

## 乳腺光声成像进展

黄可尔, 张良, 林励\*

浙江大学生物医学工程与仪器科学学院, 浙江 杭州 310027

**摘要** 乳腺癌早期筛查、精准诊断、有效治疗是提高患者生存率的重要因素,而影像学是筛查、诊断、治疗评估的主要手段。基于现有的影像技术,乳腺临床诊治流程虽然已逐步规范化,但在高效灵敏筛查、无创精准诊断以及治疗监测评估等方面仍存在核心局限。例如,传统的医学影像技术存在诊断特异性低、成像速度慢、使用电离辐射或注射造影剂等局限,仍存在重大临床诉求。光声成像作为一项新兴的医学影像技术,可以与传统技术形成优势互补,提供快速(如 10~15 s 完成全乳腺扫描)、高分辨率、信息丰富的医学影像。其光学对比度和声学分辨率使之具备揭示肿瘤微环境结构、功能、分子细节特征的能力。本文简述了光声成像的技术原理和主要设计形态,概述并评价了乳腺肿瘤筛查、诊断和治疗评估领域的代表性光声成像研究。最后讨论了光声成像在乳腺临床上的应用前景,其有望成为继钼靶、超声、核磁共振之后的“第四大”乳腺成像技术。

**关键词** 医用光学; 光声成像; 乳腺肿瘤微环境; 乳腺癌筛查; 早期精准诊断; 新辅助化疗评估; 肿瘤切缘检测  
**中图分类号** O436 **文献标志码** A **DOI:** 10.3788/CJL231451

## 1 引言

近年来,乳腺癌发病率持续升高,已成为女性因癌症死亡的首要原因。乳腺癌的发病机制是:乳腺细胞在多种致癌因子(环境和遗传因素等)作用下发生不可逆的基因突变,导致无序且不可控的恶性细胞增生,大量癌细胞无限增殖拥挤成团,形成原位癌;同时,在乳腺肿瘤内部和周边造成局部的组织缺氧,诱发血管生长因子,并在其周边或内部形成特殊的血管增生。增生的血管又进一步促进了肿瘤细胞生长,入侵周围正常组织,形成浸润性癌症。在乳腺癌中,80%为非特殊型浸润性乳腺癌,包括浸润性导管癌(临床上最常见类型)、浸润性小叶癌、髓样癌等,其余为非浸润性癌和罕见癌<sup>[1]</sup>。

在原位癌阶段,癌细胞未突破基底膜,不会出现淋巴结转移和远处转移,患者预后良好,生存率高。因此,乳腺癌的早期筛查和精准诊断是降低患者死亡率的重要措施。此外,在治疗层面,有效治疗不仅需要治疗前的精准诊断,也需要考虑患者的个体化差异,同时在治疗过程中需要对疗效提供及时的反馈、评估和预后。医学影像是主导或辅助完成上述核心诊治流程的主要手段。

## 1.1 乳腺癌诊治的常见影像学方法

乳腺癌筛查是指通过无创、高效、灵敏的方式判断乳腺是否具有潜在的癌前病变。目前临床上常见的乳腺癌筛查方式有乳腺查体、X线摄影(钼靶成像)、超声成像以及乳腺磁共振成像(MRI)等。钼靶成像在部分

国家被认为是乳腺癌筛查的金标准,能够清晰地成像乳腺皮肤、腺体等各层次结构,对乳腺肿瘤微钙化敏感,但对致密型乳腺成像的灵敏度和特异性均较低,导致其在部分国家的应用受限。超声成像虽然不受限于致密型乳腺,无电离辐射,且对囊性病变更敏感,但较为依赖操作者的经验,对早期小病灶的灵敏度较低,同时诊断特异性有限。部分高风险人群会接受乳腺 MRI 筛查,对乳腺深部病灶、腋窝淋巴结等特殊部位进行全景成像,但扫描时间较长,而且通常需要注射造影剂。

当前,乳腺癌诊断需要结合患者的临床表现、体格检查、影像学检查、组织病理学等指标综合判定。每种医学影像技术均有各自的优势与局限,乳腺肿瘤的影像学诊断主要依赖超声、钼靶、MRI 的依次成像。结合钼靶对微钙化的高敏感性、超声对肿块囊性或实性的鉴别,可以初步判定肿块的良恶性,同时可以完成病灶定位。当钼靶和超声均无法明确判定时,须进行乳腺穿刺活检或 MRI 检测。由于超声和钼靶诊断的特异性有限,超过 75% 的患者接受穿刺活检后病理呈良性<sup>[2]</sup>,给患者和医生造成了不必要的压力与负担。

概括而言,传统影像学方法虽然在多个临床应用场景得到了普及,但仍存在以下核心局限:1) 在乳腺癌早期筛查方面,目前缺乏高速、安全、标准化、对致密型乳腺无差异且灵敏度较高的医学影像技术;2) 在乳腺肿瘤的精准诊断方面,MRI 的成像速度较慢,通常无法用于早期诊断,而超声和钼靶成像诊断特异性均较低<sup>[3]</sup>;3) 在乳

收稿日期: 2023-11-29; 修回日期: 2023-12-25; 录用日期: 2023-12-29; 网络首发日期: 2024-01-10

基金项目: 国家重点研发计划青年科学家项目(2022YFC2407700)

通信作者: \*linliokok@zju.edu.cn

腺癌治疗评估方面,当前尚无一种医学影像技术能够在乳腺癌新辅助化疗过程中提供及时的监测、评估和预后,外科医生对现有的术中切缘检测手段也存在诸多诉求。因此,乳腺临床上急需一种新的成像模式与现有技术形成优势互补,并满足上述临床核心诉求。

### 1.2 乳腺光声成像优势

光声成像作为一项新兴的生物医学成像技术,因具有独特优势而备受关注,在脑成像、肿瘤成像、药代动力学成像等研究领域获得了广泛应用。在肿瘤成像领域,该技术能够提供肿瘤微环境供血特性和血氧饱和度等生理信息,对于了解肿瘤的生长、发展和治疗响应有重要价值,而传统的影像学方法难以提供类似的生理信息。

在光声成像过程中,成像设备通过短脉冲激光照射组织(组织表面的最大允许曝光量(MPE)符合国际安全标准<sup>[4]</sup>),组织中对该波段光有吸收的成分在吸收脉冲光能量后,表现为快速的局部温度升高,引起压强变化,从而产生声波信号。通过在组织周边排布超声换能器探头或阵列探测这些声波信号,可以重建出组织内光学吸收成分的分布信息<sup>[5]</sup>。在可见光与近红外波段,组织中的光学吸收成分主要包括血红蛋白<sup>[6]</sup>和黑色素<sup>[7]</sup>等。肿瘤通常伴随异常的血管增生<sup>[8-9]</sup>和局部缺氧<sup>[10]</sup>微环境,因此光声成像所提供的信息可以帮助医生更好地了解肿瘤微环境的生理特性,包括血供情况和代谢状态,这对于识别组织早期癌变、诊断肿瘤发展阶段,以及评估治疗效果和预后至关重要。

同时,光声成像还具备以下几个独特优势:1)对深层组织保持着高分辨率。光声成像突破了传统光学成像中散射极限的限制,能够实现深层组织的高分辨率成像(成像深度与分辨率的比值 $\geq 100$ )<sup>[11]</sup>。2)可以提供丰富的成像信息。基于组织在不同波长下的光学吸收特性,光声成像可以反馈组织中内源性和外源性多种成分的信息,从而实现结构(如小血管结构<sup>[12]</sup>)、功能(如血氧饱和度<sup>[13]</sup>)、分子(如分子探针<sup>[14]</sup>)成像,提供对生理特性更全面的分析和解读。3)可以实现多模态成像。光声成像易与多种成像技术(如超声、荧光成像等)结合使用,从而获得更准确、详尽、互补的图像信息。4)可以实现跨尺度成像。通过适应性设计和配置,光声成像可以实现从细胞器、细胞、组织到器官的跨尺度成像<sup>[11]</sup>。5)可以实现高速成像。光声成像通常具有较快的成像速度,以光声计算层析成像为例,它可以实时提供二维或三维成像,并可以测量动态生理过程,如血流与血氧饱和度变化、分子探针和药物代谢过程等。

### 1.3 光声成像系统的种类

光声成像系统主要分为三类,即光声计算层析成像<sup>[15]</sup>、光声显微成像<sup>[16]</sup>和光声内窥成像<sup>[17]</sup>。光声计算层析成像由于采用扩散光照明和超声阵列平行采集,可以实现厘米级成像深度和大范围快速扫描,但成像分辨率通常在数百微米量级,在小动物全身成像和乳

腺<sup>[18-20]</sup>等人体器官成像领域被广泛应用。乳腺光声成像系统主要包括两大类:1)针对全乳腺扫描的定制化系统;2)改装商用手持式超声成像系统,它可实现光声信息和超声信号的并行采集及图像重建<sup>[21]</sup>。光声显微成像主要被应用于人体皮肤成像<sup>[22-23]</sup>、肿瘤切缘检测<sup>[24]</sup>等领域,与光声计算层析成像实现尺度互补。光声内窥成像系统通常由光声计算层析成像系统或光声显微成像系统通过小型化改造演变而来,可应用于直肠<sup>[25]</sup>、前列腺<sup>[14]</sup>等腔内组织或附近器官的成像。

本文首先总结了当前乳腺临床对医学影像技术的诉求以及光声成像所具备的临床转化潜力,同时讨论了多个光声成像技术团队在乳腺肿瘤筛查、诊断和治疗评估方面的代表性研究成果。在每项工作中,本文兼顾其系统设计、临床研究亮点及主要结论,并给予了相对客观的评价。最后,本文概述了光声成像在乳腺临床上的发展前景和挑战。

## 2 乳腺癌筛查

虽然手持超声与钼靶成像设备已经被广泛用于乳腺癌筛查,但多数肿瘤在发育的早期阶段不一定产生实质性的形态学变化。因此,生理信息的探测对于灵敏的早期筛查至关重要。光声成像对肿瘤微环境生理特性高度敏感,并具备快速成像、非疼痛挤压以及非辐射优势,因此,乳腺癌早期筛查成为光声成像最具潜力的应用之一,目前已有多个项目团队开展了相关的临床前和临床研究,完成了乳腺癌光声筛查的可行性验证。本节依次阐述用于乳腺癌筛查的代表性光声成像设备和测试结果,并评价其技术特点和主要研究结论。

### 2.1 基于线性或平面超声阵列的光声成像设备

商用线性超声阵列具有较高的灵活性以及低成本优势,因此部分乳腺光声成像设备是基于线性超声阵列进行改装得到的。研究人员采用机械扫描方法,使线性阵列成像平面沿着正交维度平移,从而扩大了有效成像范围并实现了全乳腺扫描。为了进一步提高成像速度,部分乳腺光声成像设备采用平面超声阵列进行探测,缩短了机械扫描所需时间。但是,由于超声探测孔径和视角的限制<sup>[26]</sup>,基于线性或平面超声阵列的光声成像设备通常无法提供细节完整的光声图像。

#### 2.1.1 乳腺光声线性阵列系统

Xia教授团队<sup>[27-28]</sup>提出的两款双扫描乳腺成像仪是双面视图成像系统,采用两个线性超声阵列在乳腺的头尾位(CC位)进行扫描。在成像过程中,患者处于直立状态,乳腺被上下两个透明水箱轻微压迫。两个平行相向的线性超声阵列(中心频率为2.25 MHz)浸没于水箱中,并以1 mm/s的速度在乳腺上下表面扫描。1064 nm激光耦合于光纤束中并随同超声阵列扫描。扫描完成后(时长为50 s),该设备将两个超声阵列的成像数据合并,获取全乳腺血管结构图像,其横向

和纵向分辨率分别为 0.97 mm 和 1.05 mm<sup>[27]</sup>。在此基础上,第二款系统(DSM-2)在不降低扫描速度和空间分辨率的前提下,增加了系统的横向覆盖范围,将横轴覆盖范围从 85.6 mm 扩大到 171.2 mm,但他们只对健康志愿者进行了成像测试,如图 1(a)所示<sup>[28]</sup>。

在第一款设备的临床测试中,研究人员纳入了 38 名经活检诊断为恶性乳腺肿瘤的患者,分别成像患侧乳腺和对侧乳腺,以验证该设备对恶性肿瘤的探测能力<sup>[29]</sup>。由于乳腺肿瘤微环境存在血管增生,肿瘤内部或周边区域血管密度较高,因此,光声成像能够判定乳腺组织中的病灶位置。此外,不同亚型的乳腺肿瘤显示出不同的光声特征。该研究涉及 3 种乳腺肿瘤分子分型,其中 Luminal-A [ER+, PR+, HER2-] 型肿瘤周边的血管密度更高,三阴性乳腺癌 [ER-, PR-, HER2-] 表现为肿瘤内部显著增大的血管密度, Luminal-B (ER+, PR+, HER2-) 型肿瘤内部和周边区域均存在较高的血管密度。

此外,李长辉教授团队<sup>[30-31]</sup>开发了线性超声阵列手持式(与迈瑞公司联合开发)和台式乳腺光声成像设备。手持式设备将线性超声探头(中心频率为 5.8 MHz)与临床超声系统集成,以实现光声成像与超声成像双模态。他们在该设备的临床测试中纳入了一名健康志愿者和

两名良性肿瘤患者,以验证该设备对乳腺内部血氧饱和度检测的准确度,如图 1(b)所示。首先将手持探头通过超声定位肿瘤,再将探头安装于扫描仪上,扫描仪带动探头以 1 mm/s 的速度移动(移动长度为 4 cm),可覆盖整个可疑病变区域。台式设备采用一个线性超声阵列在乳腺上方扫描,光照从乳腺下方照射,通过扫描探头实现全乳腺光声成像,但仅开展了体模测试。

### 2.1.2 乳腺光声平面阵列系统

京都大学与佳能公司联合开发了两款乳腺光声平面阵列成像系统(PAM-01<sup>[32]</sup>和 PAM-02<sup>[33]</sup>),用于验证乳腺肿瘤的光声探测效果。PAM-01 采用了 756、797、825、1064 nm 四波长照射以及定制化的平面超声阵列,包括 345 个超声换能器单元,中心频率为 1 MHz(80% 带宽),可以提供 30 mm × 46 mm 的成像范围,并通过机械扫描实现全乳腺覆盖。PAM-02 采用了 797 nm 和 756 nm 双波长照射,可将空间分辨率从 2 mm 提高到 1 mm。

PAM-01 旨在实现乳腺癌光声成像。该团队<sup>[34-35]</sup>报道了 39 例恶性乳腺肿瘤的成像结果,提取了乳腺肿瘤的光声成像信息,分析了血管增生与局部缺氧的肿瘤光声图像指标,并将其与传统影像学信息和组织病理结果进行了比较。该团队利用 PAM-02 对一名患有非特殊型浸润性乳腺癌的女性进行了乳腺光声成像,

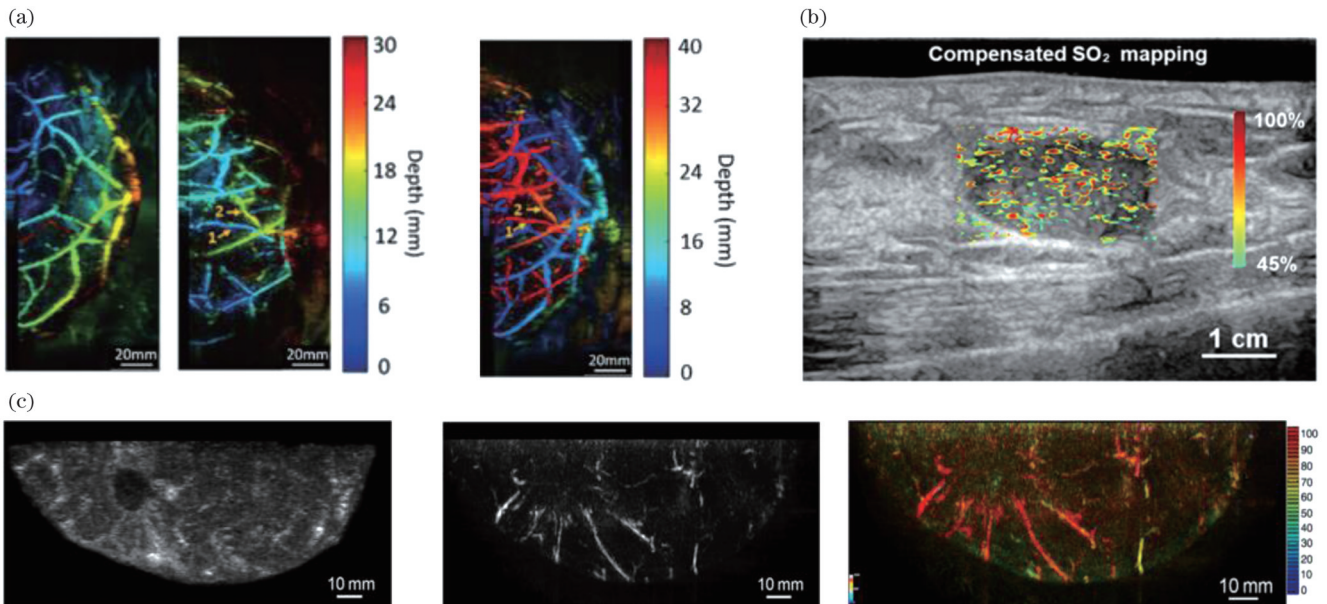


图 1 基于线性或平面超声阵列的代表性乳腺癌光声筛查设备采集的乳腺光声图像。(a)Xia 教授团队研发的 DSM-2 的乳腺成像结果<sup>[28]</sup>(从左到右依次为该设备顶部探头采集的图像、底部探头采集的图像以及合并后的图像);(b)李长辉教授团队与迈瑞公司联合开发的线性超声阵列手持式乳腺光声成像设备采集的乳腺肿瘤超声与血氧饱和度融合图像<sup>[30]</sup>;(c)京都大学与佳能公司联合开发的 PAM-02 的乳腺成像结果<sup>[33]</sup>(从左到右依次为该设备采集的超声图像、光声结构图像和光声功能图像)

Fig. 1 Breast photoacoustic images captured with representative breast cancer photoacoustic screening devices based on linear or planar ultrasound arrays. (a) Imaging results of DSM-2 developed by Professor Xia's team<sup>[28]</sup> (from left to right, image captured by the top probe of the device, image captured by the bottom probe, and the merged image are shown in turn); (b) fusion image of breast tumor ultrasound and blood oxygen saturation from a linear ultrasound array handheld breast photoacoustic imaging device jointly developed by Professor Li Changhui's team and Mindray Corporation<sup>[30]</sup>; (c) breast imaging results captured by PAM-02 jointly developed by Kyoto University and Canon Corporation<sup>[33]</sup> (from left to right, ultrasound image, photoacoustic structural image, and photoacoustic functional image captured by the device are shown in turn)

揭示了乳腺肿瘤周边向心的血管分布以及肿瘤内部稀疏的点状信号<sup>[33]</sup>,如图 1(c)所示。

在两款乳腺光声平面阵列系统中,光声和超声成像功能的融合便于临床快速识别乳腺病灶,并揭示肿瘤相关的供血系统和血氧环境。虽然部分乳腺肿瘤血管增生图像较为模糊,但其边缘增强特征与MRI中的观察相匹配<sup>[34]</sup>。PAM-01的临床研究表明,恶性肿瘤(28处病变)微环境下的血氧饱和度相较对侧乳腺普遍较低。

此外,Manohar教授团队<sup>[36]</sup>研发了一款平面阵列乳腺光声成像仪,并纳入29名患者完成了临床测试,验证了恶性乳腺肿瘤的特异光声表现<sup>[37]</sup>,揭示了浸润性导管癌的光声成像信息。由于不同分子分型肿瘤的内部和外部血管增生差异,光声图像表现为肿块型、非肿块型和环形,这些特征与MRI能较好地对应。

## 2.2 基于弧形或环形超声阵列的光声成像设备

弧形或环形超声阵列通常可以通过纵向扫描实现柱面探测矩阵,从而提供大孔径或全景探测。相较于于

线性或平面探测矩阵,柱面探测矩阵具有更大的探测视角,能够更清晰地揭示成像区域内不同方向的组织结构信息<sup>[38]</sup>。

### 2.2.1 手持多频谱光声层析成像系统(MSOT)

Ntziachristos教授团队<sup>[39]</sup>研发了一款名为MSOT的乳腺光声成像系统,并用其进行了乳腺癌探测的临床研究,如图2(a)所示<sup>[13]</sup>。该系统的弧形超声阵列半径为60 mm,圆心角为174°,激光调谐波长在680~980 nm范围内。此临床研究的目的是分析并对比恶性乳腺肿瘤的光声图像指标。研究共纳入了10例被诊断为非特殊型乳腺癌( $n=8$ )和浸润性小叶癌( $n=2$ )的患者<sup>[13]</sup>。在临床超声定位乳腺肿瘤后,采用MSOT在700~970 nm之间的28个波长下依次测量病灶区域的同一乳腺截面区域,每次成像时长为2~4 min。结果显示:MSOT能够成像乳腺肿瘤中的血红蛋白和血氧饱和度分布,其分布与健康乳腺组织存在显著差异,如乳腺肿瘤周围区域呈现较高的血红蛋白含量,而肿瘤内部的血红蛋白

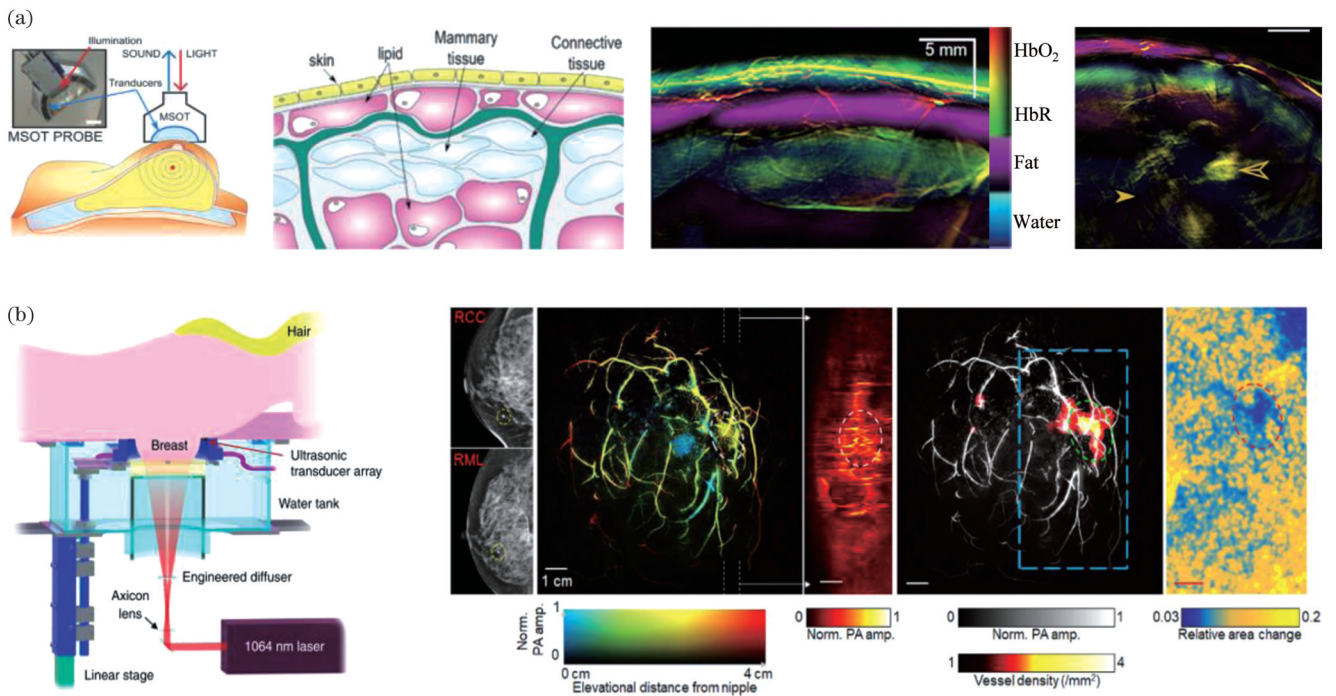


图2 基于弧形或环形超声阵列的代表性乳腺癌光声筛查设备与乳腺光声图像。(a)MSOT设备示意图与成像结果<sup>[39]</sup>(从左到右依次为设备照片与示意图、乳腺组织结构示意图、健康乳腺的MSOT图像以及乳腺肿瘤的MSOT图像,比例尺为5 mm);(b)SBH-PACT设备示意图及乳腺图像<sup>[19]</sup>[从左到右依次为设备切面透视图、一名2级浸润性导管癌患者的X射线乳腺图像(RCC,右颅-尾侧;RML,右内-外侧)、同一乳腺的深度编码光声图像(肿瘤由白色虚线圈出)、乳腺矢状面光声图像、叠加有血管密度图的光声图像、光声弹性成像,比例尺为1 cm]

Fig. 2 Representative photoacoustic screening devices for breast cancer based on curved or circular ultrasound arrays and breast photoacoustic images. (a) MSOT device schematic and imaging results<sup>[39]</sup> (from left to right, the device photo and schematic, schematic of breast tissue structure, MSOT image of a healthy breast, and MSOT image of a breast tumor are shown in turn, with a scale of 5 mm); (b) SBH-PACT device schematic and breast images<sup>[19]</sup> [from left to right, the cross-sectional view of the device, X-ray mammography image of a stage 2 infiltrating ductal carcinoma patient (RCC, right cranio-caudal; RML, right medio-lateral), depth-encoded photoacoustic image of the same breast (tumor outlined by white dashed line), photoacoustic image of breast sagittal plane, photoacoustic image overlaid with vascular density map, and photoacoustic elasticity imaging are shown in turn, with a scale of 1 cm]

含量则较低。

### 2.2.2 单次屏气环形阵列成像仪(SBH-PACT)

基于环形超声阵列, Wang 教授团队<sup>[19]</sup>研发了 SBH-PACT 设备, 以揭示乳腺的血管结构, 如图 2(b) 所示。成像过程中, 患者俯卧于成像平台, 乳腺向胸壁方向轻微挤压, 并在 15 s 内(单次屏气)完成全乳腺扫描。该设备采用 1064 nm 激光照射, 并采用非聚焦的 512 通道环形超声阵列(中心频率 2.25 MHz)。基于实时二维成像功能, 该设备可以测量呼吸引起的乳腺组织形变, 进而探测到形变较低的肿瘤区域。该设备采集图像的面内分辨率为 0.26 mm, 纵向分辨率为 5.6 mm, 成像深度为 4 cm。

由于使用了全环形超声阵列, SBH-PACT 可以实现面内全景探测, 从而提供了较高的图像质量。该项目前期临床测试纳入了 7 名乳腺癌患者, 通过光声结构和弹性成像, 清晰显示了乳腺肿瘤周边的血管增生, 并探测到了 8 个乳腺肿瘤(光声结构成像漏了 1 个, 但该肿瘤被光声弹性成像探测到了)。此外, 该团队采用 SBH-PACT 对接受新辅助化疗的乳腺癌患者进行了疗效监测与评估, 结果显示, 该设备可对乳腺肿瘤在治疗过程中的响应实现清晰成像, 借助该设备可对疗程结束后的治疗效果进行准确评判<sup>[40]</sup>。

### 2.3 基于半球面超声探测矩阵的光声成像设备

环形超声阵列可以实现二维平面内的全景探测, 而半球面超声阵列则可在三维空间提供大视角的超声探测, 同时可以提供三维各向同性的分辨率。

通过旋转扫描弧形超声阵列, Oraevsky 教授团队<sup>[41]</sup>实现了半球面超声探测矩阵, 并据此研发了一款乳腺光声成像设备(LOUISA-3D), 该设备可实现光声与超声双模态成像。在成像过程中, 双波长激光照射模块(757 nm 和 797 nm)与弧形超声阵列(5 kHz~6 MHz)各自围绕乳腺旋转扫描。单次乳腺成像时间超过 10 min, 空间分辨率约为 0.3 mm。该团队仅发表了 1 例乳腺癌患者基于该设备的光声成像结果, 探测到该患者体内一枚 3.5 mm 直径的乳腺肿瘤, 并显示出伴随的血管增生, 如图 3(a) 所示。

此外, 基于 4 个 256 单元的弧形超声阵列(中心频率为 2.25 MHz), Wang 教授团队<sup>[42]</sup>开发了一款使用半球面超声探测矩阵的多功能三维成像系统。他们采用该系统对健康志愿者的乳腺进行了成像, 结果表明, 该设备可以实现高速、高清的全乳腺成像。在成像过程中, 受试者俯卧于床板, 乳腺被塑形碗轻微向胸壁挤压, 1064 nm 激光从超声阵列下方照射乳腺, 4 个弧形超声阵列以光轴为旋转轴同轴旋转 90° 形成密集采样的半球面探测矩阵, 在 10 s 内清楚地实现了从皮肤到胸壁血管的成像, 如图 3(b) 所示。Kruger 教授团队<sup>[43]</sup>作为最早开展乳腺光声成像研究的团队之一, 在一半球面均匀分布了 512 个单元组成了超声换能器阵列, 并在乳腺下方进行螺旋扫描。

他们采用该设备对 4 名健康志愿者进行了乳腺成像, 成像结果清晰地显示了乳腺内血管的结构与分布。

## 3 乳腺癌诊断

光声计算层析成像提供的血管结构和功能信息与乳腺肿瘤病理特性直接相关, 可为乳腺肿瘤良恶性划分和活检必要性提供额外依据<sup>[44-45]</sup>。在一项名为 PIONEER 的研究中, 医师使用美国 Seno Medical 公司制造的手持式光声-超声检查设备(Imagio<sup>TM</sup>)<sup>[46-49]</sup>(如图 4(a) 所示)对 1690 名乳腺肿瘤患者进行成像, 其中共有 1757 处病灶在临床超声检查中归类为 BI-RADS 3、4、5 级, 包括 1079 例恶性肿瘤和 678 例良性肿块。研究表明, 光声-超声联合诊断相比独立超声诊断, 特异性提高了 14.9% ( $P < 0.0001$ )<sup>[47]</sup>。在另一项研究中, 研究人员采用相同的光声-超声成像系统对 209 名患者的 215 个乳腺肿块进行了光声成像, 这些肿块在临床超声检查中被分类为 BI-RADS 4a 或 4b<sup>[48]</sup>。研究团队根据 5 个光声图像指标进行评分和加权, 评估乳腺肿块为恶性的概率, 并调整先前临床超声检查分类的 BI-RADS 级别。其光声图像指标包括: 1) 乳腺肿块内部的血管密度及脱氧血红蛋白含量; 2) 乳腺肿块内部红斑(可能由光声设备探测孔径限制所致)及脱氧血红蛋白含量; 3) 乳腺肿块内部总血红蛋白含量; 4) 乳腺肿块边界区域血管分布及脱氧血红蛋白含量; 5) 乳腺肿块外围区域放射性血管分布。该研究结果显示: 41% 的良性肿块通过 Imagio<sup>TM</sup> 设备完成光声探测后从 BI-RADS 4a 或更高正确降级为 BI-RADS 3 或 2, 或从 BI-RADS 3 降级为 BI-RADS 2, 表明该设备具备减少阴性活检次数的能力, 并且具备随访检查能力; 47% 的恶性肿瘤从临床超声检查分类 BI-RADS 3 升级到 BI-RADS 4a 或更高, 或从 BI-RADS 4a、4b 或 4c 升级到更高。重新调整图像判读标准后, 灵敏度可达 98.5%, 并得到了 READER-02 研究结果的支持<sup>[50]</sup>。该研究涉及 PIONEER 研究的图像子集的分析, 当固定灵敏度为 98% 时, 与内部灰阶超声相比, 光声-超声成像诊断的特异性从 38.2% 提高至 47.2% ( $P = 0.027$ ), 证明了在临床超声检查中增加光声信息可使诊断特异性在统计学上得到改善。

上述研究中使用的基于线性超声阵列的光声成像设备由于超声探测的视角受限, 难以显示垂直于超声阵列的结构细节, 导致图像质量受限, 光声成像的效能也未能得到充分发挥。即便如此, 该成像系统于 2021 年 1 月获得 FDA 批准用于评估临床超声检查后的 BI-RADS 3、4、5 的乳腺肿块, 是首个经 FDA 批准的用于乳腺成像的光声成像系统<sup>[50-51]</sup>。随着光声数据的逐步开源, 未来将引入机器学习算法评估光声图像指标, 以进一步提升肿瘤诊断的准确性和光声图像信息分析的智能化。

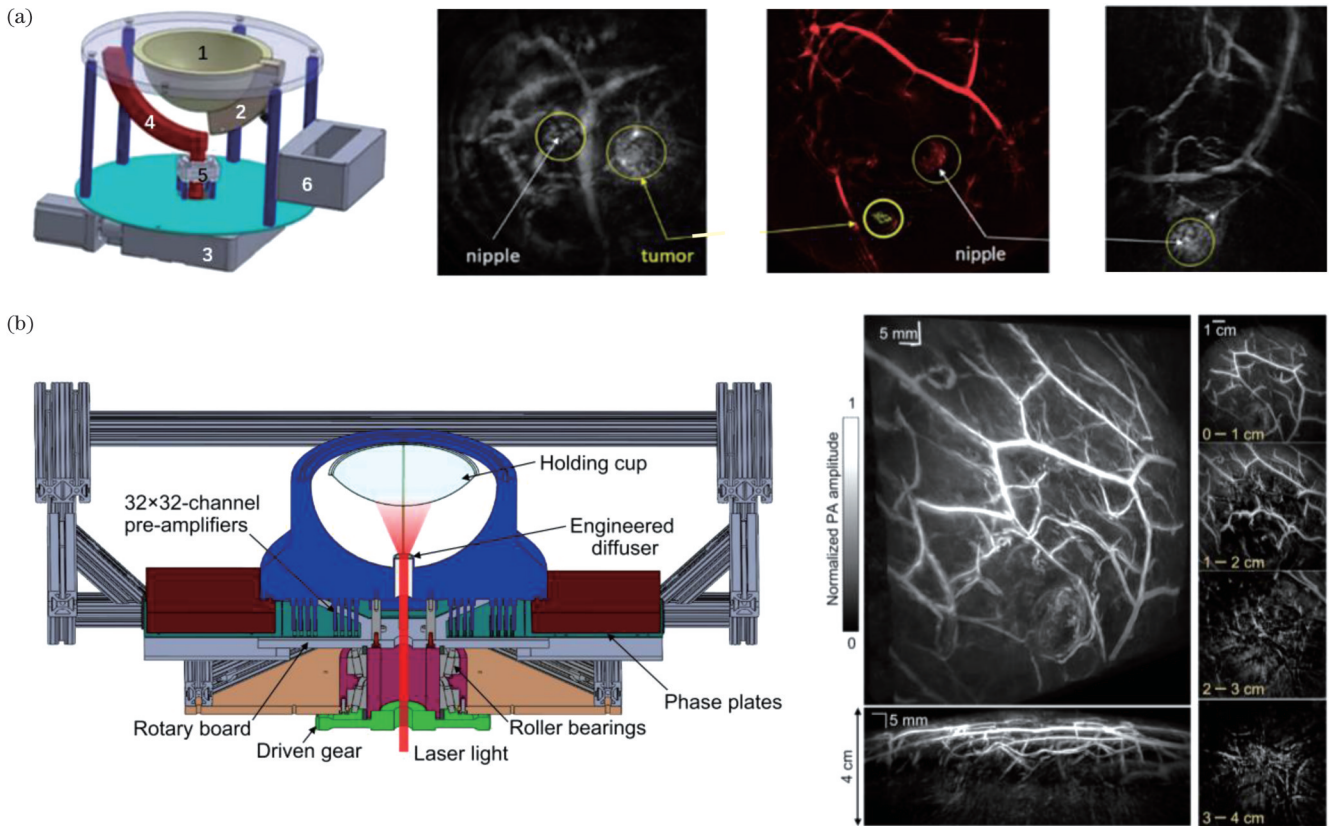


图 3 基于半球面超声探测矩阵的代表性乳腺癌光声筛查设备示意图以及乳腺光声图像。(a)LOUISA-3D 设备示意图以及乳腺图像<sup>[41]</sup>(从左到右依次为设备示意图以及乳腺光声冠状面投影图、矢状面投影图和水平面投影图);(b)Wang 教授团队研发的多功能三维成像系统示意图(左)以及乳腺图像(右)<sup>[42]</sup>[从左到右依次为移除成像平台后的系统剖视图、乳腺血管投影图(上)和乳腺侧视图的血管投影图像(下)、从乳头到胸壁不同冠状面的横截面图像,每个横截面图像是一个 1 cm 厚乳房切片的投影]

Fig. 3 Schematics of representative photoacoustic screening devices for breast cancer based on a hemispherical ultrasound detection matrix and breast photoacoustic images. (a) LOUISA-3D device schematic and breast images<sup>[41]</sup>(from left to right, the schematic of the device and coronal plane projection, sagittal plane projection, and horizontal plane projection of breast photoacoustic imaging are shown in turn); (b) schematic of multifunctional three-dimensional imaging system (left) developed by Professor Wang's team and breast images (right)<sup>[42]</sup> [from left to right, the system cross-sectional view after removing the imaging platform, vascular projection image of the breast (top) and vascular projection image of the breast lateral view (bottom), and cross-sectional images at different coronal planes from the nipple to the chest wall are shown in turn. Each cross-sectional image represents a projection of a 1 cm thick slice of the breast]

此外,其他光声研究团队进行的临床研究也表明,恶性乳腺肿瘤微环境中的血氧饱和度水平及其分布与良性肿块在统计学上存在显著差异,证实了光声功能成像指标对乳腺癌的诊断价值<sup>[35,52-53]</sup>。除了肿瘤内部区域外,多项乳腺光声功能成像研究的数据也揭示了良性和恶性乳腺病变边界区域光声信号分布的差异<sup>[48,52,54]</sup>。具体而言,T1期浸润性乳腺癌内部所含平均血氧饱和度比良性肿瘤低 7.7%( $P=0.016$ ),比健康乳腺组织低 3.9%( $P=0.010$ )<sup>[54]</sup>。T1期浸润性乳腺癌周边区域的平均血氧饱和度比良性肿瘤低 4.9%( $P=0.009$ ),而且恶性肿瘤周边区域的血管分布更为弥散<sup>[48]</sup>。此外,还有一些研究团队分析了光声信号在不同亚型乳腺癌中的差异性。例如:Manohar 教授团队<sup>[55]</sup>基于其研发的第二款乳腺光声成像仪(PAM-2,如图 4(b)所示)发现部分乳腺肿瘤内部区域存在斑点

状光声信号,并认为这些信号在区分浸润性乳腺癌和导管原位癌上具有潜在的临床应用价值<sup>[56]</sup>;京都大学与佳能公司基于其联合开发的第三款基于半球面超声探测矩阵的乳腺光声成像设备(PAM-03)发现,与导管原位癌相比,浸润性乳腺癌中呈现出了显著的向心血管结构,具体表现为肿瘤边缘血管破裂或迅速变狭窄,如图 4(c)所示<sup>[57-58]</sup>。这些来自光声成像的特异性生理信息为乳腺肿瘤的精准诊断提供了额外依据。由于乳腺肿瘤血管增生与转移具有强关联性<sup>[9,59]</sup>,光声成像设备还具备评估肿瘤转移风险的潜力。除了成像内源性指标外,光声设备还可用于高速监测外源性造影剂或分子探针在肿瘤微环境中的代谢过程<sup>[60]</sup>,此外还可以通过多次成像观测乳腺病灶的发生与发展特性。

为切实提高光声成像的临床诊断价值,明确光声图像指标(如血管增生和局部低血氧浓度),光声研究

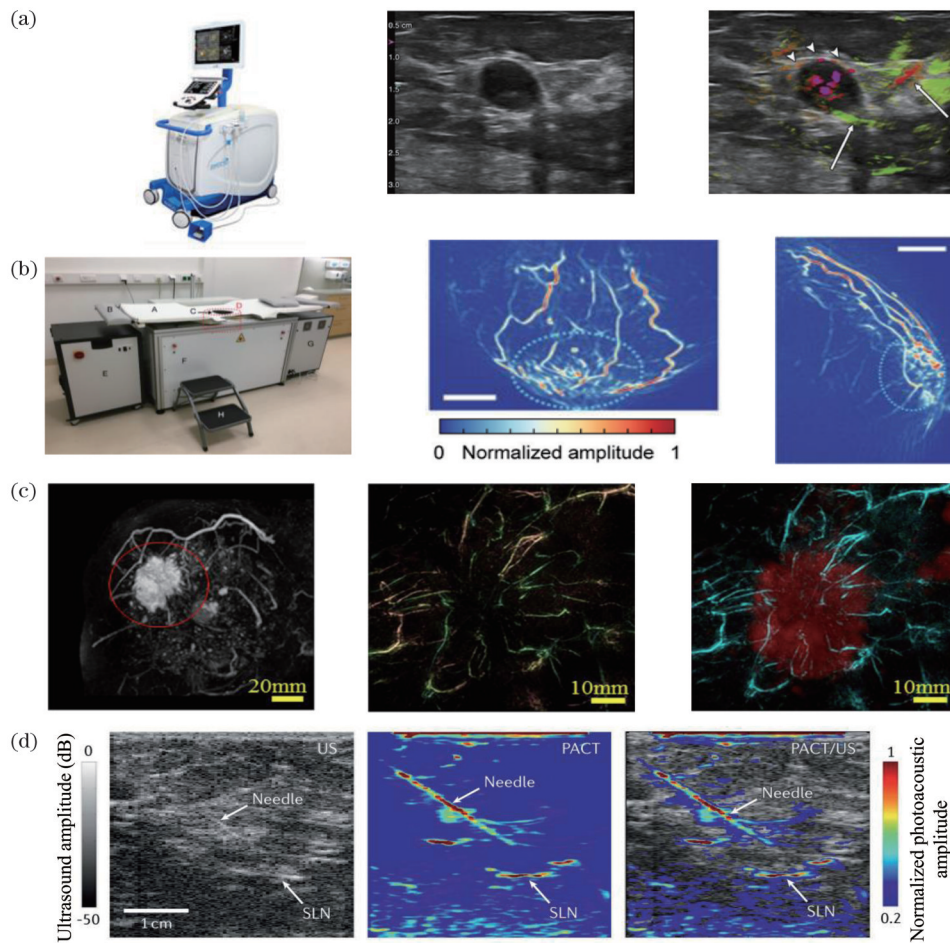


图 4 光声诊断乳腺肿瘤的代表性成果。(a)美国 Seno Medical 公司研发的 Imagio™ 乳腺光声成像设备(左)及一名三阴性浸润性导管癌患者的超声图像(中)和光声-超声融合图像(右)<sup>[46]</sup>。超声成像显示肿块 BI-RADS 为 3 级,但超声-光声融合图像显示肿瘤内部有较高含量的脱氧血红蛋白,肿瘤边界区(箭头)、放射性外周动脉(绿色)和静脉(红色,箭头)也显示出较丰富的增生血管,因此正确地将 BI-RADS 3 评估升级到 4a 或 4b。(b) Srirang Manohar 教授团队研发的 PAM-2 成像设备(左)及一名黏液癌患者的光声横向投影图(中)和矢状投影图(右)<sup>[56]</sup>,蓝色虚线指示肿瘤所在位置,比例尺为 20 mm。(c)京都大学与佳能公司联合研发的 PAM-03 设备对一名炎性乳腺癌患者的成像结果<sup>[57]</sup>,肿瘤直径为 47 mm。左图为增强型 MRI 图像,病变用红圈表示,中间图为原始光声图像,右图为光声图(青色)与 MRI 图(红色)的融合图像。肿瘤微环境中的血管增生多从正常乳腺组织向肿瘤中心汇聚,血管在肿瘤边缘处变得非常狭窄,在中心附近逐步减少。(d)光声-超声成像系统引导前哨淋巴结穿刺活检<sup>[63]</sup>,其中:左图为超声图像,前哨淋巴结对比度较低;中间图为光声实时图像,活检针与前哨淋巴结清晰显现;右图为同一图像坐标系下超声和光声图像的叠加,超声和光声共同引导前哨淋巴结穿刺

Fig. 4 Representative results of photoacoustic diagnosis of breast tumors. (a) Imagio™ breast photoacoustic imaging device developed by Seno Medical, USA (left), ultrasound image (middle) and photoacoustic-ultrasound fusion image (right) of a patient with triple-negative invasive ductal carcinoma<sup>[46]</sup>. Ultrasound imaging shows that the mass was grade 3 BI-RADS, but the ultrasound-photoacoustic fusion image shows a high content of deoxygenated hemoglobin inside the tumor. The tumor boundary zone (arrow), radioactive peripheral artery (green), and vein (red, arrow) also show abundant hyperplastic vessels, so the BI-RADS 3 assessment was correctly upgraded to 4a or 4b. (b) PAM-2 imaging device developed by Prof. Srirang Manohar's team (left), the photoacoustic lateral projection (middle) and sagittal projection (right) of a mucinous carcinoma patient<sup>[56]</sup>, with the blue dotted line indicating the location of the tumor, with a scale of 20 mm. (c) Imaging results of the PAM-03 device jointly developed by Kyoto University and Canon Corporation on a patient with inflammatory breast cancer with a tumor diameter of 47 mm<sup>[57]</sup>. The left image shows the enhanced MRI image with the lesion circled in red, the middle image is the original photoacoustic image, and the right image is a fusion image of photoacoustic (cyan) and MRI (red) images. Angiogenesis of the tumor microenvironment mostly converges from normal breast tissue to the center of the tumor, becomes very narrow at the edge of the tumor, and gradually decreases near the center. (d) Photoacoustic-ultrasound imaging system guided sentinel lymph node puncture biopsy<sup>[63]</sup>. The left picture is the ultrasound image, in which the sentinel lymph node contrast is low, the middle picture is the photoacoustic real-time image, in which the biopsy needle and the sentinel lymph node are clearly visible, and the right picture is the superposition of ultrasound and photoacoustic images in the same image coordinate system. Both ultrasound and photoacoustic imaging jointly guide the sentinel lymph node biopsy

团队需要基于高质量的图像数据和大样本临床测试,建立专家共识和诊疗标准。而这需要研究团队具备开发高性能、高稳定性光声精准成像设备的能力,同时还要具有多中心临床合作资源,从而构建具有统计学意义并能大幅提升乳腺肿瘤诊断准确率的光声成像指标。此外,光声成像技术研发团队还需要了解相关临床诊疗流程,使该技术顺利切入并切实改进现有的诊疗体系。

除乳腺肿瘤无创诊断外,光声成像还可以引导乳腺前哨淋巴结穿刺活检。虽然前哨淋巴结活检是创伤性较小的病理状态预测方法,但由于超声成像技术无法对淋巴结实现较高的成像对比度<sup>[61]</sup>,淋巴结评估和分期常依赖淋巴结切除术,增加了发病风险<sup>[62]</sup>。为了打破上述局限,Wang 教授团队<sup>[63]</sup>开发了一款双模态光声-超声成像系统,该系统通过非侵入式成像前哨淋巴结中累积的亚甲基蓝染料对淋巴结进行识别和定位(如图 4(d)所示),相较传统超声成像可以获得更高的成像对比度。在清晰成像前哨淋巴结的同时,光声-超声成像系统还能实时跟踪活检针的位置,精准引导前哨淋巴结穿刺活检<sup>[64]</sup>。为了在深层组织中实现更好的光照,研究人员还将光纤插入活检针,以便在深层组织中产生更强的光声信号<sup>[65]</sup>,但光纤端口附近不均匀的光通量会影响图像质量<sup>[15]</sup>。为了更好地引导前哨淋巴结活检或肿瘤穿刺活检,光声成像设备需要采用更优的声学探测和光照设计。

在原理上,光声成像可以成像一切对特定波长光有吸收的物质,因此,其与外源性造影剂的结合使用也可以用于肿瘤特异性诊断。在乳腺癌领域,吲哚菁绿与抗体的靶向偶联物已被用于临床研究。例如,使用吲哚菁绿与针对 B7-H3 受体(乳腺癌潜在靶点)的特异性抗体的偶联物,光声成像可以区分人体乳腺肿瘤与非恶性乳腺组织样本<sup>[66]</sup>。研究人员在乳腺癌转基因小鼠模型中发现,吲哚菁绿与该抗体的偶联物在代谢过程中存在动态吸收光谱偏移的现象,这一现象说明其对乳腺癌具有特异性诊断价值。虽然上述研究大多尚处于临床前阶段,但是,随着更多的分子探针和外源性造影剂获得临床批准,其与光声成像结合将提供更为精准便捷的特异性诊断。

## 4 乳腺癌治疗评估设备

除早期筛查和精准诊断外,乳腺癌精准治疗是临床上的另一项核心诉求。当前,乳腺临床诊断与治疗相对割裂,在治疗过程中缺乏精准便捷的监测和评估手段,限制了个体化精准治疗的开展。为此,多个光声成像技术团队在评估乳腺癌新辅助化疗和术中切缘检测方面也开展了多项临床研究,进一步挖掘光声成像技术助力精准治疗的潜能。接下来将重点讨论光声成像在评估乳腺癌新辅助化疗疗效、术中切缘检测以及药物输送监测三个领域的前沿探索。

### 4.1 新辅助化疗疗效评估

近年来,乳腺癌临床治疗手段得到了长足发展,其中包括新辅助化疗的广泛应用。新辅助化疗:在手术前给予全身性治疗,增加保乳的可能性,同时降低肿瘤分期<sup>[67]</sup>。然而,由于成像速度、造影剂注射以及精准程度的限制,当前尚无一种医学影像技术能够在新辅助化疗过程中监测病灶的响应,对疗程结束后疗效评估的准确率也很有限。例如,若仅测量肿瘤的形态和尺寸,则无法全面反映病灶对治疗的响应<sup>[68]</sup>,而且新辅助化疗引起的肿瘤组织纤维化通常会阻碍传统影像学方法测量的准确性<sup>[69]</sup>。为此,乳腺临床需要一种能够便捷、精准地提供乳腺肿瘤及其微环境解剖与生理特性的无创成像技术,在监测和评估治疗疗效的同时提供重要的预后信息,助力个体化精准治疗的开展。

Wang 教授团队<sup>[40]</sup>研发的 SBH-PACT 系统除了可应用于肿瘤探测外,还可应用于监测乳腺癌患者在新辅助化疗过程中的肿瘤响应。采用 SBH-PACT 系统分别在新辅助化疗前、中、后各完成一次光声扫描(扫描结果如图 5(a)所示),通过对光声图像中病灶的血管密度、分布和形态学进行分析,获取乳腺肿瘤对新辅助化疗响应的光声信息指标。与组织病理学的对照结果表明,光声图像信息指标在评估肿瘤对新辅助化疗响应方面具有重要意义,具备精准评估新辅助化疗疗效的潜力,未来可以实现病理完全响应的无创评估。医学研究已经证实,乳腺肿瘤内部和周边的血管增生密度和血氧饱和度与乳腺肿瘤的发展、预后有着显著的联系<sup>[70-71]</sup>。为了实现光声成像在监测、评估、预测新辅助化疗疗效方面的临床价值,需要研发可靠性更高且更为清晰精准的光声成像系统,融合新辅助化疗的临床流程,协同开展较大规模的临床研究,据此确立光声成像指标用于表征乳腺肿瘤及其微环境解剖结构和生理特性的病理依据,以及疗效评估和预后的统计学意义。

### 4.2 手术切缘指导

除了以新辅助化疗为代表的内科治疗以外,外科手术也是治疗乳腺癌的重要手段。当前,60%~75%的乳腺癌患者均进行了保乳手术,即仅切除肿瘤及其周围组织。在手术引导方面,光声成像不仅可以通过成像外源性造影剂或分子探针对肿瘤进行标记,以较高的分辨率定位在体肿瘤边缘<sup>[72]</sup>,还可以检测切除后肿瘤的切缘,在不染色的情况下进行无标记术中病理成像<sup>[73]</sup>。

为了在手术过程中确保肿瘤组织被完全切除,目前临床上依赖术中冰冻切片技术配合术中病理检测。此项检测过程较为冗长,需要将手术切除的肿瘤组织进行速冻、切片和染色,完成对切片的组织学分析,随后将阳性切缘的位置反馈给手术医生。此过程一般耗时 30 min 以上,空耗手术时长,且切片本质上属于



对组织切缘的抽样检测,切片位置的选取也依赖于病理医生的经验。手术完成后,临床上还需要进行术后病理检测,即将肿瘤组织送往病理科室再一次进行切片和组织学分析,以确认病灶是否被完全切除<sup>[74]</sup>,这意味着经术后病理检测出阳性切缘的乳腺癌患者需接受二次手术(约占 20%~40%<sup>[75]</sup>)。为此,有众多技术团队正依赖新兴光学显微成像技术致力于发展下一代术中切缘检测方法<sup>[75]</sup>。与传统显微成像不同,紫外光声显微成像利用 DNA 和 RNA 对紫外波段的固有吸收光谱<sup>[76]</sup>,在不需染色或标记的前提下,可以提供与常规组织病理学中使用的 H&E 染色相同水平的对比度<sup>[24,73]</sup>,如图 5(b)所示。因此,该技术可节省染色所需的步骤与时间,加快切缘检测速度,但仍依赖切片。为了进一步加快成像速度,该团队又通过应用微透镜阵列和线性超声阵列并行激发和探测光声信号,成倍提高了成像速度<sup>[73]</sup>。下一步可通过结合更快的扫描方法和计算机辅助诊断实现术中病理检测。为了提高成像特异性,一些科研团队也在尝试通过多波长照明提供更多的测量信息。例如,通过增加 700 nm 波段激发光, Kim 等<sup>[77]</sup>实现了乳房微钙化特征的光声成像。

除了可以提高内源性组织的对比度以外,光声成像还可以检测众多外源性造影剂(通常为纳米颗粒)和分子探针(外源性造影剂和分子探针通常在靶部位特异性积聚或标记),从而增强肿瘤的光声信号<sup>[72]</sup>。为此,有多个研究团队正致力于开发用于乳腺光声成像

的纳米颗粒。例如, Grootendorst 教授<sup>[78]</sup>基于磁性氧化铁纳米颗粒具有可生物降解和低毒性的优点,开发了适用于光声成像的探针,并且在临床研究中实现了光声与 MRI 结合成像。此外, Jiang 教授团队<sup>[79]</sup>使用与近红外光染料标记的肽片段偶联的纳米颗粒标记并成像小鼠模型中的乳腺肿瘤,结果显示:与荧光成像相似,光声成像可以提供较高水平的对比度,同时还可以在较深的成像深度下保持超声分辨率。虽然 FDA 尚未批准专门用于光声成像的肿瘤标记染料或探针,但光声成像可以揭示大多在特定波长下有较强吸收的造影成分<sup>[80]</sup>。

### 4.3 药物输送监测

对生物组织中的药物代谢动力学和药物效应动力学过程的实时监测可为肿瘤治疗响应提供重要的反馈信息。光声成像的高对比度、高成像速度、高分辨率和较大的成像深度使得该技术在小动物研究中具有多项优于传统影像学技术的优势<sup>[81-82]</sup>。例如,对光热剂与光敏剂的实时监测可以为光热治疗和光动力疗法提供重要的反馈和评估依据<sup>[82]</sup>。对于吸收较弱的处方药物,数个研究团队研制了多种在近红外波段下吸收较强的药物载体<sup>[72]</sup>,助力光声成像的对比度增强。例如,阿霉素是一种可以抑制人乳腺癌细胞增殖的药物,可以装载到岩藻依聚糖帽封的金纳米颗粒中,在光声成像中监测乳腺癌细胞系的治疗响应<sup>[60]</sup>。尽管光声成像在监测药物输送的研究和应用方面仍处于早期阶段,但该技术具有补充正电子发射计算机断层显像(PET)

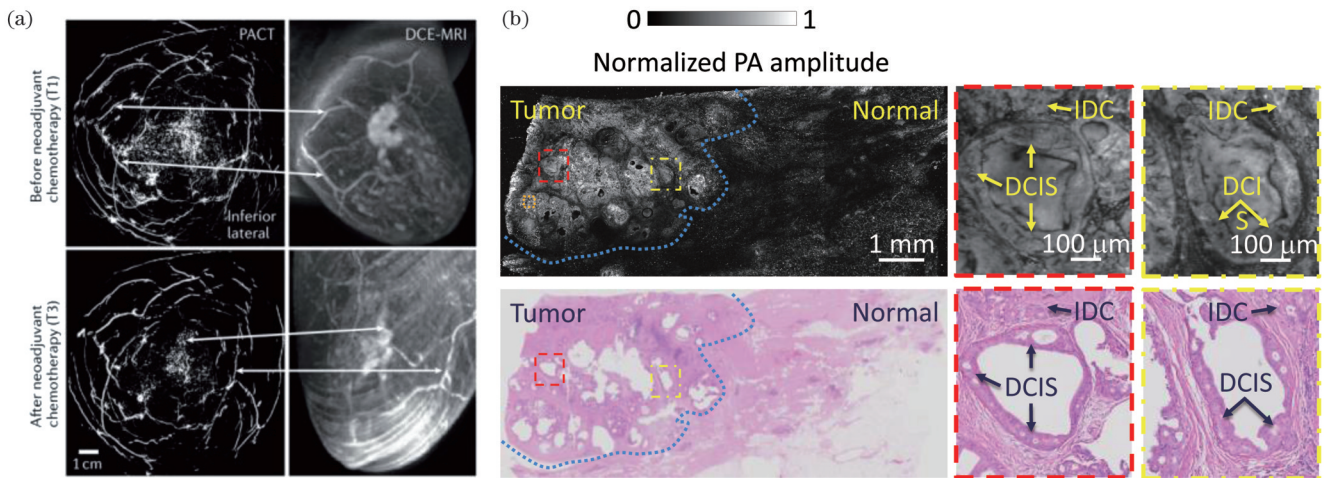


图 5 光声成像评估乳腺肿瘤治疗疗效。(a)在新辅助化疗前、后使用光声(左)和增强型MRI(右)采集的人体乳腺图像<sup>[40]</sup>(相较于增强型MRI,光声成像可在不注射造影剂的前提下,在 15 s 内提供更高水平的血管结构细节,相关结构用白色箭头标记);(b)固定的未切片的乳腺肿瘤样本的紫外光声显微图像(上)以及切片和染色后获得的 H&E 染色的组织病理学图像<sup>[73]</sup>,蓝色虚线表示正常组织和肿瘤区域的边界(IDC:浸润性导管癌;DCIS:导管原位癌)

Fig. 5 Photoacoustic imaging to evaluate the therapeutic efficacy of breast tumors. (a) Human breast images acquired before and after neoadjuvant chemotherapy using photoacoustic (left) and contrast-enhanced MRI (right)<sup>[40]</sup> (compared with contrast-enhanced MRI, photoacoustic imaging provides a higher level of vascular structural detail in 15 s without contrast injection, in which associated structures are marked with white arrows); (b) ultraviolet photoacoustic images of a fixed and unsectioned breast tumor sample (top) and histopathological images of H&E staining obtained after sectioning and staining<sup>[73]</sup>, in which the blue dotted line represents the boundary between normal tissue and tumor area ( IDC: invasive ductal carcinoma; DCIS: ductal carcinoma *in situ*)

的潜力,可以提供高分辨率、高速、对比度丰富的局部组织成像。

## 5 结论与展望

本文总结了乳腺肿瘤早期筛查和精准诊断研究领域的代表性光声成像系统,以及光声成像在乳腺癌治疗评估中的应用。在乳腺肿瘤早期筛查领域,数个研究团队基于定制化的超声阵列设计了多款乳腺光声成像设备,在追求全乳腺扫描成像的基础上,探测乳腺肿瘤区域的增生血管结构、血红蛋白含量和血氧饱和度等生理特性。部分团队还融合光声与超声成像模式,在同一图像坐标系下实现了相匹配的信息互补。在乳腺癌精准诊断领域,多项研究表明乳腺肿瘤微环境的血氧饱和度水平及其分布以及病灶区域的血管分布特征具备诊断乳腺肿瘤良恶性、乳腺癌分型、BI-RADS 分级的能力,从而可以更精准地评估穿刺活检的必要性。此外,光声成像在引导乳腺前哨淋巴结穿刺活检方面也具有较为广阔的应用前景,可以提供更高的成像对比度。虽然光声成像与外源性造影剂、分子探针的结合目前仍处于临床前研究阶段,但其可在未来提供更高特异性的诊断和分型。2021 年初,美国 FDA 批准了第一台光声成像系统(Imagio™)用于乳腺肿瘤诊断。在治疗评估领域,光声成像能够高效、敏锐、安全地测量乳腺肿瘤微环境生理特性的治疗响应,在监测和评估疗效的同时提供重要的预后信息,助力诊疗一体化。此外,在外科手术过程中,光声成像有望提供精确的在体肿瘤边缘探测和快速无标记的术中切缘病理检测。

针对乳腺癌筛查,光声成像系统的性能通过定制化超声阵列、配备多通道数据采集卡和高能脉冲激光器取得了显著进展。然而,其作为临床标准化筛查产品仍面临一定挑战:1) 目前实验室主导研发的技术与设备虽然在个别指标上具有先进性,但通常无法保证系统的可靠性,即在成像个体化差异较大的患者时无法保证统一的成像效能和图像质量;2) 公司主导的产品通常技术指标和图像质量相对落后,不能体现光声成像的技术先进性和不可替代性;3) 当前乳腺光声筛查缺乏较大规模的临床研究,尚未统计早期乳腺肿瘤是否具备显著的光声图像指标。因此,尽管乳腺光声成像技术已经取得了显著进步并展现出了临床转化价值,但广泛应用于乳腺癌筛查仍需要解决上述三项挑战。

此外,光声成像技术在乳腺癌诊治领域的应用有以下特性:1) 光声成像通过成像乳腺肿瘤微环境的增生血管分布与结构,并测量血氧饱和度等功能性指标,可以实现无创、高速的乳腺肿瘤探测和 BI-RADS 分类<sup>[83]</sup>,从而可以减少不必要的良性肿瘤活检。2) 在医学层面,光声成像所测量的各项生理指标已明确与乳腺肿瘤的发生、发展、预后密切相关,但由于传统临床

缺乏对血管增生和血氧饱和度的精准测量能力,这些指标尚未被纳入临床诊疗规范。为此,光声成像领域需通过研发高性能成像设备并开展大规模临床试验来逐步实现该技术的临床诊疗价值。3) 由于光声成像系统所采用的超声阵列、数据采集系统与超声成像系统通用,因而光声成像系统可以天然地集成超声成像模式,在同一图像坐标系下提供两种成像的结构与功能信息,不仅提升了诊断能力,还便于临床解读成像结果,但定制化的超声阵列、高性能的数据采集系统以及价格昂贵的激发光源使得光声成像设备的成本较高<sup>[84]</sup>。4) 在技术层面,当前的光声成像领域尚未建立统一的技术标准,导致各个团队研制的设备性能表现差距明显,或图像质量较为模糊,或系统可靠性较低。乳腺作为对光声成像综合性能指标要求较高的领域,需要整个光声成像技术领域共同建立先进技术规范和成功样板。5) 虽然三维光声成像能够更好地成像血管结构并定位病灶,但临床操作习惯和诊断分析更依赖于实时二维截面成像。6) 随着成像数据库的累积,光声成像可结合影像组学方法识别不明显的图像指标,辅助乳腺肿瘤探测和诊断,此外还可以通过引入机器学习降低噪声从而提高图像质量。

过去 10 年,光声成像技术在小动物成像中的应用趋于成熟,能提供高空间分辨率和大成像深度,实现从细胞器、细胞、组织到器官的跨尺度高清成像,但其在乳腺成像领域的应用大多仍停留在可行性研究阶段。作为一项新兴的医学影像技术,光声成像能够与超声成像融合,形成优势互补,高速并精准地测量乳腺肿瘤微环境的结构与生理特性,提供有价值的临床信息。为了进一步确立其临床价值并形成诊疗规范,研究人员需要从分散和小规模的可行性研究过渡到面向医学底层问题的大规模临床试验,改进现有临床诊疗手段,并最终融入现有临床体系。

## 参 考 文 献

- [1] 殷凯,汪洁. 乳腺癌临床分期、病理分类分级和分子分型在精准诊治中的应用[J]. 上海医药, 2023, 44(14): 3-8, 16.  
Yin K, Wang J. Application of clinical staging, pathological classification and molecular subtyping in precise diagnosis and treatment of breast cancer[J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2023, 44(14): 3-8, 16.
- [2] Sharma N, McMahon M, Haigh I, et al. The potential impact of digital breast tomosynthesis on the benign biopsy rate in women recalled within the UK breast screening programme[J]. Radiology, 2019, 291(2): 310-317.
- [3] 杨亚,胡志敏. 3.0 T 高场磁共振与乳腺钼靶检查对乳腺癌的诊断价值探讨[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2021, 19(8): 98-100.  
Yang Y, Hu Z M. Diagnostic value of 3.0 T high MRI and molybdenum mammography in breast cancer[J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2021, 19(8): 98-100.
- [4] American national standard. The safe use of lasers: ANSI z136.1-2022[S]. New York: Laser Institute of America, 2022.
- [5] Lin L, Wang L V. Advances in experimental medicine and biology [M]. Cham: Springer, 2021.
- [6] Li M C, Tang Y Q, Yao J J. Photoacoustic tomography of blood

- oxygenation: a mini review[J]. *Photoacoustics*, 2018, 10: 65-73.
- [7] Zhang H F, Maslov K, Stoica G, et al. Functional photoacoustic microscopy for high-resolution and noninvasive *in vivo* imaging[J]. *Nature Biotechnology*, 2006, 24: 848-851.
- [8] Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis[J]. *Seminars in Oncology*, 2002, 29(6): 15-18.
- [9] Weidner N, Semple J P, Welch W R, et al. Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma[J]. *The New England Journal of Medicine*, 1991, 324(1): 1-8.
- [10] Li Y, Zhao L, Li X F. Hypoxia and the tumor microenvironment[J]. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2021, 20: 15330338211036304.
- [11] Wang L V, Hu S. Photoacoustic tomography: *in vivo* imaging from organelles to organs[J]. *Science*, 2012, 335(6075): 1458-1462.
- [12] Favazza C P, Jassim O, Cornelius L A, et al. *In vivo* photoacoustic microscopy of human cutaneous microvasculature and a nevus[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16(1): 016015.
- [13] Diot G, Metz S, Noske A, et al. Multispectral photoacoustic tomography (MSOT) of human breast cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2017, 23(22): 6912-6922.
- [14] Kothapalli S R, Sonn G A, Choe J W, et al. Simultaneous transrectal ultrasound and photoacoustic human prostate imaging[J]. *Science Translational Medicine*, 2019, 11(507): eaav2169.
- [15] Xia J, Yao J J, Wang L V. Photoacoustic tomography: principles and advances[J]. *Electromagnetic Waves*, 2014, 147: 1-22.
- [16] Yao J J, Wang L V. Photoacoustic microscopy[J]. *Laser & Photonics Reviews*, 2013, 7(5): 758-778.
- [17] Guo H, Li Y, Qi W Z, et al. Photoacoustic endoscopy: a progress review[J]. *Journal of Biophotonics*, 2020, 13(12): e202000217.
- [18] Rao A P, Bokde N, Sinha S. Photoacoustic imaging for management of breast cancer: a literature review and future perspectives[J]. *Applied Sciences*, 2020, 10(3): 767.
- [19] Lin L, Hu P, Shi J H, et al. Single-breath-hold photoacoustic computed tomography of the breast[J]. *Nature Communications*, 2018, 9: 2352.
- [20] Nyayapathi N, Xia J. Photoacoustic imaging of breast cancer: a mini review of system design and image features[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2019, 24(12): 1-13.
- [21] 李长辉. 用光奏响生命之歌: 光声成像技术漫谈[J]. *激光与光电子学进展*, 2022, 59(6): 0617005.
- Li C H. Creating the sound of life by light: a discussion about photoacoustic imaging[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2022, 59(6): 0617005.
- [22] Attia A B E, Chuah S Y, Razansky D, et al. Noninvasive real-time characterization of non-melanoma skin cancers with handheld photoacoustic probes[J]. *Photoacoustics*, 2017, 7: 20-26.
- [23] Li D W, Humayun L, Vienneau E, et al. Seeing through the skin: photoacoustic tomography of skin vasculature and beyond[J]. *JID Innovations*, 2021, 1(3): 100039.
- [24] Wong T T W, Zhang R Y, Hai P F, et al. Fast label-free multilayered histology-like imaging of human breast cancer by photoacoustic microscopy[J]. *Science Advances*, 2017, 3(5): e1602168.
- [25] Wu Z G, Li L, Yang Y R, et al. A microrobotic system guided by photoacoustic computed tomography for targeted navigation in intestines *in vivo*[J]. *Science Robotics*, 2019, 4(32): eaax0613.
- [26] Liao C K, Li M L, Li P C. Photoacoustic imaging with synthetic aperture focusing and coherence weighting[J]. *Optics Letters*, 2004, 29(21): 2506-2508.
- [27] Nyayapathi N, Lim R, Zhang H J, et al. Dual scan mammoscope (DSM): a new portable photoacoustic breast imaging system with scanning in craniocaudal plane[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2020, 67(5): 1321-1327.
- [28] Zheng E, Zhang H J, Goswami S, et al. Second-generation dual scan mammoscope with photoacoustic, ultrasound, and elastographic imaging capabilities[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 779071.
- [29] Nyayapathi N, Zhang H J, Zheng E, et al. Photoacoustic dual-scan mammoscope: results from 38 patients[J]. *Biomedical Optics Express*, 2021, 12(4): 2054-2063.
- [30] Han T, Yang M, Yang F, et al. A three-dimensional modeling method for quantitative photoacoustic breast imaging with handheld probe[J]. *Photoacoustics*, 2021, 21: 100222.
- [31] Zhang G J, Li W Z, Yang M, et al. Developing a photoacoustic whole-breast imaging system based on the synthetic matrix array[J]. *Frontiers in Physics*, 2020, 8: 529.
- [32] Fukutani K, Sameda Y, Taku M, et al. Characterization of photoacoustic tomography system with dual illumination[J]. *Proceedings of SPIE*, 2011, 7899: 78992J.
- [33] Asao Y, Hashizume Y, Suita T, et al. Photoacoustic mammography capable of simultaneously acquiring photoacoustic and ultrasound images[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2016, 21(11): 116009.
- [34] Kitai T, Torii M, Sugie T, et al. Photoacoustic mammography: initial clinical results[J]. *Breast Cancer*, 2014, 21(2): 146-153.
- [35] Fakhrejehani E, Torii M, Kitai T, et al. Clinical report on the first prototype of a photoacoustic tomography system with dual illumination for breast cancer imaging[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139113.
- [36] Piras D, Xia W F, Steenbergen W, et al. Photoacoustic imaging of the breast using the Twente photoacoustic mammoscope: present status and future perspectives[J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2010, 16(4): 730-739.
- [37] Heijblom M, Piras D, Brinkhuis M, et al. Photoacoustic image patterns of breast carcinoma and comparisons with magnetic resonance imaging and vascular stained histopathology[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 11778.
- [38] Xu Y, Wang L V, Ambartsoumian G, et al. Reconstructions in limited-view thermoacoustic tomography[J]. *Medical Physics*, 2004, 31(4): 724-733.
- [39] Buehler A, Kacprowicz M, Taruttis A, et al. Real-time handheld multispectral photoacoustic imaging[J]. *Optics Letters*, 2013, 38(9): 1404-1406.
- [40] Lin L, Tong X, Hu P, et al. Photoacoustic computed tomography of breast cancer in response to neoadjuvant chemotherapy[J]. *Advanced Science*, 2021, 8(7): 2003396.
- [41] Oraevsky A A, Su R, Nguyen H, et al. Full-view 3D imaging system for functional and anatomical screening of the breast[J]. *Proceedings of SPIE*, 2018, 10494: 104942Y.
- [42] Lin L, Hu P, Tong X, et al. High-speed three-dimensional photoacoustic computed tomography for preclinical research and clinical translation[J]. *Nature Communications*, 2021, 12: 882.
- [43] Kruger R A, Kuzmiak C M, Lam R B, et al. Dedicated 3D photoacoustic breast imaging[J]. *Medical Physics*, 2013, 40(11): 113301.
- [44] Butler R, Lavin P T, Tucker F L, et al. Photoacoustic breast imaging: imaging-pathology correlation of photoacoustic features in benign and malignant breast masses[J]. *American Journal of Roentgenology*, 2018, 211(5): 1155-1170.
- [45] de Heer E C, Jalving M, Harris A L. HIFs, angiogenesis, and metabolism: elusive enemies in breast cancer[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2020, 130(10): 5074-5087.
- [46] Oraevsky A A, Clingman B, Zalev J, et al. Clinical photoacoustic imaging combined with ultrasound for coregistered functional and anatomical mapping of breast tumors[J]. *Photoacoustics*, 2018, 12: 30-45.
- [47] Neuschler E I, Butler R, Young C A, et al. A pivotal study of photoacoustic imaging to diagnose benign and malignant breast masses: a new evaluation tool for radiologists[J]. *Radiology*, 2018, 287(2): 398-412.
- [48] Menezes G L G, Pijnappel R M, Meeuwis C, et al. Downgrading of breast masses suspicious for cancer by using photoacoustic breast

- imaging[J]. *Radiology*, 2018, 288(2): 355-365.
- [49] Dogan B E, Menezes G L G, Butler R S, et al. Optoacoustic imaging and gray-scale US features of breast cancers: correlation with molecular subtypes[J]. *Radiology*, 2019, 292(3): 564-572.
- [50] Summary of safety and effectiveness data (SSED): Imagio® breast imaging system[R]. San Antonio: Food and Drug Administration, 2021.
- [51] Premarket approval: imagio breast imaging system[R]. San Antonio: Food and Drug Administration, 2021.
- [52] Zhang R, Zhao L Y, Zhao C Y, et al. Exploring the diagnostic value of photoacoustic imaging for breast cancer: the identification of regional photoacoustic signal differences of breast tumors[J]. *Biomedical Optics Express*, 2021, 12(3): 1407-1421.
- [53] Zalev J, Richards L M, Clingman B A, et al. Opto-acoustic imaging of relative blood oxygen saturation and total hemoglobin for breast cancer diagnosis[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2019, 24(12): 1-16.
- [54] Yang M, Zhao L Y, Yang F, et al. Quantitative analysis of breast tumours aided by three-dimensional photoacoustic/ultrasound functional imaging[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10: 8047.
- [55] Schoustra S M, Piras D, Huijink R, et al. Twente photoacoustic mammoscope 2: system overview and three-dimensional vascular network images in healthy breasts[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2019, 24(12): 1-12.
- [56] Schoustra S M, de Santi B, Op 't Root T J P M, et al. Imaging breast malignancies with the Twente photoacoustic mammoscope 2 [J]. *PLoS One*, 2023, 18(3): e0281434.
- [57] Toi M, Asao Y, Matsumoto Y, et al. Visualization of tumor-related blood vessels in human breast by photoacoustic imaging system with a hemispherical detector array[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 41970.
- [58] Yamaga I, Kawaguchi-Sakita N, Asao Y, et al. Vascular branching point counts using photoacoustic imaging in the superficial layer of the breast: a potential biomarker for breast cancer[J]. *Photoacoustics*, 2018, 11: 6-13.
- [59] Madu C O, Wang S, Madu C O, et al. Angiogenesis in breast cancer progression, diagnosis, and treatment[J]. *Journal of Cancer*, 2020, 11(15): 4474-4494.
- [60] Manivasagan P, Bharathiraja S, Bui N Q, et al. Doxorubicin-loaded fucoidan capped gold nanoparticles for drug delivery and photoacoustic imaging[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, 91: 578-588.
- [61] Vogl T, Bisdas S. Lymph node staging[J]. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 2007, 18(4): 303-316.
- [62] Hsueh E C, Hansen N, Giuliano A E. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection in breast cancer[J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2000, 50(5): 279-291.
- [63] Garcia-Urbe A, Erpelding T N, Krumholz A, et al. Dual-modality photoacoustic and ultrasound imaging system for noninvasive sentinel lymph node detection in patients with breast cancer[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 15748.
- [64] Wang H, Liu S D, Wang T, et al. Three-dimensional interventional photoacoustic imaging for biopsy needle guidance with a linear array transducer[J]. *Journal of Biophotonics*, 2019, 12(12): e201900212.
- [65] Piras D, Grijsen C, Schütte P, et al. Photoacoustic needle: minimally invasive guidance to biopsy[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(7): 070502.
- [66] Wilson K E, Bachawal S V, Abou-Elkacem L, et al. Spectroscopic photoacoustic molecular imaging of breast cancer using a B7-H3-targeted ICG contrast agent[J]. *Theranostics*, 2017, 7(6): 1463-1476.
- [67] Tamirisa N, Hunt K K. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2022, 29(3): 1489-1492.
- [68] Cortazar P, Kluetz P G. Neoadjuvant breast cancer therapy and drug development[J]. *Clinical Advances in Hematology & Oncology: H&O*, 2015, 13(11): 755-761.
- [69] Cocconi G, di Blasio B, Alberti G, et al. Problems in evaluating response of primary breast cancer to systemic therapy[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 1984, 4(4): 309-313.
- [70] Gupta M K, Qin R Y. Mechanism and its regulation of tumor-induced angiogenesis[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2003, 9(6): 1144-1155.
- [71] Hohenberger P, Felgner C, Haensch W, et al. Tumor oxygenation correlates with molecular growth determinants in breast cancer[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 1998, 48(2): 97-106.
- [72] Moore C, Jokerst J V. Strategies for image-guided therapy, surgery, and drug delivery using photoacoustic imaging[J]. *Theranostics*, 2019, 9(6): 1550-1571.
- [73] Imai T, Shi J H, Wong T T W, et al. High-throughput ultraviolet photoacoustic microscopy with multifocal excitation[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2018, 23(3): 1-6.
- [74] Moran M S, Schnitt S J, Giuliano A E, et al. Society of surgical oncology–American society for radiation oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2014, 88(3): 553-564.
- [75] Balasundaram G, Krafft C, Zhang R C, et al. Biophotonic technologies for assessment of breast tumor surgical margins: a review[J]. *Journal of Biophotonics*, 2021, 14(1): e202000280.
- [76] Yao D K, Maslov K, Shung K K, et al. *In vivo* label-free photoacoustic microscopy of cell nuclei by excitation of DNA and RNA[J]. *Optics Letters*, 2010, 35(24): 4139-4141.
- [77] Kim G R, Kang J, Kwak J Y, et al. Photoacoustic imaging of breast microcalcifications: a preliminary study with 8-gauge core-biopsied breast specimens[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105878.
- [78] Grootendorst D J, Jose J, Fratila R M, et al. Evaluation of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (Endorem®) as a photoacoustic contrast agent for intra-operative nodal staging[J]. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 2013, 8(1): 83-91.
- [79] Xi L, Zhou G Y, Gao N, et al. Photoacoustic and fluorescence image-guided surgery using a multifunctional targeted nanoprobe [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2014, 21(5): 1602-1609.
- [80] *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)* [R]. Bethesda: National Center for Biotechnology Information, 2004.
- [81] Gargiulo S, Albanese S, Mancini M. State-of-the-art preclinical photoacoustic imaging in oncology: recent advances in cancer theranostics[J]. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 2019, 2019: 5080267.
- [82] Zhang Y Q, Yu J C, Kahkoska A R, et al. Photoacoustic drug delivery[J]. *Sensors*, 2017, 17(6): 1400.
- [83] BI-RADS® AtlasACR. Breast imaging reporting and data system [EB/OL]. [2023-11-05]. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>.
- [84] 穆根, 张振辉, 石玉娇. 生物医学影像中的光声成像技术[J]. *中国激光*, 2022, 49(20): 2007208.
- Mu G, Zhang Z H, Shi Y J. Photoacoustic imaging technology in biomedical imaging[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2022, 49(20): 2007208.

# Advances in Photoacoustic Breast Imaging

Huang Keer, Zhang Liang, Lin Li\*

College of Biomedical Engineering & Instrument Science, Zhejiang University, Hangzhou 310027, Zhejiang, China

## Abstract

**Significance** Since 2020, breast cancer has emerged as the most prevalent cancer globally and a leading cause of cancer-related deaths among women. Affected by various genetic or environmental carcinogenic factors, breast cells undergo irreversible gene mutations, initiating the uncontrolled proliferation of malignant cells that crowd into clusters to form breast tumors. The *in-situ* tumors induce local tissue hypoxia in their internal and surrounding areas, leading to vascular hyperplasia, which propels the growth of cancer cells and their invasion into normal tissues.

Medical imaging is the primary tool for breast cancer screening, diagnosis, and treatment assessment. Early screening plays important roles in reducing mortality; accurate diagnosis is essential for effective treatment; and treatment assessment is critical to provide timely feedback and prognosis of cancer responses. Conventional imaging methods for breast cancer, such as mammography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging, though widely used in clinics, exhibit limitations including low diagnostic specificity, slow imaging speed, ionizing radiation, or the need of contrast agent injection. For instance, more than 75% of patients receive benign biopsy results after ultrasound diagnosis. Furthermore, current imaging modalities lack the capacity to provide real-time monitoring, evaluation, and prognosis of the cancer responses during neoadjuvant therapy. New imaging modalities with complementary advantages are crucial to address the evolving clinical demands.

Photoacoustic imaging (PAI) is an emerging technology in the biomedical imaging field and has garnered significant attention owing to its exceptional performance. In addition to its high imaging speed, high spatiotemporal resolution, ionizing-free radiation, and abundant penetration, PAI can provide rich functional optical contrast to reveal physiological characteristics of the tumor microenvironment underneath the skin.

**Progress** Multiple research groups in the PAI field have achieved notable technical breakthroughs for breast cancer screening, diagnosis, and treatment assessment. Regarding early screening, advanced PAI devices have been developed based on customized ultrasonic arrays. These devices aim to detect physiological characteristics such as vascular proliferation, increased hemoglobin concentration, and abnormal blood oxygen saturation in breast tumor areas through entire breast scanning. Some teams have explored the integration of PAI and ultrasonography, utilizing the complementary anatomical information. As concerns breast tumor diagnosis, numerous clinical studies have demonstrated that physiological characteristics in the microenvironment of a tumor can improve the distinction between benign and malignant breast tumors, facilitating accurate BI-RADS classification and reducing the chance of benign biopsy. The high imaging contrast of PAI also enables the guidance of breast sentinel lymph node biopsy with better clearance. While the combination of PAI with exogenous contrast agents and molecular probes is still in the preclinical stage, it holds the potential for more specific diagnosis in future. Regarding treatment assessment, PAI proves efficient and safe in recording physiological dynamics of the cancer microenvironment in response to therapy, offering crucial prognostic information and seamless feedback to the treatment. In addition, the label-free nature of ultraviolet PAI also provides H&E-like images without the need for staining, exhibiting early promise for accurate and rapid detection of tumor margins intraoperatively.

**Conclusions and Prospects** Regardless of the numerous advantages and multiple niche applications, PAI still faces several challenges to achieve wide clinical usage. First, the spread of PAI technologies depends on the established standards of system design, operation, and data processing to reduce the significant performance disparities among devices developed by different teams. Second, several feasibility studies have been conducted in the PAI field but large-scale clinical studies are still lacking. The PAI indicators revealed from breast cancer images have not been systematically documented or incorporated into clinical practice. Third, a gap still exists between the technical teams and clinical needs. For instance, while three-dimensional PAI exhibits better image clarity for lesion measurement, clinical practices and diagnostic analyses still heavily rely on real-time two-dimensional sectional imaging. Accordingly, to further establish its clinical value, PAI researchers need to evolve from scattered and small-scale feasibility studies to large-scale clinical trials addressing fundamental medical questions. This involves improving existing diagnostic and treatment methods and ultimately integrating them into the existing clinical framework.

**Key words** medical optics; photoacoustic imaging; breast tumor microenvironment; breast cancer screening; early precise diagnosis; neoadjuvant chemotherapy assessment; tumor margin detection