸变化有关的阈值,肿瘤的体积或尺寸变化可以与数据值相对于基线数据值的变化相关,从而提供阈值数据值。

[0031] 在一个示例中,至少一个阈值数据值中的阈值数据值被计算为基线数据值的0.34。

[0032] 以这种方式,对于肿瘤在所有3维中均匀的30%线性尺寸减少,与一个或多个生物标志物有关的预期数据值是基线数据值的0.34 ($0.7^3=0.34$)。

[0033] 在一个示例中,至少一个数据阈值数据值的阈值数据值被计算为基线数据值的1.73;和/或至少一个数据阈值数据值的阈值数据值被计算为基线数据值的1.33。

[0034] 以这种方式,对于肿瘤在所有3维中均匀的20%线性尺寸增加,与一个或多个生物标志物有关的预期数据值是基线数据值的1.73 ($1.2^3=1.73$)。

[0035] 在一个示例中,输入单元被配置为接收与至少一个图像采集单元有关的成像分辨率信息,至少一个图像采集单元被配置用于诊断图像采集。确定至少一个阈值数据值中的一个或多个阈值数据值可以包括利用成像分辨率信息。

[0036] 以这种方式,可以基于基线数据值和诸如MRI系统或CT系统的扫描仪的分辨率来确定阈值数据值,使得数据值相对于基线数据值的变化将指示:对于典型尺寸的肿瘤,数据值的变化将指示已发生可由扫描仪检测的肿瘤尺寸的变化。

[0037] 在一个示例中,至少一个数据阈值数据值中的阈值数据值被计算为基线数据值的0.73。

[0038] 以这种方式,根据与一个或多个生物标记物有关的数据值的变化,来预期尺寸减小10% ($0.9^3=0.73$),并且对于疗法开始时约3cm的标称肿瘤,3mm的尺寸变化在诸如MRI和CT的成像系统的分辨能力内。

[0039] 在第二方面,提供了用于诊断图像采集的系统,包括:

[0040] -分析单元;以及

[0041] -根据第一方面所述的设备。

[0042] 分析单元被配置为分析患者的血液样本并确定与血液样本中的至少一个生物标记物有关的数据值。

[0043] 在第三方面,提供了图像采集系统,包括:

[0044] -图像采集单元;以及

[0045] -根据第一方面所述的设备,或者根据第二方面所述的系统。

[0046] 在第四方面,提供了用于诊断图像采集的方法,包括:

[0047] c) 通过输入单元,接收与患者的测量血液样本中的至少一个生物标志物有关的数据值:

[0048] e) 由处理单元,确定采集患者的诊断图像的时间,其中确定包括利用数据值;以及

[0049] f) 由输出单元,输出采集患者的诊断图像的时间的指示。

[0050] 根据另一方面,提供了控制如前所述的一个或多个设备或系统的计算机程序元件,如果计算机程序元件由处理单元执行,则计算机程序元件被适配用于执行如前所述的一个或多个方法。

[0051] 根据另一方面,提供了存储有如前所述的计算机元件的计算机可读介质。

[0052] 计算机程序元件例如可以是软件程序,但也可以是FPGA、PLD或任何其它适当的数字装置。

[0053] 有利地,任何上述方面提供的益处同样适用于所有其它方面,反之亦然。

[0054] 参考下文描述的实施例,上述方面和示例将变得显而易见并被阐明。

附图说明

[0055] 以下将参考附图来描述示例性实施例:

[0056] 图1示出了用于诊断图像采集的设备、用于诊断图像采集确定的系统的示例的示意性设置;

[0057] 图2示出了用于诊断图像采集确定的系统的示例的示意性设置;

[0058] 图3示出了图像采集系统的示例的示意性设置;

[0059] 图4示出了用于诊断图像采集确定的方法;

[0060] 图5示出了如何基于ct-DNA负载来检测术后残留疾病的示例(该图取自Diehl et al., Nat. Med 14 (2008) 985);

[0061] 图6示出了使用用于检测ct-DNA的Agena MassARRAY技术 (Picture courtesy Agena), 通过PET扫描并通过监视突变(在KRAS和NRAS基因中)而确定的对结肠直肠癌患者的疗法的反应;以及

[0062] 图7示出了监视突变等位基因(mutant allelic) (也被称为等位基因(allele)) 频率(%)的示例。

具体实施方式

[0063] 为了理解用于诊断图像采集确定的设备、用于诊断图像采集确定的系统、图像采集系统和用于诊断图像采集确定的方法的上下文, 以下提供关于所描述的新技术的效用的相关信息。

[0064] 新辅助疗法(NAT)是其中对患者给予疗法(药物、放射或两者的组合), 疗法通常用于缩小肿瘤以使其变得可操作(注意, 手术通常是癌症的治愈性治疗的最常见形式)。NAT是此处描述的设备、系统和方法具有适用性的非常突出的情况。然而, 此处描述的设备、系统和方法还发现关于在(大概)成功手术之后典型地监视患者的时间段的实用性。目前, 然后在多个时间点对患者成像。在前2年的结肠癌中, 通过CT进行每6个月和随后每年的成像来确定是否检测到肿瘤复发。5年后, 在没有复发的情况下, 患者被认为是清洁/治愈的。因此, 对于手术后患者的情况, 一个或多个液体活组织检查形式的一个或多个血液样本可以被用于提供相关的生物标记物数据, 来确定似乎何时已发生复发, 然后可通过诊断成像确认复发。

[0065] 以下涉及可以以这些方式使用的具体实施例的细节。

[0066] 图1示出了用于诊断图像采集的设备10的示例。设备包括输入单元20、处理单元30和输出单元40。输入单元被配置为接收数据值, 该数据值与患者的测量血液样本中的至少一个生物标记物有关。处理单元被配置为确定采集患者的诊断图像的时间。确定包括利用数据值。输出单元被配置为输出采集患者的诊断图像的时间的指示。

[0067] 在一个示例中, 数据值包括以下项中的一个或多个: ct-DNA (循环肿瘤DNA)、CTC (循环肿瘤细胞)、外来体、血小板。

[0068] 在一个示例中, 数据值包括一个或多个生物标记物的总和。

[0069] 在一个示例中, 数据值包括突变等位基因频率。

[0070] 在一个示例中, 数据值包括总突变等位基因频率。

[0071] 在一个示例中, 数据值包括所有突变等位基因频率的和。

[0072] 根据一个示例, 输入单元被配置为接收基线数据值, 该基线数据值与患者的基线血液样本中的至少一个生物标记物有关。确定采集诊断图像的时间可以包括利用基线数据值。

[0073] 在一个示例中, 基线数据值包括以下项中的一个或多个: ct-DNA (循环肿瘤DNA)、CTC (循环肿瘤细胞)、外来体、血小板。

[0074] 在一个示例中, 基线数据值包括一个或多个生物标记物的总和。

[0075] 在一个示例中, 基线数据值包括突变等位基因频率。

[0076] 在一个示例中, 基线数据值包括总突变等位基因频率。

[0077] 在一个示例中, 基线数据值包括突变等位基因频率的和。

[0078] 根据一个示例,确定采集诊断图像的时间包括将数据值与至少一个阈值数据值进行比较。

[0079] 根据一个示例,处理单元被配置为确定至少一个阈值数据值。确定至少一个阈值数据值可以包括利用基线数据值。

[0080] 根据一个示例,至少一个阈值数据值中的每个阈值数据值被计算为基线数据值的比例。

[0081] 根据一个示例,确定采集诊断图像的时间包括确定数据值等于或小于至少一个阈值数据值中的至少一个第一阈值数据值。

[0082] 根据一个示例,确定采集诊断图像的时间包括确定数据值等于或大于至少一个阈值数据值中的第二阈值数据值。

[0083] 根据一个示例,确定至少一个阈值数据值包括确定指示患者肿瘤的尺寸变化或体积变化的一个或多个阈值数据值。

[0084] 在一个示例中,至少一个阈值数据值中的阈值数据值被确定为指示30%线性尺寸减小或66%体积减小的值。

[0085] 根据一个示例,至少一个数据阈值数据值中的阈值数据值被计算为基线数据值的0.34。

[0086] 在一个示例中,至少一个阈值数据值中的阈值数据值被确定为指示20%线性尺寸增加或73%体积增加的值。

[0087] 根据一个示例,至少一个数据阈值数据值中的阈值数据值被计算为基线数据值的1.73;和/或至少一个数据阈值数据值中的阈值数据值被计算为基线数据值的1.33。

[0088] 根据一个示例,输入单元被配置为接收成像分辨率信息,该成像分辨率信息与被配置用于诊断图像采集的至少一个图像采集单元有关。确定至少一个阈值数据值中的一个或多个阈值数据值可以包括利用成像分辨率信息。

[0089] 在一个示例中,输入单元被配置为接收如下的信息,该信息与当从患者取得基线血液时或在时间上接近于从患者取得基线血液时患者的肿瘤尺寸有关。因此,在起始点的肿瘤的确切尺寸是已知的,并且可以将数据值与基线数据值进行比较来确定肿瘤尺寸的变化,并且确定扫描仪是否可以解析该尺寸变化。

[0090] 根据一个示例,至少一个数据阈值数据值中的阈值数据值被计算为基线数据值的0.73。

[0091] 图2示出了用于诊断图像采集的系统100的示例。系统100包括分析单元110和如上关于图1所述的设备10。分析单元被配置为分析患者的血液样本、并确定与血液样本中的至少一个生物标记物有关的数据值。

[0092] 在一个示例中,数据值包括以下项中的一个或多个:ct-DNA(循环肿瘤DNA)、CTC(循环肿瘤细胞)、外来体、血小板。

[0093] 在一个示例中,数据值包括一个或多个生物标记物的总和。

[0094] 在一个示例中,数据值包括突变等位基因频率。

[0095] 在一个示例中,数据值包括总突变等位基因频率。

[0096] 在一个示例中,基线数据值包括突变等位基因频率的总和。

[0097] 在一个示例中,数据值包括所有突变等位基因频率的和。

[0098] 图3示出了图像采集系统200的示例。图像采集系统200包括图像采集单元210、以及关于图1描述的设备10或者关于图2描述的系统100。

[0099] 在一个示例中,图像采集单元是磁共振成像(MRI)单元。

[0100] 在一个示例中,图像采集单元是计算机断层扫描(CT)单元。

[0101] 在一个示例中,图像采集单元是正电子发射断层扫描(PET)单元。

[0102] 在一个示例中,图像采集单元是X射线机单元。

[0103] 图3以基本步骤示出了用于诊断图像采集的方法300,其中以实线示出了基本步骤,以虚线示出了可选步骤。方法包括:

[0104] -在接收步骤310中,也被称为步骤c)中,通过输入单元接收与患者的测量血液样本中的至少一个生物标记物有关的数据值:

[0105] -在确定步骤320中,也被称为步骤e),由处理单元,确定采集患者的诊断图像的时间,其中确定包括利用数据值;以及

[0106] -在输出步骤330中,也被称为步骤f),由输出单元,输出采集患者的诊断图像的时间的指示。

[0107] 在一个示例中,数据值包括以下项中的一个或多个:ct-DNA(循环肿瘤DNA)、CTC(循环肿瘤细胞)、外来体、血小板。

[0108] 在一个示例中,数据值包括一个或多个生物标记物的总和。

[0109] 在一个示例中,数据值包括突变等位基因频率。

[0110] 在一个示例中,数据值包括总突变等位基因频率。

[0111] 在一个示例中,基线数据值包括突变等位基因频率的和。

[0112] 在一个示例中,数据值包括所有突变等位基因频率的和。

[0113] 在一个示例中,方法包括步骤a)通过输入单元,接收340与患者的基线血液样本中的至少一个生物标记物有关的基线数据值,并且其中步骤e)包括利用基线数据值。

[0114] 在一个示例中,基线数据值包括以下项中的一个或多个:ct-DNA(循环肿瘤DNA)、CTC(循环肿瘤细胞)、外来体、血小板。

[0115] 在一个示例中,基线数据值包括一个或多个生物标记物的总和。

[0116] 在一个示例中,基线数据值包括突变等位基因频率。

[0117] 在一个示例中,基线数据值包括总突变等位基因频率。

[0118] 在一个示例中,步骤e)包括将数据值与至少一个阈值数据值进行比较。

[0119] 在一个示例中,方法包括步骤d)由处理单元,确定350至少一个阈值数据值,其中确定包括利用基线数据值。

[0120] 在一个示例中,至少一个阈值数据值中的每个阈值数据值被计算为基线数据值的比例。

[0121] 在一个示例中,步骤e)包括确定数据值等于或小于至少一个阈值数据值中的至少一个第一阈值数据值;或者包括确定数据值等于或大于至少一个阈值数据值中的第二阈值数据值。

[0122] 在一个示例中,步骤d)包括确定指示患者肿瘤的尺寸变化或体积变化的一个或多个阈值数据值。

[0123] 在一个示例中,在步骤d)中,至少一个阈值数据值中的阈值数据值被确定为指示

30%线性尺寸减小或66%体积减小的值。

[0124] 在一个示例中,在步骤d)中,至少一个数据阈值数据值中的阈值数据值被计算为基线数据值的0.34。

[0125] 在一个示例中,在步骤d)中,至少一个阈值数据值中的阈值数据值被确定为指示20%线性尺寸增加或73%体积增加的值。

[0126] 在一个示例中,在步骤d)中,至少一个数据阈值数据值中的阈值数据值被计算为基线数据值的1.73;和/或至少一个数据阈值数据值中的阈值数据值被计算为基线数据值的1.33。

[0127] 在一个示例中,方法包括步骤b)由输入单元,接收360成像分辨率信息该成像分辨率信息与被配置用于诊断图像采集的至少一个图像采集单元有关,并且其中在步骤d)中,确定至少一个阈值数据值中的一个或多个阈值数据值包括利用成像分辨率信息。

[0128] 在一个示例中,方法包括通过输入单元接收如下的信息,该信息与当从患者取得基线血液时或在时间上接近于从患者取得基线血液时患者的肿瘤尺寸有关,并且其中步骤d)包括利用肿瘤尺寸。

[0129] 在一个示例中,在步骤d)中,至少一个数据阈值数据值中的阈值数据值被计算为基线数据值的0.73。

[0130] 为了监视癌症患者对疗法(药物治疗、放射疗法、免疫疗法或这些的组合)的疗法反应,来确定何时对患者的肿瘤进行诊断性成像,本发明人认识到可以利用患者血液中的生物标志物。肿瘤在血流中释放多种生物标志物:ct-DNA循环肿瘤DNA(起源于垂死的肿瘤细胞);CTC循环肿瘤细胞(从原发性肿瘤和转移瘤脱落到血流中);外来体(含有肿瘤mRNA、miRNA、蛋白质和dsDNA的细胞来源的囊泡);血小板(在循环血小板中吸收的肿瘤RNA)。因此,患者血液中的生物标记物以多种形式出现,诸如:红细胞(RBC);吞噬细胞;ct-DNA;正常cf-DNA;循环肿瘤细胞;健康细胞。因此,本发明人认识到,使用所谓的液体活组织检查,从简单的血液抽取和分析血液中的生物标记物,可以相当简单和有效地完成确定癌症患者如何对疗法作出反应、和确定患者应当何时经历图像扫描。这将在以下更详细地讨论。

[0131] 目前,所谓的循环肿瘤DNA(ct-DNA)和循环肿瘤细胞(CTC)是临床上用于监视疗法反应的最相关的生物标记物。其中,ct-DNA是最想获得的,因为除非他们具有转移性疾病,否则CTC在大多数癌症患者中以低计数(<10)出现。在随后的讨论中,焦点在于ct-DNA,因为这是这二者中更突出的并且具有许多重要的应用;诸如确定原发性肿瘤手术后残留疾病;参见图5作为示例。

[0132] 目前,使用诸如MRI或CT的医学成像设备来监视患者对疗法的反应。尽管这些方法具有提供肿瘤位置的优点,但并不总是容易评估肿瘤体积的变化,因为医学成像的分辨率通常在mm的范围内。因此,目前的成像是在预期肿瘤的体积或尺寸的改变可由成像系统分辨时进行的,但是这对于对疗法反应非常好的患者来说可能太晚,或者对于对疗法反应不好的患者来说可能太晚。本发明人认识到,ct-DNA不仅提供分子信息,即,患者DNA中的哪些突变可能是癌症的原因并因此提供哪些药物,ct-DNA还提供如下的信息,该信息使得肿瘤对疗法的反应能够比通过成像更快地被检测到。图6作为示例示出。

[0133] 本发明人认识到,通过监视突变等位基因频率,也被称为突变等位基因频率(MAF)(%),可以跟踪患者对疗法的反应,无论是药物治疗、免疫疗法还是放射疗法。可以通过新

突变的出现来确定患者是否变得对疗法有抗性。通常,可以基于随时间的突变反应来对患者是否对疗法有反应进行分类。这在图7中示出。对于ct-DNA等位基因频率的每个趋势,即,突变等位基因相对于正常等位基因或野生型等位基因的出现,可以引入分类。例如,如果等位基因频率下降到0,这可以被称为完全反应,如果等位基因频率没有下降到0,这可以被称为部分反应,并且当等位基因频率增加时,这可以被称为进行性疾病。

[0134] 发明人认识到还可以从液体活检MAF (%) 数据中确定是否应进行成像来确认疗法反应或抗性。

[0135] 因此,如在新辅助治疗设置中观察到的(例如,在手术之前肿瘤仍然存在的情况下),基于突变等位基因频率的趋势或与初始起始值相比的值,可以进行成像。存在RECISTv1.1指标[<http://www.eortc.be/Services/Doc/RECIST.pdf>],其涉及成像是否能够检测肿瘤尺寸差异和何时能够检测肿瘤尺寸差异,这在临床上是有意义的。对于MRI、CT、US成像模式,RECISTv1.1指标为:

[0136] -30%的线性直径减少是反应的阈值,以及

[0137] +20%增加是扩散指征。

[0138] 这样的线性直径减少30%将对应于66%的体积变化(即, $(0.7)^3 = 0.34$,意味着肿瘤体积减少66%)。

[0139] 本发明人认识到,当存在原发性肿瘤时,所有(或至少绝大多数)突变体源自原发性肿瘤。因此,这些突变体的和 $\sum_{i=1}^n MAF_i (at t = 0)$ 与初始肿瘤尺寸成比例。然后,在收集该信息的稍后时间 $t = x$ 时,该和的值 $\sum_{i=1}^n MAF_i (at t = x)$ 如果下降到在 $t = 0$ 时的0.34 (1-0.66) 以下,这将指示肿瘤中预期的66%的体积变化等于30%的线性尺寸变化。因此,发明人认识到,生物标记物信息可以被用于确定何时进行成像,来确认疗法是否成功,因为在该时间点,预期肿瘤已经历了在临床上具有意义的尺寸变化。以这种方式,可能对疗法作出反应的患者可以在早期经历图像扫描来确定患者是否为手术的候选人,从而避免患者不必要的(化学)治疗,并为保健系统提供成本效益。

[0140] 注意,通过在两个时间点的总和中包括所有突变等位基因频率(MAF),可以进行更精确的时间确定,因为分别由于失败或成功的(细胞抑制)疗法,突变可能出现或被抑制。

[0141] 此外,发明人认识到,在基于生物标记物信息如何随时间改变来确定何时采集患者的图像扫描时,可以考虑诸如MRI、CT的图像采集单元的分辨率。因此,典型地,在新辅助疗法中,肿瘤的典型直径为3cm。对于1mm的MRI像素尺寸,需要至少2mm的尺寸变化来可靠地检测变化。这对应于17%的直径变化。CT空间分辨率较高,但病变显著性较低。对于MR和CT,发明人已确定10%的病变尺寸变化应是可靠地可检测的。因此,相对于初始肿瘤(治疗前),这将对应于30%的体积变化(即 $(0.9)^3 = 0.73$ 是肿瘤体积减少27%)。因此,对于标称尺寸的肿瘤,将成像系统的分辨率考虑在内,如果生物标记物(诸如MAF)的总和降低到初始值的73%,则生物标记物(诸如MAF)的总和的降低将指示肿瘤的尺寸变化现在将可被成像系统分辨出。如果,当生物标记物信息也被采集时,在疗法的开始点进行肿瘤的初始成像扫描,则肿瘤的实际尺寸可以被输入(在 $t = 0$) 到上述详细的计算中,以准确地确定:对于能够被成像系统分辨出的肿瘤的尺寸变化,需要生物标记物计数精确地下降多少。

[0142] 此外,本发明人认识到,生物标记物信息也可以被用于预测疾病扩散的量度和确

定何时应当进行患者的图像扫描。如上详述,RECIST指标指示肿瘤直径增加20%将指示扩散。这对应于 $(1.2)^3=1.73$ 的体积增加。因此,生物标记物数量从起始位置增加73%可以被用于触发应当对患者成像的点,以确认肿瘤正在扩散,使得能够对该患者的疗法进行早期改变。然而,本发明人预测将来可以发现,对于某些类型的某些肿瘤(例如HER2阳性乳腺癌),等位基因频率的总和之间的相关性强于其它癌症,例如某些结肠癌。因此,在一些示例中,可以以所有等位基因频率的总和的形式使用生物标记物信息,但在示例中,可以预期:一些(一个或多个)分子亚型的生物标记物信息可以局限于与该癌症分子亚型相关联的一些(更有限的组)突变等位基因频率、并且可更好地用于预测何时可进行成像。

[0143] 总结

[0144] 当 $\sum_{i=1}^n MAF_i(at t = x) \leq \alpha_1 \sum_{i=1}^n MAF_i(at t = 0)$ 其中 $0 \leq \alpha_1 \leq 0.34$ 时,患者应被成像来确认患者对疗法做出反应。

[0145] 此处,MAF_i表示作为时间函数的遗传修饰i的突变等位基因频率(以%为单位)。

[0146] 考虑到成像系统的分辨率,可以更早地对患者进行成像,其中对于3cm的标称起始肿瘤尺寸详述了以下情况,因此在以下情况下进行成像:

[0147] $\sum_{i=1}^n MAF_i(at t = x) \leq \alpha_2 \sum_{i=1}^n MAF_i(at t = 0)$ 其中 $\alpha_2 < 0.73$

[0148] 这也提示除了在该时间点进行成像外,突变等位基因频率可以被用于确定患者对疗法有反应。迄今为止,成像是用于确定这一点的“黄金标准”,但是可以通过监视MAF或生物标记物值来代替。

[0149] 此外,基于液体活检信息进行预测,可以确定何时执行成像来确认患者没有反应。

[0150] $\sum_{i=1}^n MAF_i(at t = x) \geq \beta \sum_{i=1}^n MAF_i(at t = 0)$ 其中 $\beta \geq 1.33$

[0151] 而且,应当理解,突变等位基因频率随时间的变化可以被用于预测将来的突变等位基因频率,从而使得能够确定对患者进行诊断成像的时间。

[0152] 在另一示例性实施例中,提供了计算机程序或计算机程序元件,其特征在于,被配置为在适当的设备或系统上执行根据前述实施例之一所述的方法的方法步骤。

[0153] 计算机程序元件因此可以被存储在计算机单元上,计算机单元也可以是实施例的一部分。该计算单元可以被配置为执行或引起执行上述方法的步骤。此外,它可以被配置为操作上述设备和/或系统的部件。计算单元可以被配置为自动操作和/或执行用户的命令。计算机程序可以被加载到数据处理器的工作存储器中。数据处理器因此可以被配备为执行根据前述实施例之一所述的方法。

[0154] 本发明的该示例性实施例包括从一开始就使用本发明的计算机程序和通过更新将现有程序转变为使用本发明的程序的计算机程序。

[0155] 此外,计算机程序元件能够提供所有必要的步骤来实现如上所述的方法的示例性实施例的过程。

[0156] 根据本发明的另一示例性实施例,提供了计算机可读介质,诸如CD-ROM、USB棒等,其中计算机可读介质具有存储在其上的计算机程序元件,计算机程序元件由前面的部分描述。

[0157] 计算机程序可以被存储和/或分布在合适的介质上,诸如与其他硬件一起提供的、或作为其他硬件的一部分提供的光学存储介质或固态介质,但是也可以诸如经由因特网或

其他有线或无线电信系统以其他形式分布。

[0158] 然而, 计算机程序也可以通过类似万维网的网络提供, 并且可以从这样的网络下载到数据处理器的存储器中。根据本发明的另一示例性实施例, 提供了用于使得计算机程序元件可用于下载的介质, 该计算机程序元件被布置为执行根据本发明的前述实施例之一所述的方法。

[0159] 必须注意, 本发明的实施例参考不同的主题来描述。具体地, 一些实施例参考方法类型权利要求来描述, 而其它实施例参考设备类型权利要求来描述。然而, 本领域技术人员将从以上和以下描述中总结出, 除非另有说明, 否则除了属于一个类型的主题的特征的任何组合之外, 涉及不同主题的特征之间的任何组合也被认为在本申请中公开。然而, 所有特征可以被组合, 从而提供比特征的简单求和更多的协同效果。

[0160] 虽然已在附图和前面的描述中例示和描述了本发明, 但是这样的例示和描述应当被认为是例示性的或示例性的而不是限制性的。本发明不限于所公开的实施例。通过研究附图、公开内容和从属权利要求, 本领域技术人员在实践所要求保护的发明时可以理解和实现所公开的实施例的其它变型。

[0161] 在权利要求中, 词语“包括”不排除其他元素或步骤, 并且不定冠词“一 (a)”或“一个 (an)”不排除多个。单个处理器或其它单元可以实现权利要求中引用的若干项的功能。在相互不同的从属权利要求中重新引用某些措施这一事实并不表示不能有利地使用这些措施的组合。权利要求中的任何附图标记不应解释为限制范围。

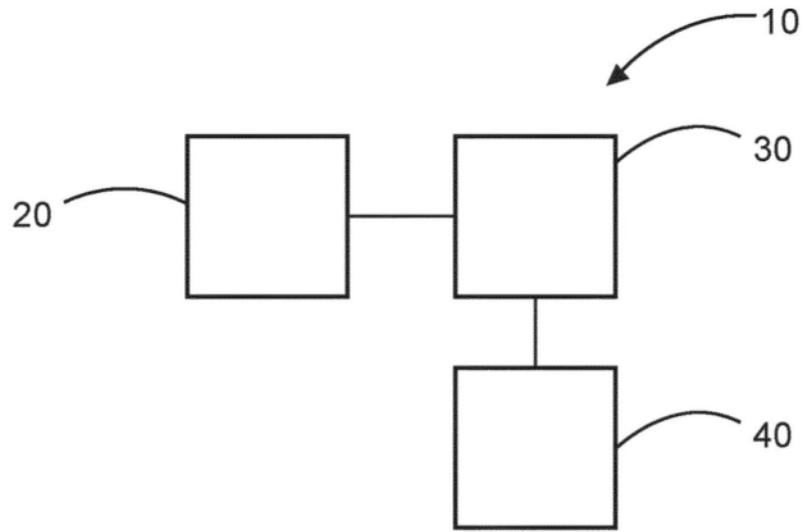


图1

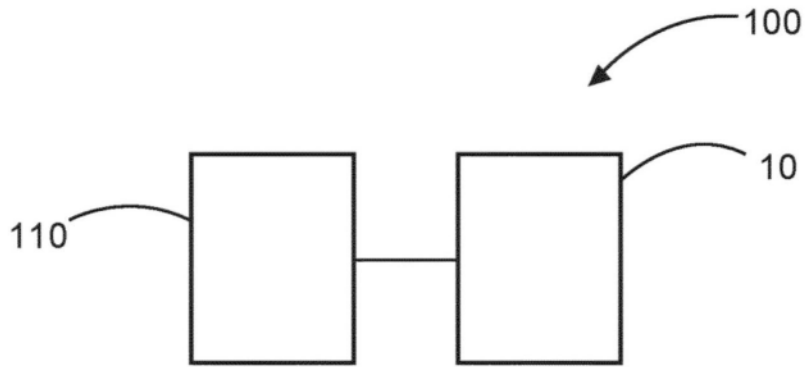


图2

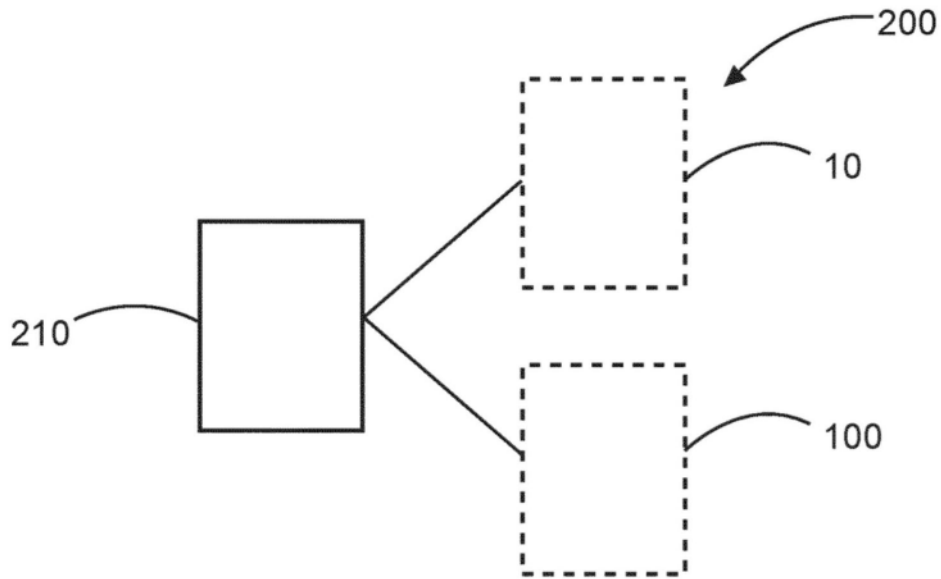


图3

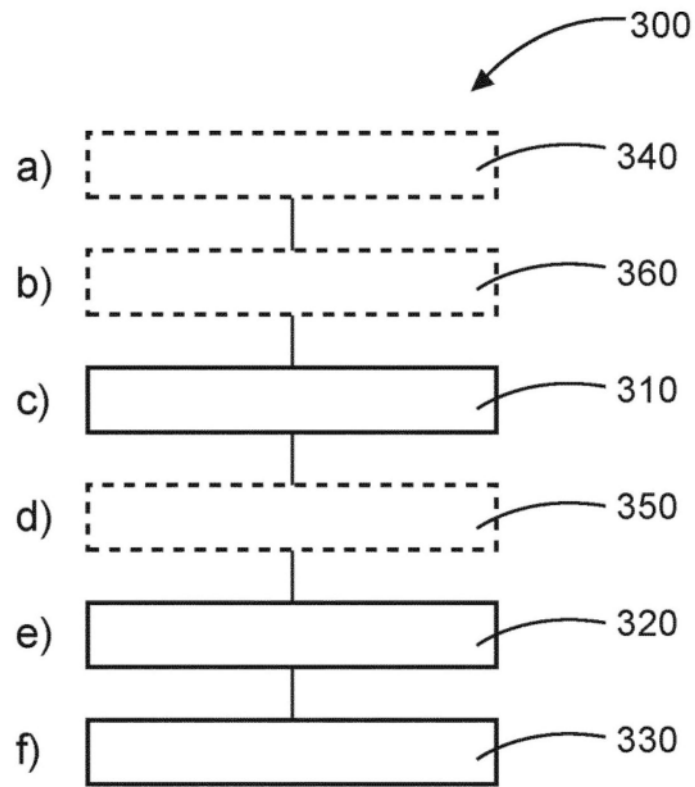


图4

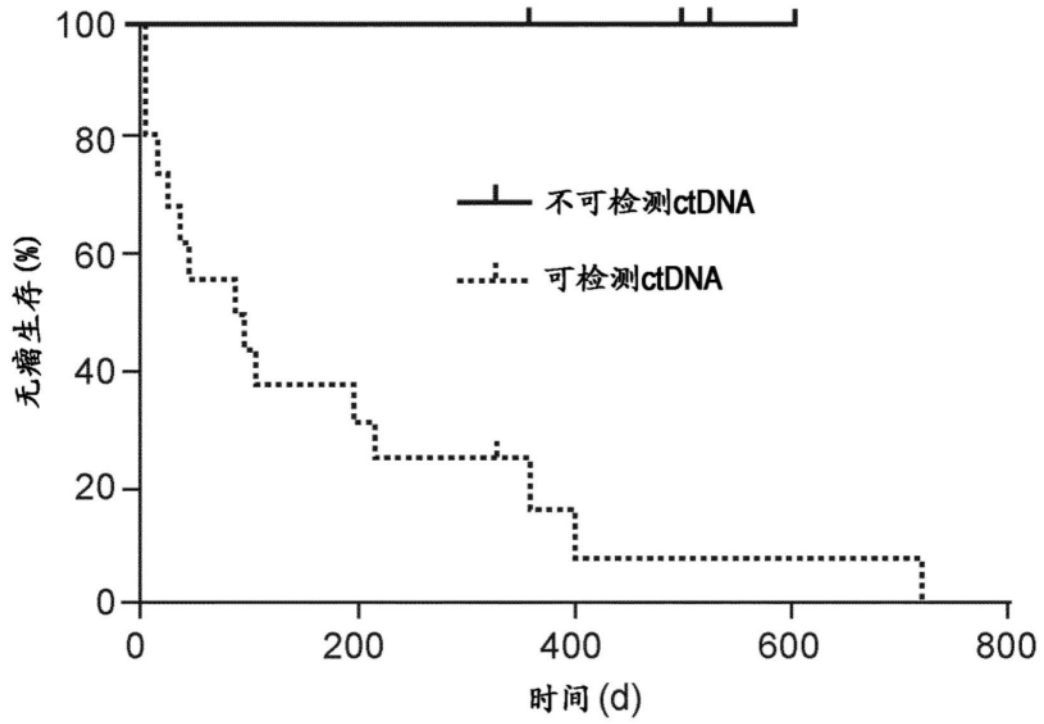


图5

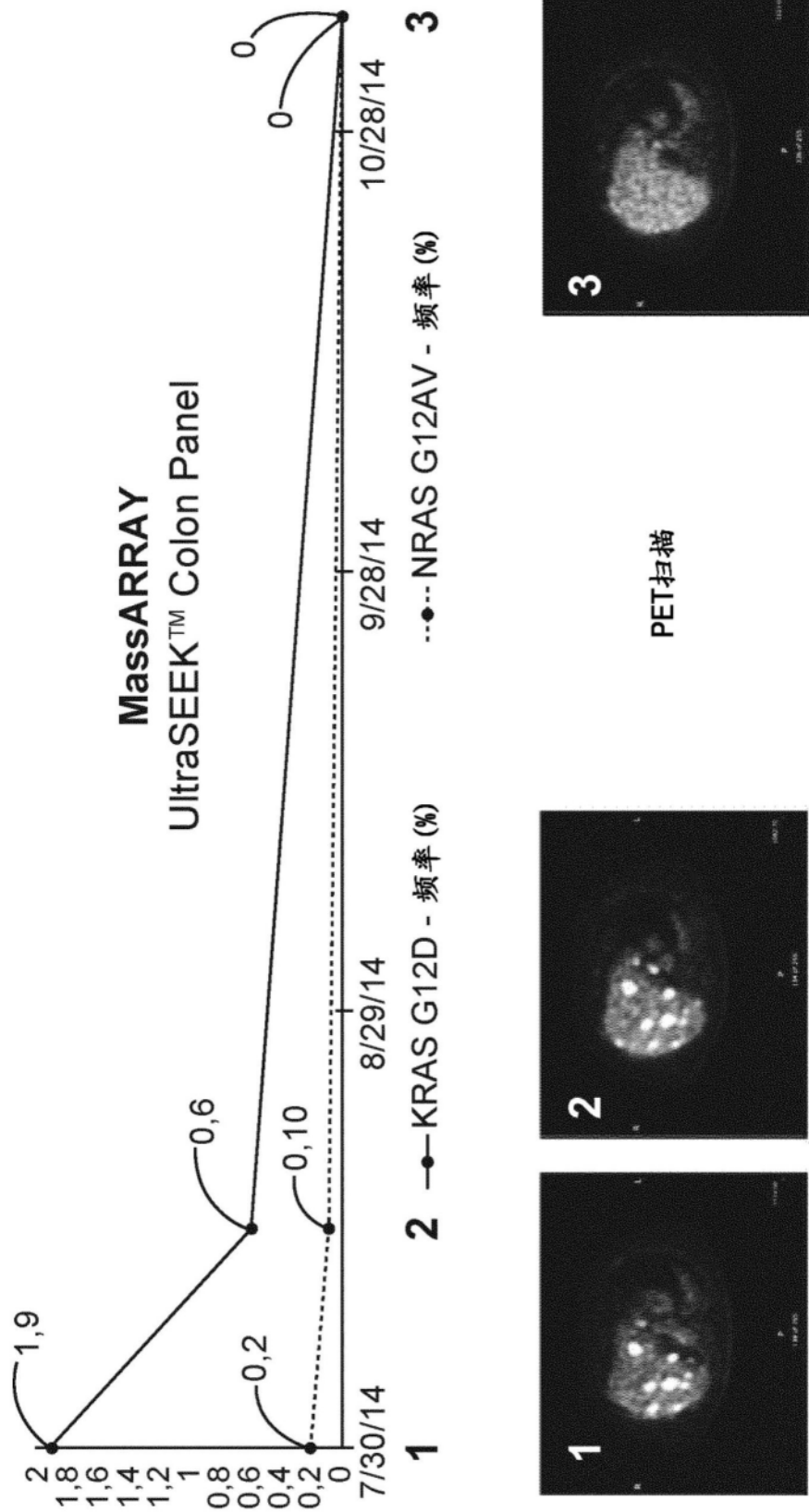


图6

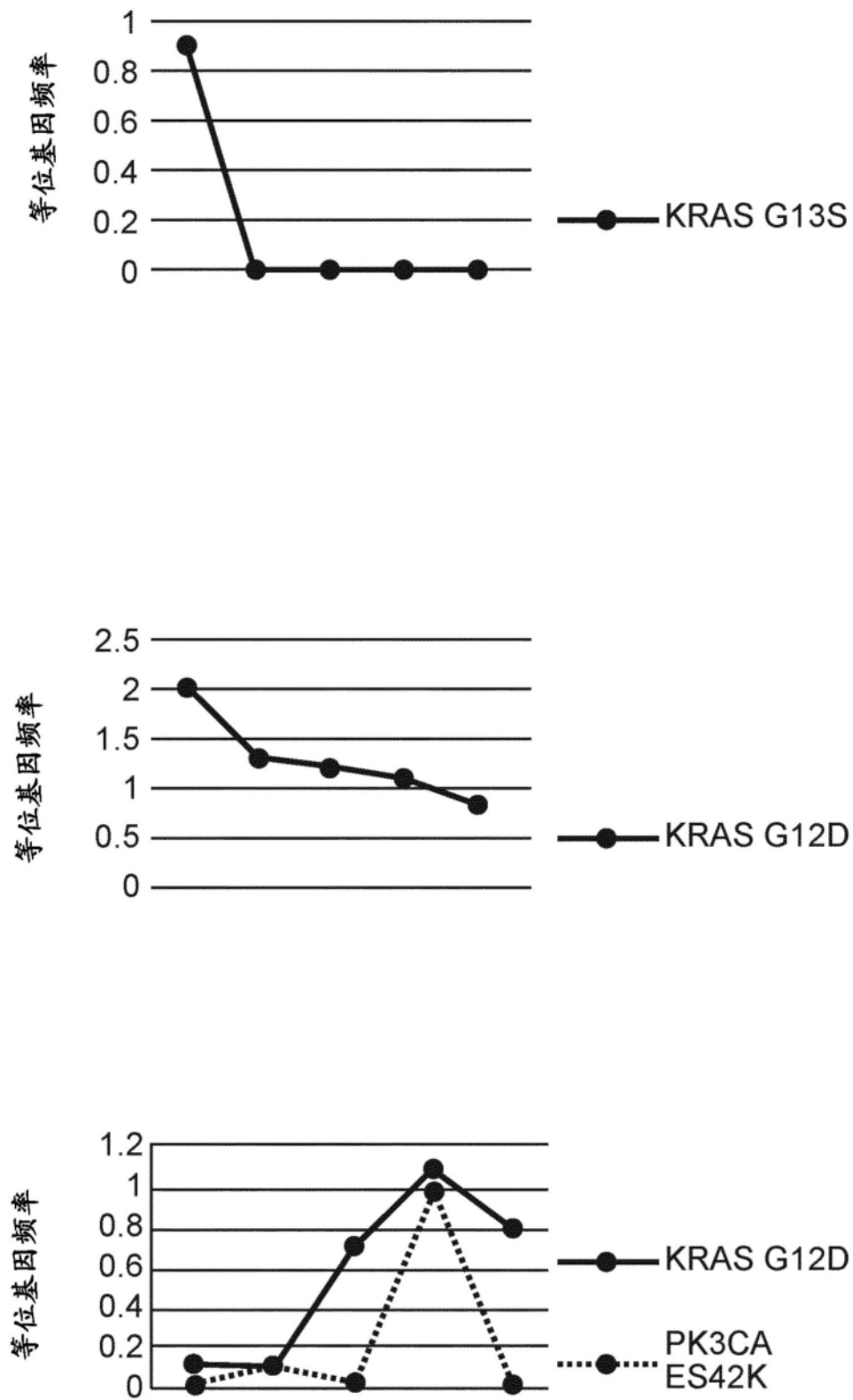


图7