

乳腺近红外光谱断层成像系统研究进展

魏承朴^{1,2}, 冯金超^{1,2}, 栗雅轩¹, 胡婷¹, 孙中华^{1,2}, 贾克斌^{1,2}, 李哲^{1,2*}¹北京工业大学信息学部计算智能与智能系统北京市重点实验室, 北京 100124;²先进信息网络北京实验室, 北京 100876

摘要 近红外光谱断层成像是一种可以获得乳腺组织内部光学特性, 弥补传统乳腺影像学检查方法的不足, 具有无创无辐射、高特异性等特性, 在乳腺成像中有重要应用价值的光学成像技术。近红外光谱断层成像系统对该技术在乳腺疾病临床诊断中的应用起着重要的作用。然而, 近红外光谱断层成像系统的空间分辨率低, 限制了其在乳腺成像中的应用。将连续波模式与频域或时域测量模式相结合, 并融合临床用的数字乳腺断层摄影、超声或核磁共振成像等技术有助于解决上述问题。先对近红外光谱断层成像系统的测量模式、多模态系统和多模态融合技术进行梳理、对比, 然后介绍了该技术在乳腺成像中的最新应用, 进一步讨论了乳腺近红外光谱断层成像系统未来的发展方向。

关键词 成像系统; 生物光学; 近红外光谱断层成像; 乳腺成像; 多模态

中图分类号 TN29

文献标志码 A

DOI: 10.3788/CJL231455

1 引言

世界卫生组织国际癌症研究机构发布的最新数据显示: 2020 年全球新发癌症病人大约有 1930 万人, 其中乳腺癌占 11.7%, 肺癌占 11.4%, 乳腺癌已超过肺癌成为第一大恶性肿瘤^[1]。在中国, 乳腺癌的发病率位居女性恶性肿瘤的第 1 位, 也是导致女性死亡的最主要原因之一, 严重威胁女性的生命健康。2020 年, 中国新发乳腺癌病例约 42 万例, 其中死亡病例约 12 万例^[2]。同时, 中国乳腺癌发病案例呈现三个特征: 一是发病率增速很快, 是世界平均水平的 2 倍; 二是平均发病年龄较欧美国家女性早 10 至 15 年^[3]; 三是确诊时临床分期相对较晚, 中晚期患者较多, 早期患者比例远低于欧美国家, 同时因为确诊晚等原因, 中国乳腺癌患者的生存期低于欧美国家。因此, 亟需开发出能够及时发现、诊断并治疗乳腺癌的成像技术, 以有效降低乳腺癌患者的发病率和死亡率, 该成像技术将具有重要的临床意义和应用价值。

目前, 临床上检测乳腺癌普遍采用影像学方法, 其中乳腺钼靶 X 线摄影^[4-8]、乳腺超声 (US)^[9-11] 和乳腺核磁共振成像 (MRI)^[12-15] 等是较为常用的技术。乳腺钼靶 X 线摄影因其操作简单、费用低^[16], 成为乳腺疾病早期检测的首选方法。但由于乳腺钼靶 X 线摄影具有放射性^[17], 若用此方法对患者进行多次反复检测, 可能增加患乳腺癌的风险。同时, 乳腺钼靶 X 线摄影无法显示乳腺内的血流状态, 对致密乳房组织检测的特异性

和敏感性低, 检查结果中的假阴性率较高, 不适用于年轻女性患者。另外, 乳腺钼靶 X 线摄影在检测过程中采用夹板测量, 会压迫乳房使患者感到不适。乳腺超声因其操作简单、重复性高且无创伤性, 成为一种应用范围较广的乳腺癌检测方法^[18]。但其对微小钙化灶的辨别能力较弱, 无法对脂肪层和乳腺组织进行明确区分, 且易受操作人员技术水平的影响, 可能导致较高的假阳性率和较低的特异性^[19]。乳腺 MRI 因其具有无创伤性、无辐射损伤、较高的空间分辨率和软组织分辨率、多参数成像和丰富的图像信息等诸多优点, 能较清楚地反映乳腺病灶的形态学特征和血流动力学情况, 已逐渐成为乳腺癌检查中的重要影像学方法^[20]。另外, 乳腺 MRI 能够最大限度地发现微小病灶、致密型乳腺和隆乳术后患者的乳腺癌原发病灶, 但乳腺 MRI 检测高度依赖动态增强扫描序列, 且系统成本较高。

光学成像作为一种功能成像技术, 正逐渐被越来越多的研究人员应用于乳腺成像领域^[21-22], 近红外光谱断层成像 (NIRST) 就是其中一种典型技术。NIRST 是一种影像模态, 采用波长范围为 650~1000 nm 的近红外光对乳腺组织进行成像。其成像机制依赖于内源性的血红蛋白浓度 (物质的量浓度) 变化, 因此对目标肿瘤细胞具有高度特异性, 可以弥补传统乳腺诊断影像技术的不足, 并应用于乳腺癌的检测、良恶性肿瘤的诊断和新辅助化疗 (NAC) 疗效的预测^[23]。自 NIRST 技术被提出以来, 研究人员围绕成像系统和图像重建方法开展了大量的研究工作。由于成像系统是

收稿日期: 2023-11-30; 修回日期: 2024-01-23; 录用日期: 2024-01-29; 网络首发日期: 2024-02-20

基金项目: 国家自然科学基金 (82171992, 62105010)、北京市科技新星计划 (20230484448)

通信作者: *lizhe1023@bjut.edu.cn

乳腺成像的基础,研究人员相继研制了单一模态的 NIRST 系统,以及多种模态融合的 NIRST 系统,并开展了一系列的临床研究。本文回顾了乳腺 NIRST 技术的基本原理,重点介绍了乳腺 NIRST 技术的测量模式、多模态系统和多模态融合技术等,并概述了该技术在乳腺肿瘤良恶性诊断和新辅助化疗疗效预测中的应用。

2 NIRST 的基本原理

2.1 NIRST 介绍

采用 NIRST 技术进行成像,即将不同波长的光源放置在不同位置,使光源发出的近红外光照射到乳腺组织,利用放置在乳房表面的多个探测器采集从乳腺组织内逸出的光子。如图 1 所示,当某一个位置的光源照射到生物组织时,位于其他位置的探测器会同时接收到从生物组织体内透出的光信号。在近红外波长范围(650~1000 nm)内,基于乳腺组织的强散射特性,除了少部分在传播过程中照射到乳腺组织的光子被吸收外,剩余的大部分光子在乳腺组织内不再沿直线传

播,而是发生多次散射[图 1(b)],导致采用 NIRST 技术成像的图像空间分辨率低。图 1(c)显示了生物组织中主要生色团[血氧血红蛋白(HbO)、脱氧血红蛋白(Hb)、水和脂类]在近红外波长范围内的截然不同的吸收光谱曲线。乳腺恶性肿瘤内的血管细胞代谢旺盛,需要消耗大量氧气,因此恶性肿瘤内部会出现血含量高、氧含量低的现象,即肿瘤区域的血红蛋白浓度往往高于正常乳腺组织。因而,不同波段的光对乳腺组织和肿瘤的变化有高特异性及敏感性。在多个波段下采集光信号,并对光在生物组织中的传输过程进行数学建模,结合一定的图像重建算法,便可重建出这些生色团在乳腺组织内的空间分布图像,用以甄别乳腺肿瘤良恶性和监测新辅助化疗疗效。

本文总结了临床常用的乳腺影像学技术与 NIRST 的性能,如表 1 所示^[24]。从表 1 可以看出,与常用的乳腺影像学技术相比,NIRST 具有如下优点:

- 1) 使用近红外波段的扩散光,无电离辐射,能真正做到无损检测,安全可靠;
- 2) 便携易用,成本相对较低,能实现连续监测;

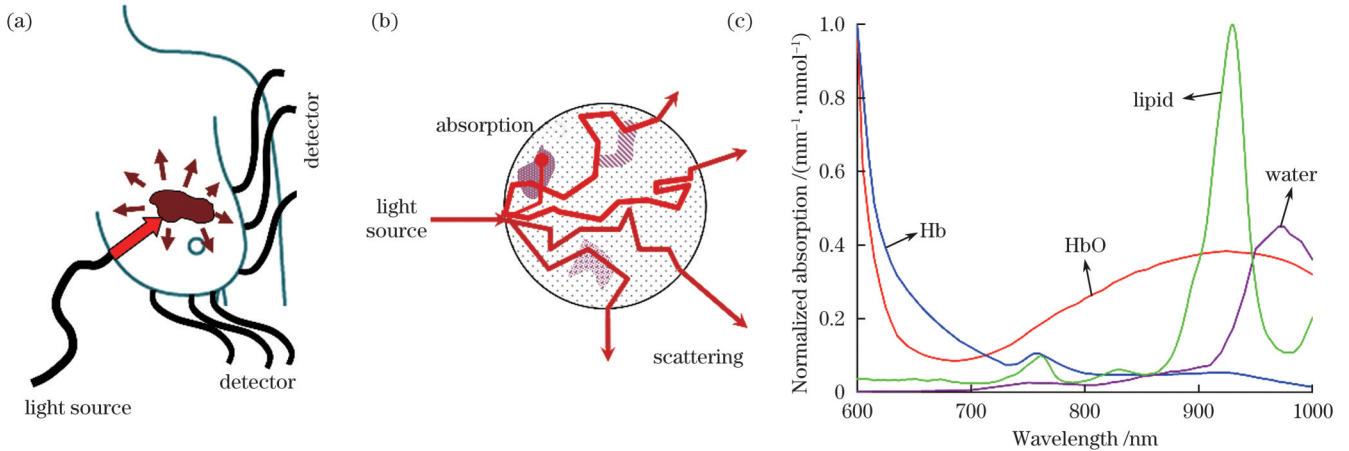


图 1 NIRST 基本原理。(a)原理示意图;(b)光与乳腺组织的相互作用;(c)四种主要生色团的吸收光谱

Fig. 1 Basic principle of NIRST. (a) Schematic of NIRST; (b) light-breast tissue interaction; (c) absorption spectra of four main chromophores

表 1 当前临床常用的乳腺影像学技术与 NIRST 的比较^[24]

Table 1 Comparison of current commonly used breast imaging techniques and NIRST^[24]

Characteristic	X-ray	US	MRI	NIRST
Cost	Low	Low	High	Low
Ionizing radiation	Yes	No	No	No
Ease of operation	Low	High	High	Low
Portable	No	Yes	No	Yes
Agent requirement	No	Not necessary	Generally necessary	Not necessary
Affected by breast density	Yes	Yes	No	Yes
Spatial resolution	Very high	High	High (<1 mm)	Low
Degree of function fitting	-	Good	Excellent	Excellent
Soft tissue contrast	Poor	Good	Excellent	Excellent
Maximum imaging depth	Excellent	Good	No limit/Excellent	Good (~10 cm)
Data acquisition	Fast	Fast	Slow	Fast

3) 成像机理依赖于乳腺组织生理学产生的内源性对比度,使用多个不同波段的近红外光对乳腺组织进行照射,获得血红蛋白和氧饱和度等与乳腺组织特性相关的高对比度图像,实现乳腺的功能成像;

4) 近红外光对人体组织有较好的穿透性,适用于不同尺寸的乳房。

但 NIRST 技术也存在缺点,光子从乳腺组织中逸出前会经历多次散射,这导致 NIRST 技术成像的图像空间分辨率低,难以发现直径小于 5 mm 的早期乳腺肿瘤,限制了其在乳腺成像中的应用。另外,近红外光的穿透深度有限,一般不超过 10 cm。近红外光在生物组织中的传输与其物理成分相关,选择光谱窗范围内的波长,在一定程度上可以提高近红外光的穿透深度。但需要注意的是,NIRST 技术成像的图像空间分辨率会随光穿透深度的增加而降低。解决此问题的方法主要包括三种:增加波长数以增加光谱信息、增加通道数以增加采集的信息量、融合其他影像模态提供的先验信息以实现多模态成像。当前,研究者们对 NIRST 系统的研制大多围绕多波长、多通道、多模态展开,兼顾系统成本、操作难易程度和数据采集速度。

2.2 NIRST 图像重建原理

光在生物组织中的传输规律可以用辐射传输方程的一阶近似扩散方程(DE)来进行描述。其时域(TD)^[25]的表达式为

$$\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \Phi(\mathbf{r}, t, \lambda) - \nabla \cdot \kappa(\mathbf{r}, \lambda) \nabla \Phi(\mathbf{r}, t, \lambda) + \mu_a(\mathbf{r}, \lambda) \Phi(\mathbf{r}, t, \lambda) = S(\mathbf{r}, t, \lambda), \quad (1)$$

式中: \mathbf{r} 是生物组织内的空间位置; μ_a 是吸收系数; $\kappa = \frac{1}{3}[\mu_a + (1-g)\mu_s]$,其中 μ_s 是散射系数, g 是各向异性因子; c 是光在生物组织中的传播速度; λ 是光源波长; $\Phi(\mathbf{r}, t, \lambda)$ 是 t 时刻、位置 \mathbf{r} 处的光子密度; $S(\mathbf{r}, t, \lambda)$ 是光源项。

对式(1)进行傅里叶变换,得到扩散方程的频域(FD)^[26]为

$$-\nabla \cdot \kappa(\mathbf{r}, \lambda) \nabla \Phi(\mathbf{r}, \omega, \lambda) + \left[\mu_a(\mathbf{r}, \lambda) + \frac{i\omega}{c} \right] \Phi(\mathbf{r}, \omega, \lambda) = S(\mathbf{r}, \omega, \lambda), \quad (2)$$

式中: i 为虚数单位; ω 为调制频率。当 $\omega = 0$ 时,可得扩散方程的连续波(CW)^[27]为

$$-\nabla \cdot \kappa(\mathbf{r}, \lambda) \nabla \Phi(\mathbf{r}, \lambda) + \mu_a(\mathbf{r}, \lambda) \Phi(\mathbf{r}, \lambda) = S(\mathbf{r}, \lambda). \quad (3)$$

在 NIRST 研究中,常采用鲁宾边界条件作为与式(1)~(3)相对应的边界条件。通过有限元或有限差分数值方法对上述公式进行求解^[28],可以获得

$$f(\mu_a, \mu_s, \lambda) = y_{\text{cal}}(\lambda), \quad (4)$$

式中: $f(\cdot)$ 是前向算子; $y_{\text{cal}}(\lambda)$ 是计算的生物组织表面的光学信号。

NIRST 图像重建通过在生物组织表面采集光学信号 $y_{\text{meas}}(\lambda)$ 来求解生物组织内部与波长 λ 相关的光学特性参数(吸收系数 μ_a 和散射系数 μ_s)的空间分布,而这可以通过最小化采集的光学信号 $y_{\text{meas}}(\lambda)$ 与计算的光学信号 $y_{\text{cal}}(\lambda)$ 之差^[29]得到,即求解优化方程得到吸收系数和散射系数为

$$\begin{aligned} [\hat{\mu}_a(\lambda), \hat{\mu}_s(\lambda)] &= \min_{\mu_a, \mu_s} \|y_{\text{meas}}(\lambda) - y_{\text{cal}}(\lambda)\|_2^2 = \\ &= \min_{\mu_a, \mu_s} \|y_{\text{meas}}(\lambda) - f(\mu_a, \mu_s, \lambda)\|_2^2. \end{aligned} \quad (5)$$

将不同波长 λ 的光谱信息直接融入 NIRST 图像重建时,式(5)可转化为

$$\hat{C} = \min_C \|y_{\text{meas}}(C) - f(C)\|_2^2, \quad (6)$$

式中: C 表示生色团的浓度,包括与吸收相关的生色团(HbO、Hb、水和脂类)的浓度、与散射相关的散射幅度(SA)和散射强度(SP)的浓度。光在生物组织中经历了多次散射,导致 NIRST 图像重建过程中表现出病态性,并且采集信号中不可避免地含有噪声和非常有限的测量信号数,因此在 NIRST 图像重建中往往采用正则化技术^[29]对其进行优化,即

$$\hat{C} = \min_C \|y_{\text{meas}}(C) - f(C)\|_2^2 + \underbrace{\beta q(C)}_{\text{regularization}}, \quad (7)$$

式中: β 为正则化参数; $q(C)$ 为正则化项,其形式可以是 1-范数、2-范数或总变分(TV)范数等。为进一步降低 NIRST 图像重建中的病态性,可以在正则化项中加入其他影像模态提供的结构先验信息。

3 NIRST 系统

3.1 CW 测量系统

根据不同光源,将 NIRST 系统大致分为三种测量模式^[30]:CW、FD 和 TD。图 2 为三种测量模式的示意图。从图 2(a)可以看出,CW 测量模式(即 $\omega = 0$)的光源是强度不变的连续光,探测器采集到的是乳腺组织不同位置处透射光的光强。基于 CW 测量模式的 NIRST 系统采用半导体激光器(LD)或发光二极管(LED)等作为光源,使用电荷耦合器件(CCD)、光电二极管(PD)、光电倍增管(PMT)、雪崩光电二极管(APD)或硅光电倍增管(SiPM)等作为探测器。

图 3(a)为 Hielscher 课题组设计的具有 64 个 4 波长(765、808、827、905 nm)光源探头、128 个探测器的 CW 系统^[31]。该系统通道数为 16384,动态范围达到 160 dB,数据采集率为 1.7 Hz,可以对两个乳房同时进行快速信号采集。采用主从式数字信号处理器来提高数据采集能力,相比于他们研发的第一代 CW 系统通道数增加了 16 倍,但采集速度仅降低为原来的 1/5,数据采集率从原来的 8.9 Hz 降低到了 1.7 Hz。有临床试验验证了该系统具有识别侵袭性癌症的能力。目前,商业化的 NIRST 系统多采用 CW 测量模式进行乳腺

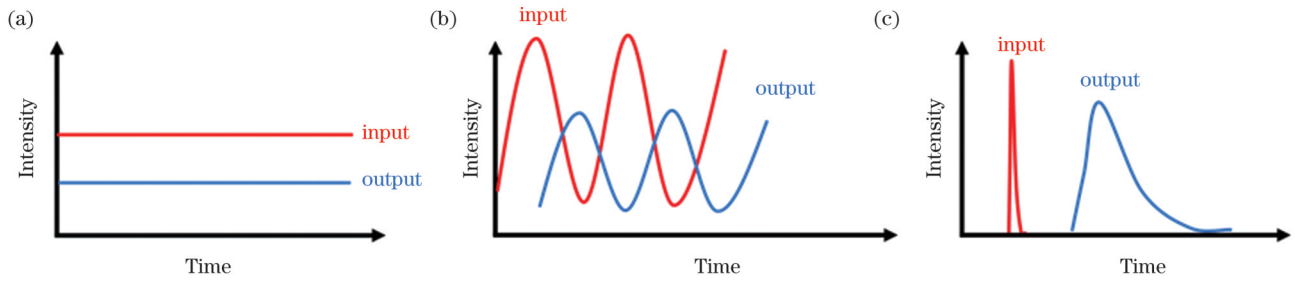


图 2 NIRST 常用的三种测量模式示意图。(a)CW;(b)FD;(c)TD

Fig. 2 Schematic diagram of three measurement modes commonly used in NIRST. (a) CW; (b) FD; (c) TD

癌检测。图 3(b)、(c)分别展示了 PHILIPS 和 DOBI Global 两家公司研发的 CW 成像系统。如图 3(b)所示, PHILIPS 公司研发的 CW 成像系统配有 4 个波长 (690、730、780、850 nm) 的发光二极管光源, 将 253 个源光纤和 254 个探测光纤附在茶杯内表面, 利用光纤进行光信号的传递和采集, 每个波长的光信号采集时间不超过 2 min, 一个患者的数据获取时间不超过 10 min^[32]。Ven 等^[33]采用该系统对 17 位女性患者的

18 例乳腺病变进行了检测, 结果表明该系统具有很好的肿瘤良恶性区分能力 (60%~80%)。需要注意的是, 该系统在采集数据时需要使用匹配液, 匹配液泄漏会导致 NIRST 的图像存在明显伪影。另外, 该系统难以测量靠近胸壁的肿瘤。DOBI Global 公司研发的 Comfortscan 系统具有 127 个发光二极管, 采用 CCD 相机进行光信号采集, 不仅采集时间短, 还可以动态成像, 目前正在进行市场推广^[34]。

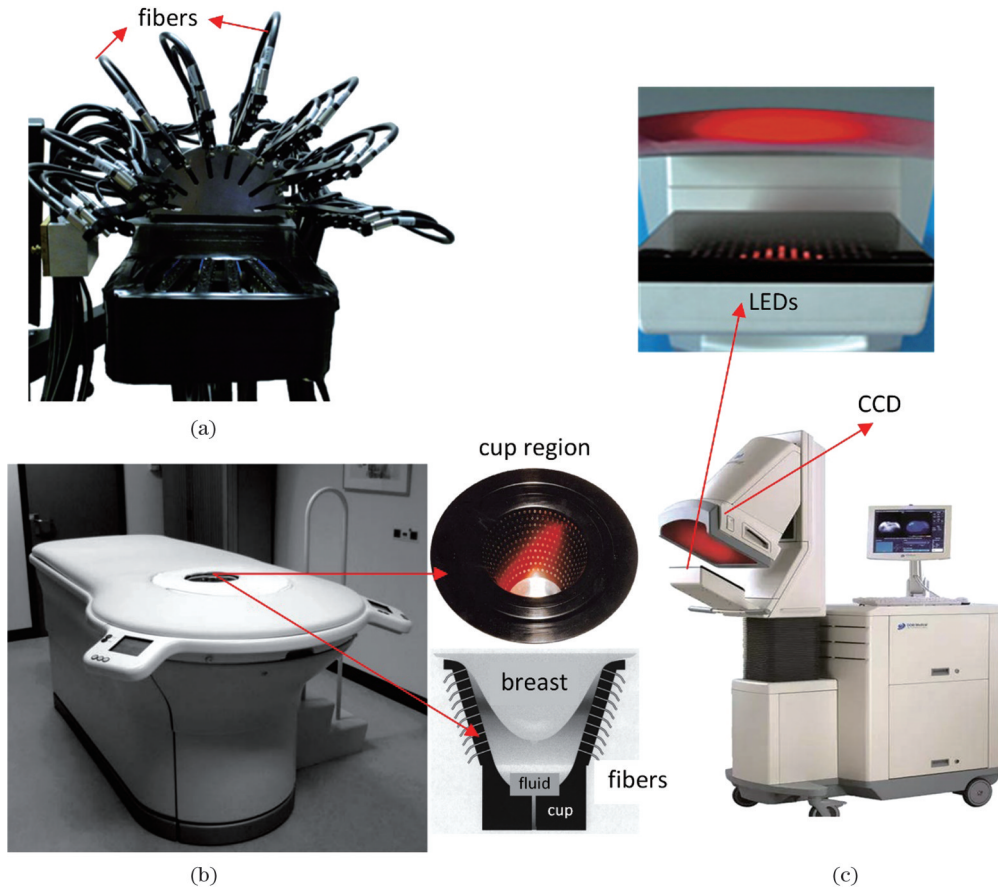


图 3 有代表性的 CW 系统。(a)Hielscher 课题组研发的 CW 系统^[31]; (b)PHILIPS 公司研发的 CW 系统^[32]; (c)DOBI Global 公司研发的 Comfortscan 系统^[34]

Fig. 3 Representative CW systems. (a) CW system developed by Hielscher's research group^[31]; (b) CW system developed by PHILIPS company^[32]; (c) Comfortscan system developed by DOBI Global company^[34]

CW 测量模式的优点是 NIRST 系统简单、价格便宜、数据获取时间相对较短。CW 测量模式仅能采集到透射光的强度信息, 不能得到透射光的相位信息。

因此, 利用该类系统采集的信号只能重建与乳腺组织吸收相关的生色团浓度图像, 而不能获得与乳腺组织散射相关的生理参数 (SA 和 SP)。

3.2 FD 测量系统

图 2(b)为 FD 测量模式的工作原理。FD 测量模式通常使用频率大于 10 MHz 的调幅光作为光源,大多使用 PMT 作为探测器来采集透射光的强度和相位信息,因此可以同时获得与乳腺组织吸收和散射相关的生色团浓度图像。图 4(a)为美国达特茅斯学院 Paulsen 课题组搭建的 FD 成像系统^[35]。该系统使用 6 个波长范围为 660~849 nm 的激光二极管和 16 个 PMT 分别作为光源和探测器,使用频率为 100 MHz

的正弦信号对每个光源进行调制,使用 48 根源/探测共用的光纤传递和采集光信号,并将源/探测光纤排列成圆形的成像腔。该系统包括 3 个不同的测量层,每个测量层含有 16 个光源和 16 根光纤。为了适应不同大小的乳房,FD 成像系统采用了 16 个径向对齐的水平平移台来调节成像腔的大小。已利用该系统完成了超过 300 例乳腺肿瘤患者的检查,实验结果表明,该系统可以用于乳腺癌诊断以及新辅助化疗的疗效监测。

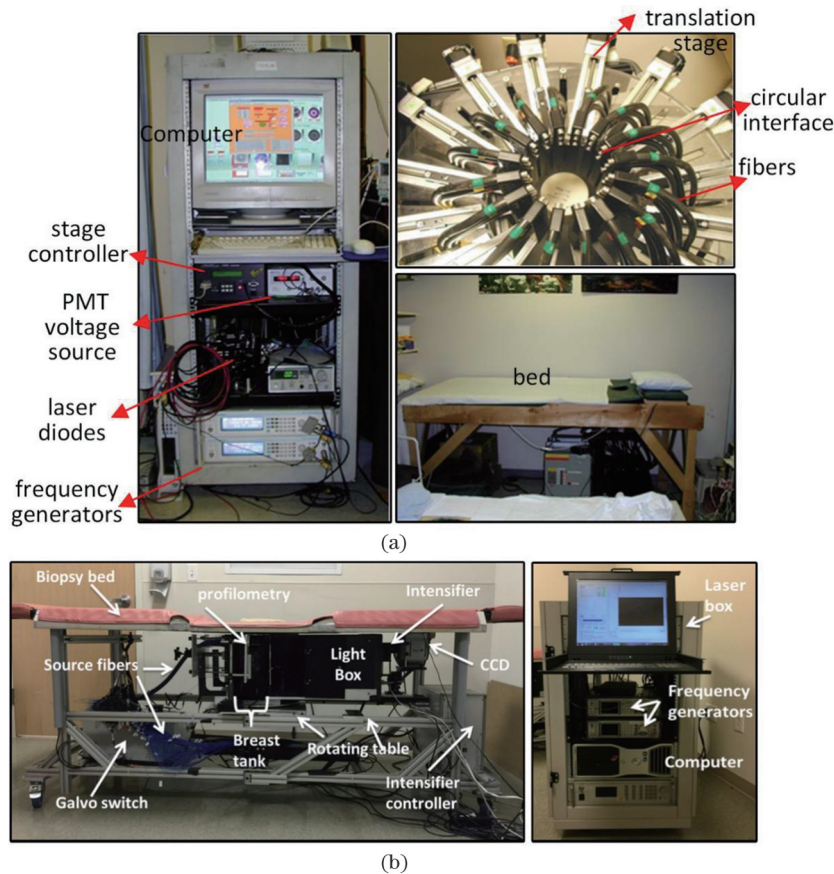


图 4 代表性的 FD 系统。(a)Paulsen 课题组研发的 FD 系统^[35]; (b)Yodh 课题组研发的 FD 系统^[36]

Fig. 4 Representative FD systems. (a) FD system developed by Paulsen's research group^[35]; (b) FD system developed by Yodh's research group^[36]

宾夕法尼亚大学 Yodh 课题组采用基于 CCD 的 FD 测量模式外差监测方案搭建了如图 4(b)所示的系统。由于该系统使用 CCD 作为探测器(光源-探测器对的数量可达 10^6 个),可以大规模并行采集光的幅度和相位信息,不仅提高了系统的空间分辨率,而且减少了吸收和散射之间的串扰^[36]。

对于 FD 测量模式,光源调制频率是影响 NIRST 图像质量的因素之一。虽然目前 FD 系统使用的调制频率范围多为 50~100 MHz,但研究表明,调制频率越高,光在乳腺组织中穿透深度越大,相位灵敏度越高, NIRST 重建的图像质量越好。当调制频率从 78 MHz 分别增加到 141 MHz 和 203 MHz 时,量化指标如定位误差、半峰全宽和有效分辨率均有改进,且在后者的情

况下 NIRST 重建的图像质量更好^[37]。另外, Kazanci 等^[38]发现使用 Ka 频段(26.5~40.0 GHz)调制频率比使用 100 MHz 调制频率获得的重建图像质量更好,但过高的调制频率会增加 FD 系统的成本。

相比于 CW 测量模式,采用 FD 测量模式检测乳腺不仅可以获得光的强度信息,而且可以获得光的相位信息^[26],因此 FD 系统更复杂,硬件成本更高。FD 系统不仅能重建与乳腺组织吸收相关的生色团浓度图像,而且可以重建与乳腺组织散射相关的散射幅度和散射相位图像,从而实现乳腺组织光学特性参数的绝对量化。

3.3 TD 测量系统

TD 测量模式利用窄脉冲(半峰全宽通常小于 0.1 ns)

激光照射乳腺组织,并利用高速相机或时间相关单光子探测器测量出射光子数相对于时间的分布即时间扩散函数(TPSF),如图2(c)所示。图5为基于TD的成像系统^[39]。该系统采用7个不同波长(637、656、683、785、916、975、985 nm)的脉冲二极管激光器作为光源,采用PMT作为探测器检测单光子,并采用时间相

关的单光子计数器,得到透射光子随时间变化的分布曲线。Taroni等^[39]利用图5所示的TD系统对194位乳腺肿瘤患者的225例良恶性病灶进行检测,乳腺肿瘤病变的检测灵敏度达到80%。天津大学高峰课题组研制了一种基于TD的荧光-NIRST系统,提高了对早期乳腺肿瘤探测的可靠性^[40]。

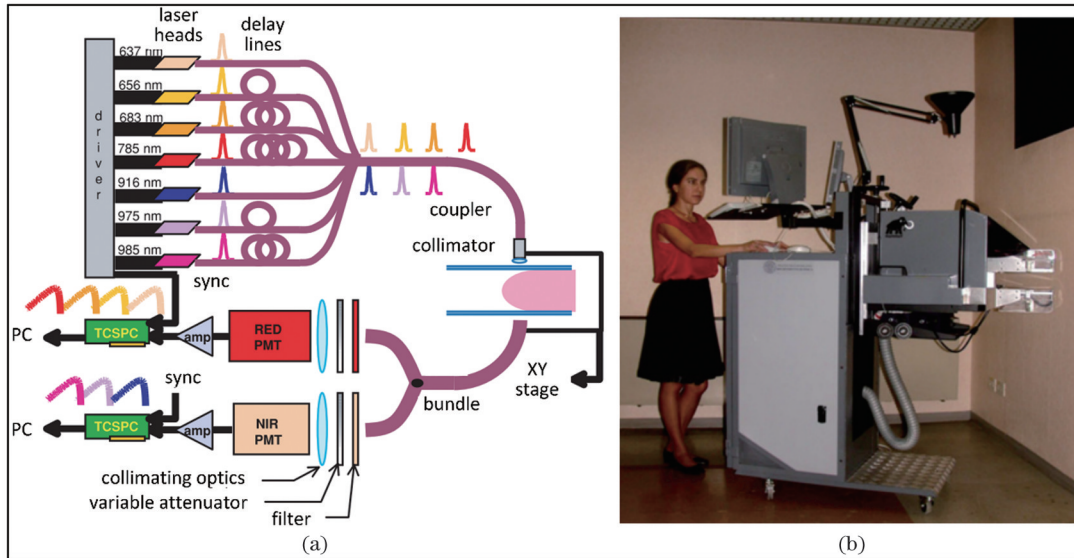


图5 7个不同波长的TD系统^[39]。(a)实验设置;(b)系统实物照片

Fig. 5 TD system with 7 different wavelengths^[39]. (a) Experimental setup; (b) physical photo of system

由于TD系统使用超短脉冲,其采集的数据包含了各种调制频率,可以提供更完备的光学信息、更大的深度和更高的灵敏度。但脉冲宽度也会对NIRST重建图像的质量产生影响。当使用超短(多为皮秒量级)脉冲光源照射生物体时,采集到的是携带着丰富生物组织信息且受散射效应影响较弱的早期到达光,改善了图像重建的病态性^[41-42]。但Mozumder等^[43]的实验结果表明,当光源的脉冲宽度为纳秒和皮秒量级时,重建图像的质量没有明显差异。TD系统的优点是信噪比高、灵敏度高、时间分辨率高,且由于采集到的光子时间分布信息既包括光强的变化又包括光子到达探测器的时间,可以同时重建生物组织的吸收系数和散射系数图像,但其检测时间比FD测量模式要长,通常需要3~5 min。另外,TD系统含有皮秒脉冲激光器和时间相关单光子计数器等硬件,因此相比于CW和FD系统,TD系统的成本最高。

3.4 混合测量系统

除了上述3种测量模式外,研究人员还将不同测量模式相结合,搭建了相应的混合系统。图6(a)为达特茅斯学院搭建的混合FD-CW 9波长系统^[44]。该系统分两步进行数据采集。首先,采用6个光强度调制(频率为100 MHz)的激光二极管作为光源照射生物组织,并采用16个PMT采集光信号的幅度和相位信息。其中,光源的波长较短,分别为661、761、785、808、826、849 nm。其次,采用3个较长波长(903、912、948 nm)

的连续波光源对生物组织进行照射,然后使用16个基于CCD的光谱计采集光信号幅度信息^[44]。由于波长超过900 nm的光对水和脂类的灵敏度较高,使用较长波长的光源得到的数据可以用来消除水和脂类对重建HbO等功能信息的干扰。实验结果表明,FD-CW系统可以获得更准确的生物组织光学特性参数^[45]。进一步,Cao等^[46]和Zhao等^[47]构建了便携式的12波长FD-CW系统,用于监测新辅助化疗的疗效,如图6(b)所示。其中,6个波长(661、730、785、808、830、852 nm)的光源在FD模式下工作,另外6个波长(850、905、915、940、975、1064 nm)的光源在CW模式下工作。该系统在采集数据时,病人在椅子上呈斜躺姿势,因此不需要成像床,可以直接在检查室或输液室中使用。

图6(c)是宾夕法尼亚大学Yodh课题组设计的混合FD-CW系统^[48]。该系统配有4个经强度调制的光源,其波长分别为690、750、786、830 nm,调制频率为70 MHz。在数据采集时,采用两个平行面板挤压乳房。其中一个平板上连接45个光源光纤,另一个平板上连接9个探测光纤,用于在FD测量模式下采集光信号的幅度和相位信息。在CW测量模式下工作时,该系统在平板对侧使用CCD相机采集信号,每个光源可以获得984个测量点。需要注意的是,该系统仍需要使用匹配液进行数据采集^[48]。Choe等^[49]利用该系统对47位患者的51例病灶鉴别良恶性肿瘤,其敏感性和特异性分别为98%和90%。另外,该课题组也用此

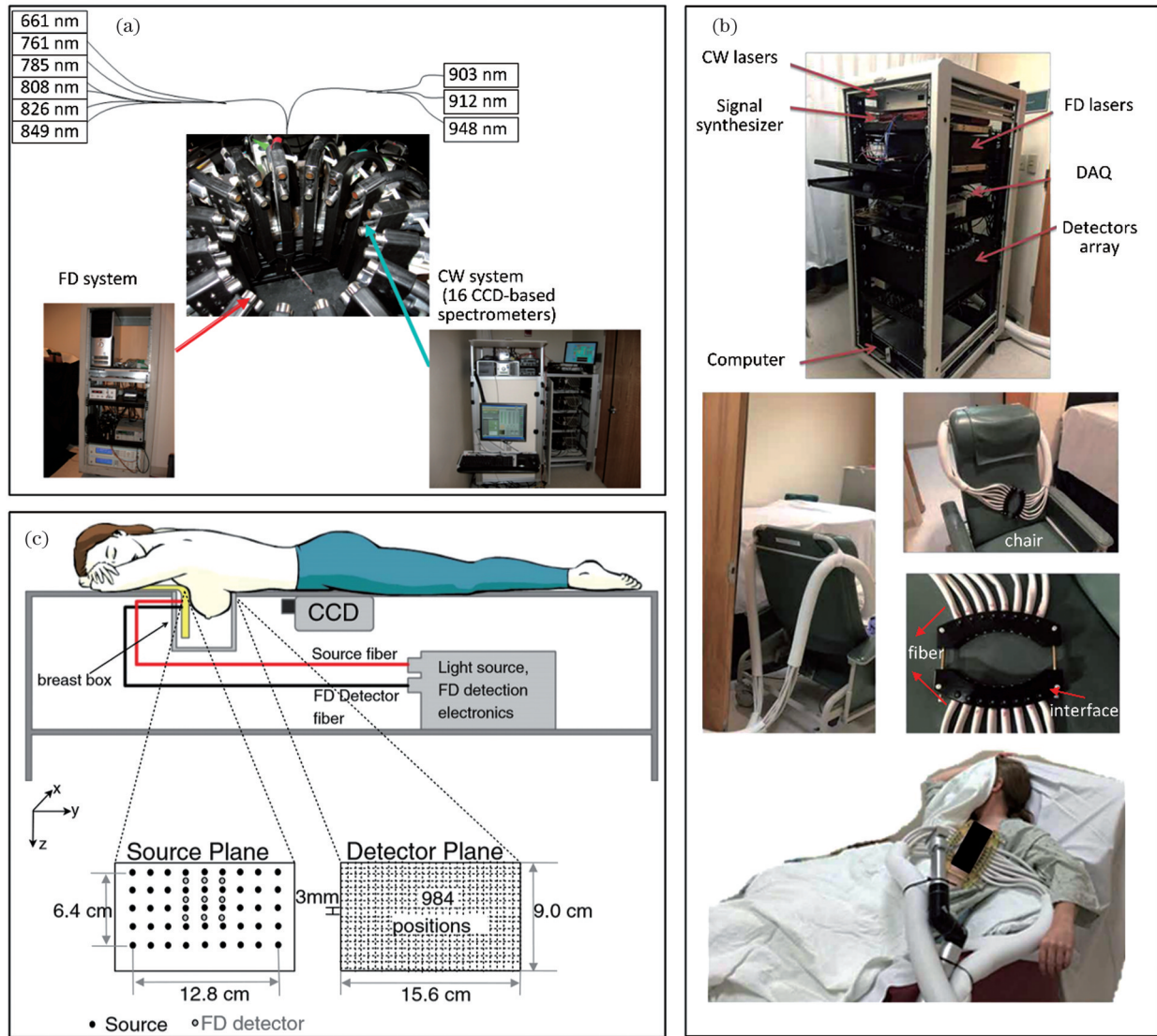


图 6 混合 FD-CW 系统。(a)9 波长系统^[44]；(b)12 波长系统^[46-47]；(c)宾夕法尼亚大学研制的系统^[48]

Fig. 6 Hybrid FD-CW system. (a) System with 9 wavelengths^[44]; (b) system with 12 wavelengths^[46-47]; (c) system developed at University of Pennsylvania^[48]

系统预测了新辅助化疗响应^[50-52]。

最近, Cochran 等^[53]研制了 11 个波长的混合 TD-CW 系统。该系统在 TD 模式下工作时, 光源为 6 个短脉冲 (<70 ps) 激光源 (波长分别为 690、750、780、798、

838、905 nm), 探测器为 PMT; 在 CW 模式下工作时, 光源是波长分别为 670、785、808、850、915 nm 的 6 个连续波激光源, 采用 CCD 相机作为探测器^[53]。表 2 对比了不同的 NIRST 测量模式, 但具体选择哪种测量模式则

表 2 NIRST 测量模式比较

Table 2 Comparison of NIRST measurement modes

Factor	CW	FD	TD	FD-CW	TD-CW
Light source	Semiconductor laser/ LED/laser diode	Solid-state laser/ laser diode	Pulsed diode laser	Laser diode	Pulsed diode laser/ laser source
Detector	CCD/PD/PMT/ SiPM/APD	PMT/SiPM/APD	PMT	PMT/PD/CCD	PMT/CCD
System cost	Cheap	Moderate	Expensive	Moderate	Expensive
Complexity	Low	Moderate	High	Moderate	High
Measurement	Amplitude data	Amplitude and phase data	Light flux	Amplitude and phase data	Light flux/amplitude data
Optical property parameter	Absorption coefficient	Absorption & scattering coefficients	Absorption & scattering coefficients	Absorption & scattering coefficients	Absorption & scattering coefficients

需要从光源、探测器、系统成本等多个方面综合考虑。

4 多模态 NIRST

4.1 多模态成像系统

光在乳腺组织中经历了严重的散射,使得 NIRST 图像的空间分辨率较低(约 10 mm)^[54-55]。因此,单一的李RST技术不能检测到早期阶段的微小病灶。另外,由于缺少乳腺的形态信息,在 NIRST 图像重建时只能假设乳腺为规则形状,如圆形或椭圆形。为解决上述问题,融合多种成像模态进行乳腺成像已成为当前研究的热点,即将常规的乳腺成像技术与 NIRST 技术相结合,弥补各自成像技术的不足,因此采用结合数字乳腺断层摄影(DBT)^[56-58]和超声^[59-62]的双模态系统进行乳腺癌诊断成为当前的研究热点,并取得了较好

的诊断结果。相比单一模态的 NIRST 系统,多模态成像系统没有对光学部分做特别的设计,而侧重于如何实现两种模态的结合,即接口。

图 7(a)为麻省总医院 Boas 团队研发的 DBT/NIRST 系统^[56]。该团队还利用该系统开展了超过 200 例的病人实验。该系统采用 FD-CW 混合测量模式进行光信号采集,利用 DBT 提供的乳腺结构图像引导重建总 HbO 功能图像。从图 7(a)可以看出,该系统采用平板压缩扫描检测方式。利用该系统对来自 125 位患者的 189 例乳腺病灶进行了良恶性肿瘤甄别,实验结果表明,采用 DBT/NIRST 双模态乳腺成像可以进一步区分良恶性病变,并有可能减少由独立的数字乳腺断层摄影产生的不必要的活检。为提高

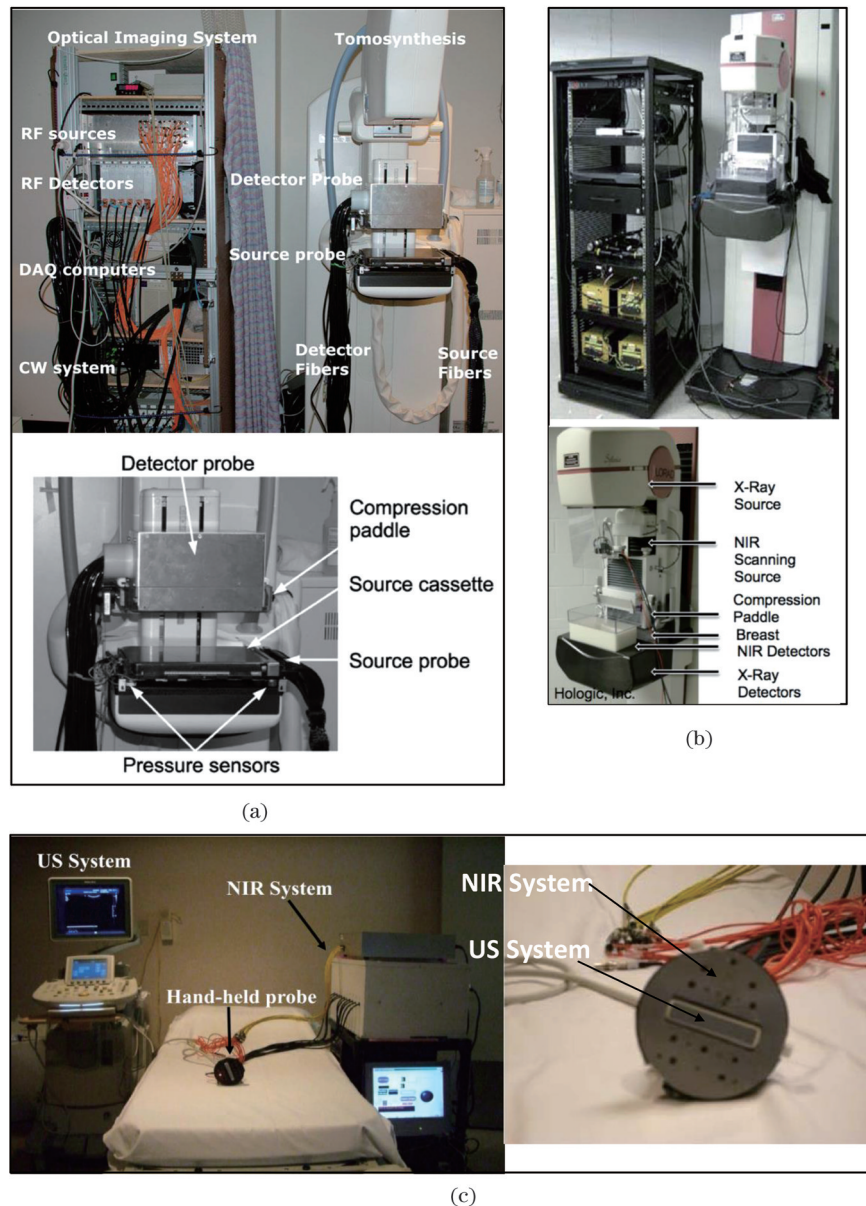


图 7 用于乳腺成像的多模态系统。(a)(b)DBT/NIRST 系统及其接口细节^[56,63-64]; (c)融合超声和 NIRST 的双模态系统及其探头细节^[61-62]

Fig. 7 Multi-modality system for breast imaging. (a)(b)DBT/ NIRST system and interface detail^[56,63-64]; (c) dual-mode system that fuses ultrasound and NIRST and its probe detail^[61-62]

组织表征能力,达特茅斯学院使用更多(8个)的波长搭建了 DBT/NIRST 系统,如图 7(b)所示,其中有 4 个波长超过 830 nm^[63-64]。DBT/NIRST 系统的缺点是不能同时进行 DBT 和 NIRST 检测,且 X 射线具有放射性。

Zhu 等^[59-62]先后研制了多代融合超声和 NIRST 技术的双模态系统,如图 7(c)所示^[61-62]。为进行双模态同步数据采集,将超声换能器放在探头的中心位置,用于获取病灶的形态信息,然后在超声探头的周围放置光源和探测器,可以同时实现超声与 NIRST 检测^[62]。其中,NIRST 在 FD 测量模式下工作,涵盖了 4 个波长(波长分别为 730、785、808、830 nm),可以实现对血氧血红蛋白和脱氧血红蛋白的检测,目前已应用于对乳腺癌的诊断^[60, 62]和新辅助化疗的疗效预测^[65-66],并开展了大量的临床试验。

由于 MRI 在乳腺病灶检测中的表现优异,融合 MRI 和 NIRST 的双模态成像日益受到研究者的关注^[67-75]。自 Ntziachristos 等^[74]搭建了第一台 MRI/NIRST 系统后,研究者们先后研制了多代 MRI/NIRST 系统,并应用于诊断乳腺癌和监测新辅助化疗疗效。图 8(a)为 Paulsen 课题组研制的 MRI/NIRST 系统^[68]。该系统主要包括两部分: MRI 系统和 NIRST 系统。其中, MRI 系统为商用系统,未作任何改变,包括乳腺检测线圈。NIRST 系统在 FD-CW 测量模式下工作,其中 6 个波段在 FD 测量模式下工作, 3 个波段在 CW 模式下工作,并分别采用 PMT 和 PD 进行光信号采集。MRI 检查室是强磁场环境,因此将 NIRST 系统放置在 MRI 检测室外。为实现 MRI 和 NIRST 的有机融合,使用长达 12 m 的光纤束进行光信号的传递和采集。因此,用于连接光纤与患者的 NIRST 接口是必不可少的。由于乳腺 MRI 检测时必须使用乳腺检测线圈,为同时进行 MRI 和 NIRST 采集, NIRST 接口和乳腺检测线圈必须配合使用。NIRST 接口设计不当不仅会导致光纤接触不良,引起患者不适,而且会使乳腺组织覆盖受限,最终影响 NIRST 的成像质量。若使用乳腺核磁线圈,则会导致 MRI 成像腔空间非常有限。

目前常用的 NIRST 接口主要包括:圆形接口^[69]、平行板接口^[76]和三角形接口^[68],分别如图 8(b)~(d)所示。由于圆形接口仅能从光纤处的单一成像平面进行数据采集,因此如果缺少病灶的位置信息或存在多个病灶时,很难准确确定影像平面^[69]。而且圆形接口放置不准确会影响 NIRST 重建的图像质量。使用圆形接口还有很大可能会导致病灶被光纤束挤出影像平面,导致 NIRST 重建的结果不准确。由于平行板接口很难覆盖胸壁,因此不适用于小的或致密的乳房^[76]。对于三角形接口,它无法全面覆盖所有尺寸的乳房^[68]。

需要注意的是,上述三种 NIRST 接口都使用 PMT 采集数据,因此系统的成本比较高。另外,上述

接口都采用较长的光纤束传递光信号,不仅使得系统笨重,而且增加了操作的复杂度。图 8(e)为一个可用于便携式数据采集的条带接口^[77]。该条带接口采用柔性电路进行设计,且柔性电路一面附有光电探测器,另一面附有光纤。使用多条条带接口将乳腺完全包围,得到的初步实验结果表明了该接口的有效性^[77]。

4.2 多模态融合方法

为融合其他成像模态,最常用的方法是将结构图像分割为不同的区域,并基于“硬先验”方法实现 NIRST 图像重建^[74]。该方法需要假设每个分割区域内的光学特性参数是相同的,导致重建的 NIRST 图像不能反映乳腺肿瘤的异质性^[74]。Mastanduno 等^[68]利用“硬先验”方法融合 MRI 和 NIRST 系统,开展了 30 例乳腺癌患者的诊断实验,并用组织光学指数 (TOI) 作为光学指标,系统的灵敏度和特异性分别达到了 90% 和 100%。将 MRI 诊断结果与 TOI 相结合,系统的灵敏度则提高到了 95%。“软先验”是另一种实现 MRI 和 NIRST 融合的方法^[75]。与“硬先验”不同,“软先验”允许每个分割区域内的光学特性参数不同,因此重建的 NIRST 图像可以反映乳腺肿瘤的异质性。但这两种“先验”方法的缺点是需要对乳腺结构图像进行肿瘤分割。Fang 等^[56]利用“软先验”方法融合 DBT 和 NIRST 系统开展了 125 位乳腺癌患者的 189 例病变诊断实验,采用总血红蛋白浓度作为光学指标,可以明显区分良恶性肿瘤。图 9(a)为不同融合方法间的比较^[75],包括“无先验”、“软先验”和“硬先验”。从图 9(a)可以看出,“无先验”方法会导致重建的吸收系数图像过于平滑,且不能重建散射系数图像。当采用“软先验”和“硬先验”两种方法融合结构图像进行 NIRST 图像重建时,两种方法都可以准确地重建吸收系数图像,但“硬先验”不能重建散射系数图像。上述结果表明,图像融合方法对重建的 NIRST 图像有着重要的影响,且会影响乳腺癌诊断效果。

为避免对乳腺结构进行图像分割,Zhang 等^[78]提出了一种基于直接正则化影像方法融合 MRI 图像进行 NIRST 重建的方法。该方法的优点是不需要分割 MRI 图像就可以实现 MRI 和 NIRST 系统的融合,实验结果表明该方法可以取得较好的乳腺肿瘤良恶性诊断精度^[67, 79-80]。Feng 等^[81]还进一步优化了基于直接正则化影像的融合方法,设计并评估了权重函数对 NIRST 重建图像的影响。基于直接正则化影像的 MRI/NIRST 系统也可以反映肿瘤的异质性,这为实现乳腺肿瘤的精确诊断提供了新思路。虽然基于直接正则化影像的方法在 NIRST 重建图像时避免了分割乳腺 MRI 图像,但是在进行乳腺肿瘤良恶性诊断时仍需要确定感兴趣区 (ROI),如肿瘤位置。

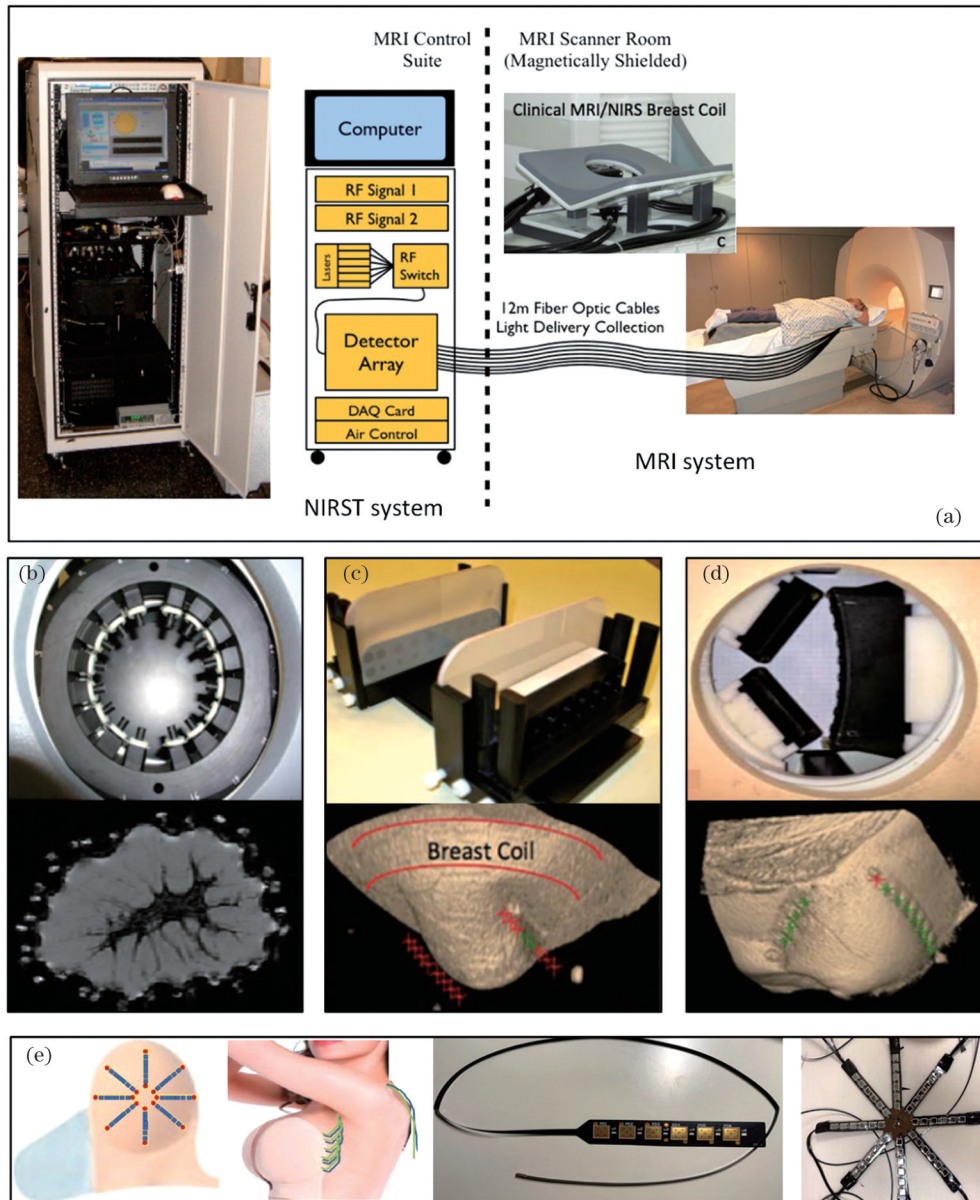


图 8 代表性的 MRI/NIRST 系统及常用的接口。(a) 9 个波长的 MRI/NIRST 系统^[68]; (b) 圆形接口^[69]; (c) 平行板接口^[76]; (d) 三角形接口^[68]; (e) 条带接口^[77]

Fig. 8 Representative MRI/NIRST system and commonly used interface. (a) MRI/NIRST system with 9 wavelengths^[68]; (b) circular interface^[69]; (c) parallel board interface^[76]; (d) triangular interface^[68]; (e) strip interface^[77]

需要注意的是,目前的图像融合方法需要对光在生物组织中的传输规律进行数学建模。光源-探测器的不匹配等因素都会对重建结果产生影响。为解决该问题,Feng 等^[82]提出了基于深度学习的 MRI/NIRST 重建算法,并通过真实的恶性肿瘤和良性肿瘤患者病例验证了其有效性,如图 9(b)所示。

5 NIRST 在乳腺成像中的应用

NIRST 技术通过区分生物组织内部的光学特性差异来进行成像,可以实现功能性成像。随着 NIRST 技术的不断进步,其在乳腺成像领域中展示出了极大的实际应用潜力。

5.1 乳腺癌检测/良恶性诊断

因为癌变组织具有明显的血管化特征,相对正常组织呈现出较强的光吸收特性,所以可以用来进行乳腺肿瘤检测和良恶性诊断。Choe 等^[49]利用混合 FD-CW 系统对 51 个病灶进行了研究,实验结果表明,利用相对总血红蛋白作为生物标志物可以有效区分良恶性肿瘤,且灵敏度、特异性和 AUC (Area under curve, 接收者操作特征曲线下与坐标轴围成的面积) 分别是 98%、90% 和 0.98。Poplack 等^[83]利用 6 个波长的 FD 系统对 100 例患者进行研究。研究表明,当肿瘤尺寸超过 6 mm 时,FD 系统可以有效甄别良恶性肿瘤,其 AUC 可以达到 0.76。但当肿瘤尺寸小于 6 mm 时,FD 系统的诊断性能变差。

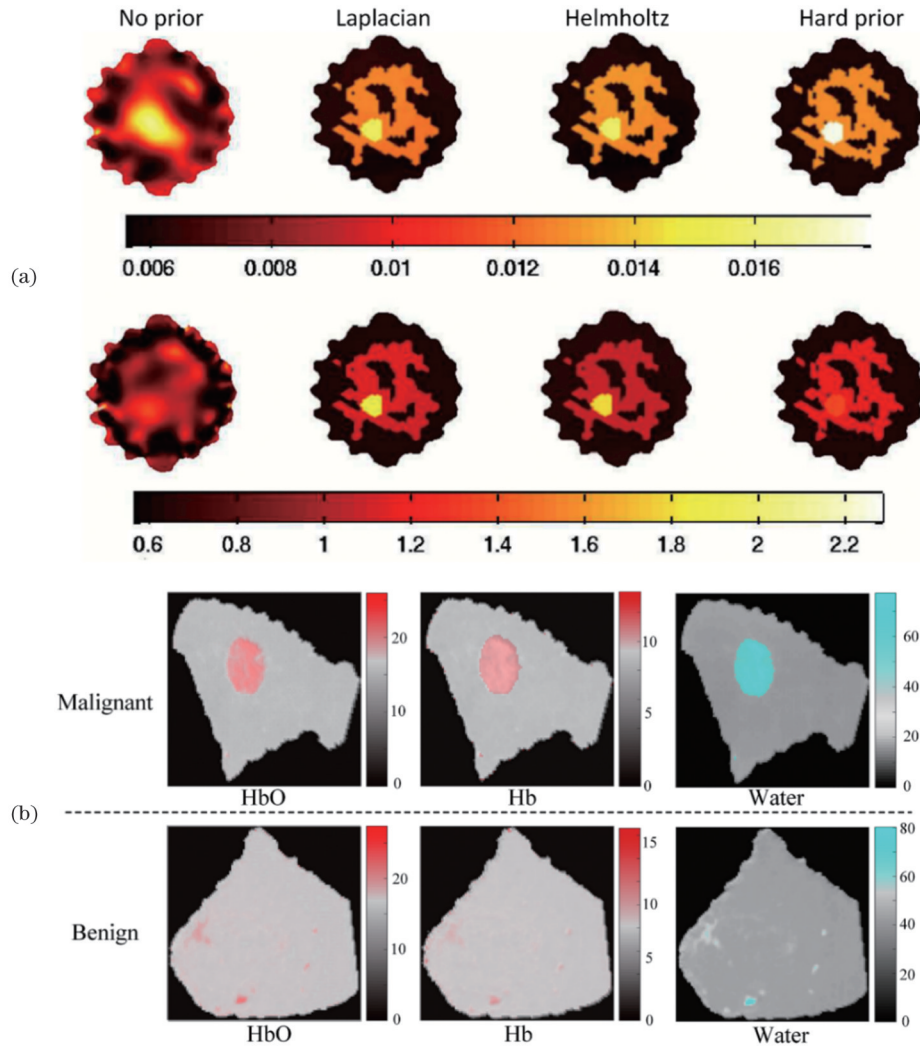


图9 多模态融合方法。(a)不同先验融合方法的比较^[75];(b)基于深度学习方法融合MRI和NIRST系统的实验结果^[82]

Fig. 9 Multimodal fusion method. (a) Comparison of different prior fusion methods^[75]; (b) experimental result of fusion of MRI and NIRST systems based on deep learning method^[82]

图 10(a)~(c)分别为利用 DBT/NIRST^[56]、US/NIRST^[60]和 MRI/NIRST^[67]系统进行乳腺癌诊断的结果。这些研究结果均表明,利用临床影像技术引导 NIRST 系统进行乳腺癌诊断,可以取得较好的乳腺癌诊断结果。将临床影像引导的 NIRST 系统与临床影像的诊断结果联合,可以进一步提高诊断的准确性。用超声和超声引导的 NIRST 系统分别对 288 位病人进行乳腺肿瘤良恶性诊断时,系统的灵敏度分别为 78.0%~81.4%、72.9%,而当两者联合时,系统的灵敏度提高到 96.6%~100.0%^[60]。当用磁共振 T2 加权图像(MRI T2)和 MRI T2 引导的 NIRST 系统分别对 24 位病人进行乳腺肿瘤良恶性诊断时,系统的灵敏度和特异性均为 88%,而当两者联合时,系统的灵敏度和特异性分别提高到 94% 和 100%^[67]。

5.2 乳腺癌新辅助化疗疗效预测

新辅助化疗是一种在实施治疗(如手术或放疗)前的治疗,目的是降期手术、降期保乳和降期保腋窝,有

助于后续的手术、放疗等。然而,并不是所有的患者都适用于新辅助化疗。因此,如果能在早期预测新辅助化疗后肿瘤对相应治疗的反应,并判断新辅助化疗后患者是否达到病理学完全缓解(pCR),将有助于制订后续辅助治疗策略。

Jiang 等^[84]采用 6 个波段的 FD 系统对 7 位患者进行 NAC,且对其疗效监测了至少 5 个疗程。监测结果发现,pCR 患者和病理完全反应(pIR)患者的归一化总血红蛋白变化量(ΔN_{HbT} ,%)存在显著差异,NIRST 系统可以有效预测 pCR 响应。Jiang 等^[85]利用上述系统采集了 19 位病人的监测数据,发现 pCR 患者和 pIR 患者在第一个疗程中的肿瘤 ΔN_{HbT} 存在显著差异,而且进行 NAC 前的肿瘤总血红蛋白浓度也可以用来区分 pCR 患者和 pIR 患者。最近,Jiang 课题组利用 12 个波长的系统,根据 35 位接受 NAC 的病人研究 NIRST 系统能否作为一个可靠的预后因素,并根据早期治疗反应来预测接受 NAC 的癌症患者的残余癌症负担(RCB)分级,其中 RCB 分级范围从 RCB-0 到 RCB-

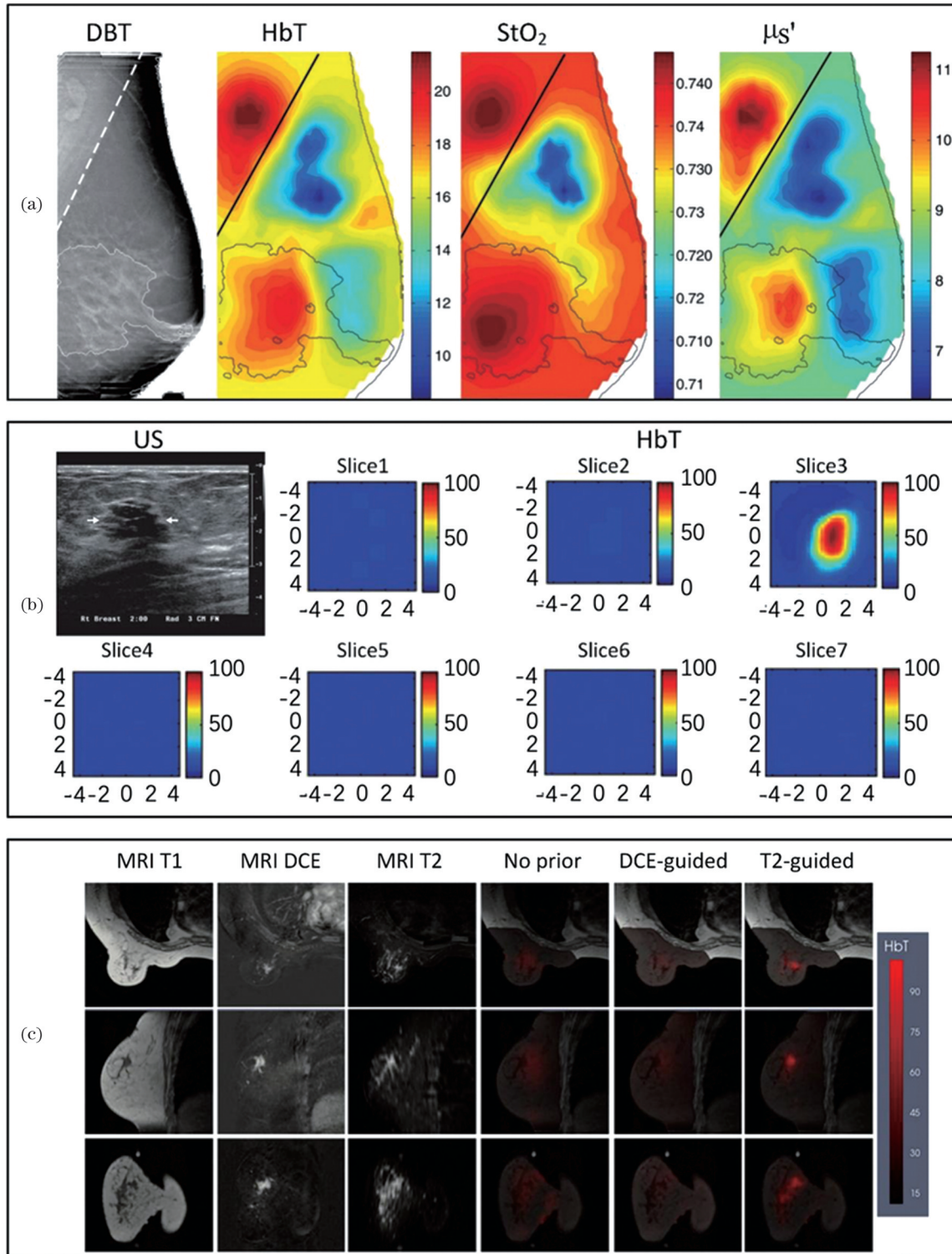


图 10 用多模态 NIRST 系统进行乳腺肿瘤诊断的代表性结果。(a)DBT/NIRST^[56]; (b)US/NIRST^[60]; (c)MRI/NIRST^[67]
 Fig. 10 Representative results of breast tumor diagnosis using multimodality NIRST system. (a) DBT/NIRST^[56]; (b) US/NIRST^[60]; (c) MRI/NIRST^[67]

III, 代表了从浸润性病灶完全缓解到明显病灶残留的不同程度, 实验结果如图 11(a)^[46]所示。与治疗前相比, 第一个 NAC 疗程结束时的 $\Delta\text{HbT}\%$ 在区分 RCB-0 与 RCB-I/II/III 或 RCB-II 与 RCB-0/I/III 方面显示出良好的预后能力(显著性差异 < 0.001)。

图 11(b) 为利用超声引导 4 波段 (740、780、808、

830 nm) NIRST 系统来评估 NAC 的疗效^[66]。Zhu 等^[66]采用 2 台相同设计的超声-NIRST 系统, 在 2 家医院采集了 32 位病人的数据。其结果表明, 进行 NAC 前 Miller-Payne (MP) 4 级和 5 级肿瘤的平均最大总血红蛋白浓度显著高于 MP 1~3 级肿瘤; 在 1~3 个治疗周期结束时, MP 4 级或 5 级肿瘤的总血

红蛋白浓度显著高于 MP 1~3 级肿瘤。初始的肿瘤总血红蛋白含量可以在 NAC 早期预测病理性肿瘤反应。

融合 MRI 的 NIRST 系统也可以用于预测 NAC 响应。图 11 (c) 为利用 MRI/NIRST 系统监测的

NAC 响应。从图 11 (c) 可以看到, 随着 NAC 疗程的增加, 肿瘤数量从进行 NAC 前的 3 个逐渐减少为 1 个, 肿瘤的总血红蛋白浓度也在逐渐降低^[86], 但利用 MRI/NIRST 系统进行新辅助化疗预测的成本较高。

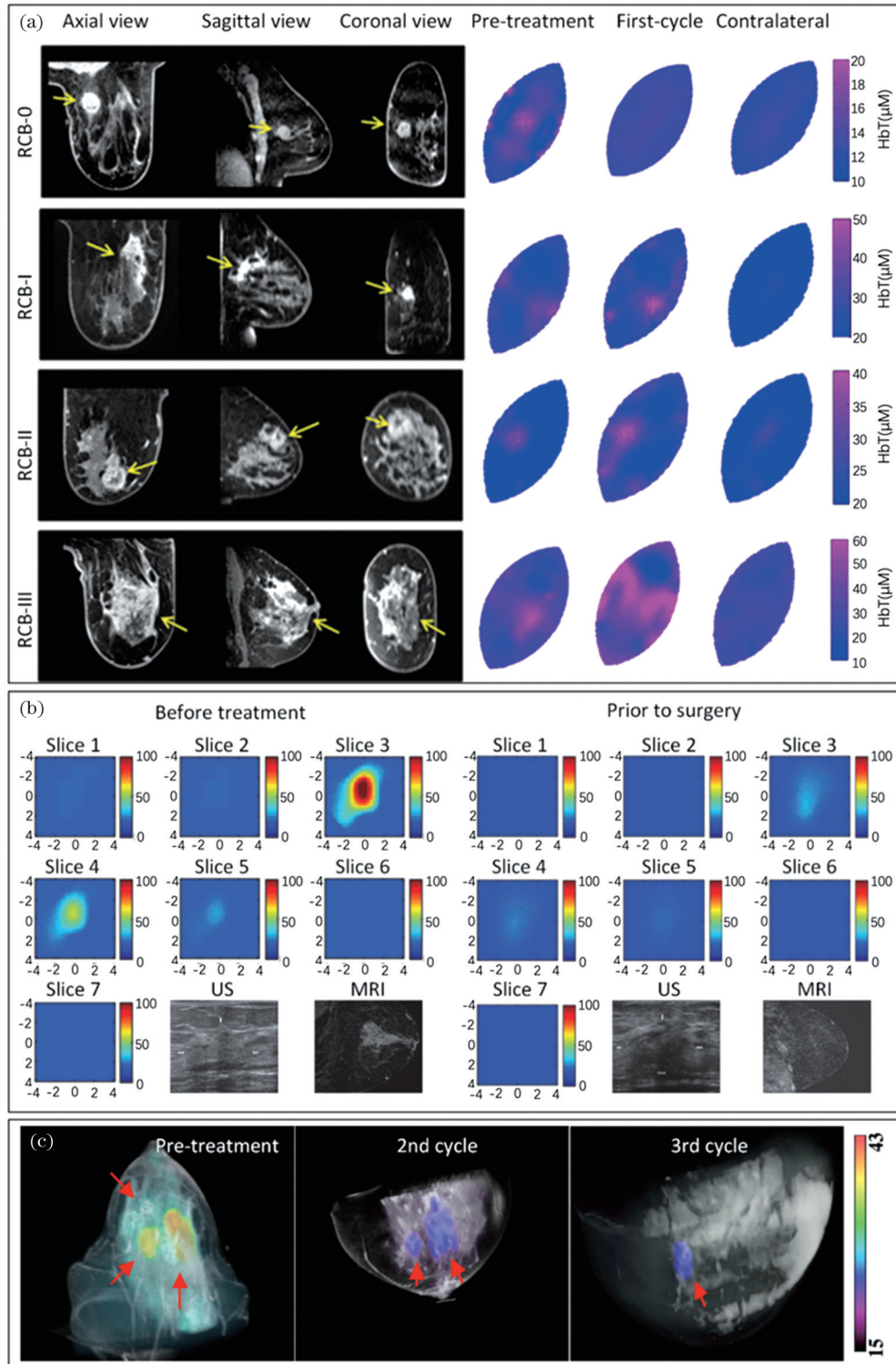


图 11 利用 NIRST 系统进行新辅助化疗疗效监测。(a) 利用 NIRST 系统进行 NAC 预测^[46]; (b) 利用 US/NIRST 系统进行 NAC 预测^[66]; (c) 利用 MRI/NIRST 系统进行 NAC 预测^[86]

Fig. 11 Efficacy monitoring of neoadjuvant chemotherapy utilizing NIRST system. (a) NAC prediction using NIRST system^[46]; (b) NAC prediction using US/NIRST system^[66]; (c) NAC prediction using MRI/NIRST system^[86]

6 总结和展望

由于具有无创、无辐射、设备体积较小且成本低等优点, NIRST 技术已逐渐成为乳腺成像的一项前沿技术, 在乳腺肿瘤良恶性诊断以及新辅助化疗疗效预测等方面都展示出了巨大的潜力, 而成像系统的优劣则决定了该技术在临床中的应用前景。

NIRST 系统主要包括光源、探测器和接口三部分。其中, 光源和探测器的选择取决于测量模式的选择。探测方式和光源不同, 则系统所需要的探测器也不同, 进而导致系统复杂度、性能及成本存在较大差异, 且各有优缺点。从已有的研究来看, 由于 TD 测量模式对硬件设备要求高和系统成本高, 所以研究者们较少采用 TD 测量模式。相比单一的 FD 或 CW 测量模式, 混合 FD-CW 测量模式的系统成本虽然有所增加, 但可以取得更好的图像重建结果。

尽管 NIRST 技术已在乳腺成像中应用、研究了许多年, 但至今尚未被广泛应用于临床试验, 其中的一个重要原因是光在乳腺组织中的多次散射导致 NIRST 空间分辨率低(通常小于 5 mm), 使得单一的 NIRST 技术难以对小肿瘤进行检测和诊断。由于目前的系统多通过光纤探头与乳腺接触进行成像, 因此增加光纤探头的数量在原则上可以提高 NIRST 技术的空间分辨率。然而, 由于探测区域小, 特别是融合 MRI 时其成像腔空间小, 且光纤探头有一定的大小, 因此 NIRST 系统能使用的光纤探头个数有限。另外, NIRST 技术成像的干扰因素较多, 如肿块在乳房边缘部位、紧贴胸壁、肿块较小或乳房过小均使光纤探头无法深入块影部位, 同时光源能量比较低(通常 < 50 mW), 故采集到的光学信号的灵敏度低, 难以应用于临床乳腺检测与诊断。需要注意的是, 单一的 NIRST 系统不能获得乳腺的轮廓形状, 故只能假设乳腺轮廓为规则形状, 这也在一定程度上影响其临床应用。还有一个影响 NIRST 临床应用的因素是目前的 NIRST 系统相对沉重、成本较高, 不便于推广。

如何提高空间分辨率成为研究 NIRST 系统的重点和难点。为解决该问题, 研究者开展了多方面的尝试: 1) 多波段成像。研究表明, 增加波段数量可以提高肿瘤量化表征能力和空间分辨率^[87-88], 特别是使用波段 > 900 nm 的光源, 可以有效降低水和脂类带来的干扰。然而, 增加波段数量不仅增加了系统成本, 也延长了数据采集时间。因此, 如何优化波段选择以及组合的效果是将来 NIRST 系统的重要研究方向之一。2) 可便携、全覆盖光学接口。光学接口对 NIRST 系统的空间分辨率有至关重要的影响。虽然应用圆形/平行板/三角形等形状的接口在乳腺成像中取得了良好的检测或诊断结果, 但在较小或致密的乳房诊断中容易漏诊或误诊。全覆盖光学接口可以从不同影像平面中获得更多的探测数据, 有助于提高成像空间分辨

率。另外, 便携式接口可以降低 NIRST 系统成像操作的复杂度, 有助于其临床应用的推广。3) 融合临床影像技术进行多模态成像。最近的临床试验结果表明, NIRST 系统在乳腺肿瘤良恶性诊断和新辅助化疗疗效监测等方面取得了很好的结果。目前达成的共识是, 尽管单一的 NIRST 系统目前尚无法替代常规的乳腺影像技术, 但可以作为临床影像技术的有效补充。由于乳腺 X 射线具有辐射性, 且对致密型乳腺的特异度不高, 因此不建议将其与 NIRST 技术结合后应用于年龄小于 40 岁的女性。考虑到超声的无创无辐射和 MRI 的高空间分辨率, 融合超声和 MRI 的多模态 NIRST 系统是将来的研究热点。4) 结合深度学习的图像重建技术。利用 NIRST 系统采集多波段光学信号以产生生色团图像, 这一过程的图像重建算法必不可少。对于同一数据, 不同的图像重建算法会产生不同的生色团图像, 且空间分辨率也不同。传统的 NIRST 图像重建方法多采用正则化方法, 其空间分辨率非常有限^[55]。近年来, 越来越多的研究人员优化了基于深度学习的图像重建方法^[89-90], 来提高 NIRST 技术量化的精度和空间分辨率。但目前基于深度学习的图像重建方法泛用性较差, 难以将仿真训练的深度学习模型应用于临床试验。Feng 等^[82]利用深度学习实现了 MRI 和 NIRST 两种模态的有机融合, 证明了深度学习有望实现快速 MRI 引导的 NIRST 的乳腺成像。然而, 目前基于深度学习的图像重建方法尚未开展较大规模的临床试验, 其有效性需要进一步验证。

参 考 文 献

- [1] International Agency for Research on Cancer. World cancer day: breast cancer overtakes lung cancer in terms of number of new cancer cases worldwide. IARC showcases key research projects to address breast cancer[R]. Lyon: IARC, 2021: 2.
- [2] International Agency for Research on Cancer. Cancer today: data fact sheets-China[EB/OL]. (2021-03) [2023-11-06]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/160-china-fact-sheets.pdf>.
- [3] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
Zheng R S, Sun K X, Zhang S W, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. Chinese Journal of Oncology, 2019, 41(1): 19-28.
- [4] Yun B L, Kim S M, Jang M, et al. Does adding diffuse optical tomography to sonography improve differentiation between benign and malignant breast lesions? Observer performance study[J]. Journal of Ultrasound in Medicine, 2015, 34(5): 749-757.
- [5] Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment[J]. The Lancet, 2011, 378(9805): 1804-1811.
- [6] Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography[J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2007, 57(2): 75-89.
- [7] Lord S J, Lei W, Craft P, et al. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer[J]. European Journal of Cancer, 2007, 43(13): 1905-1917.

- [8] Kuhl C K, Schrading S, Leutner C C, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23(33): 8469-8476.
- [9] Fass L. Imaging and cancer: a review[J]. *Molecular Oncology*, 2008, 2(2): 115-152.
- [10] Devolli-Disha A K E, Manxhuka-Kërliu S, Ymeri H, et al. Comparative accuracy of mammography and ultrasound in women with breast symptoms according to age and breast density[J]. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 2009, 9(2): 131-136.
- [11] Tagliafico A S, Calabrese M, Mariscotti G, et al. Adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: interim report of a prospective comparative trial[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(16): 1882-1888.
- [12] Gallego-Ortiz C, Martel A L. Improving the accuracy of computer-aided diagnosis for breast MR imaging by differentiating between mass and nonmass lesions[J]. *Radiology*, 2016, 278(3): 679-688.
- [13] Holbrook A I, Newell M S. Magnetic resonance imaging of the breast[J]. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2016, 59(2): 394-402.
- [14] Sardanelli F, Giuseppetti G M, Panizza P, et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard[J]. *American Journal of Roentgenology*, 2004, 183(4): 1149-1157.
- [15] Pinker K, Baltzer P, Bogner W, et al. Multiparametric MR imaging with high-resolution dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging at 7 T improves the assessment of breast tumors: a feasibility study[J]. *Radiology*, 2015, 276(2): 360-370.
- [16] 刘勇. 乳腺钼靶 X 线摄影在乳腺疾病患者诊断中的作用分析[J]. *中国健康医学*, 2016, 28(18): 40-42.
- Liu Y. Analysis of the role of mammography in clinical diagnosis of breast diseases[J]. *Medical Journal of Chinese People's Health*, 2016, 28(18): 40-42.
- [17] 兰勇军, 毕力克孜, 陈琼. 钼靶 X 线片与 MRI 在诊断乳腺疾病上的对比观察[J]. *中国卫生标准管理*, 2015, 6(20): 171-172.
- Lan Y J, Bi L K Z, Chen Q. Molybdenum target X ray film and MRI in the diagnosis of breast diseases[J]. *China Health Standard Management*, 2015, 6(20): 171-172.
- [18] 朱晓彤. 钼靶 X 线、彩色多普勒超声、超声弹性成像应用于乳腺病变诊断中的临床价值比较[J]. *卫生职业教育*, 2017, 35(6): 135-137.
- Zhu X T. Comparison of clinical value of X-ray mammography, color Doppler ultrasound and ultrasound elastography in the diagnosis of breast lesions[J]. *Health Vocational Education*, 2017, 35(6): 135-137.
- [19] 王娜. 超声弹性成像与彩色多普勒超声在乳腺占位性病鉴别诊断中的应用价值[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(3): 642-643.
- Wang N. The application value of ultrasound elastography and color Doppler ultrasound in the differential diagnosis of breast space occupying lesions[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2016, 31(3): 642-643.
- [20] 赵欣, 苏丹柯, 王琛, 等. 乳腺 MRI 征象的权重对肿块型乳腺病变诊断价值研究[J]. *实用放射学杂志*, 2016, 32(9): 1367-1370, 1397.
- Zhao X, Su D K, Wang C, et al. The value of the weight of MRI sign on the diagnosis of breast lump lesions[J]. *Journal of Practical Radiology*, 2016, 32(9): 1367-1370, 1397.
- [21] 徐顺武, 何佳佳, 席刚琴, 等. 多光子显微技术在乳腺肿瘤微环境预后预测研究中的应用进展[J]. *激光与光电子学进展*, 2022, 59(6): 0617013.
- Xu S W, He J J, Xi G Q, et al. Application progress of multiphoton microscopy in prognostic prediction of breast tumor microenvironments[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2022, 59(6): 0617013.
- [22] 严剑锋, 李嘉源, 张幸, 等. 基于激光诱导自体荧光光谱的乳腺肿瘤特异性甄别[J]. *中国激光*, 2023, 50(21): 2107201.
- Yan J F, Li J Y, Zhang X, et al. Specific identification of breast tumors based on laser-induced autofluorescence spectroscopy[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2023, 50(21): 2107201.
- [23] Fantini S, Sassaroli A. Near-infrared optical mammography for breast cancer detection with intrinsic contrast[J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2012, 40(2): 398-407.
- [24] Ansari M A, Erfanzadeh M, Hosseini Z, et al. Diffuse optical tomography: image reconstruction and verification[J]. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 2014, 5(1): 13-18.
- [25] Ntziachristos V, Chance B. Accuracy limits in the determination of absolute optical properties using time-resolved NIR spectroscopy[J]. *Medical Physics*, 2001, 28(6): 1115-1124.
- [26] Pogue B W, Testorf M, McBride T, et al. Instrumentation and design of a frequency-domain diffuse optical tomography imager for breast cancer detection[J]. *Optics Express*, 1997, 1(13): 391-403.
- [27] Jiang H B, Xu Y, Ifimia N. Experimental three-dimensional optical image reconstruction of heterogeneous turbid media from continuous-wave data[J]. *Optics Express*, 2000, 7(5): 204-209.
- [28] Dehghani H, Eames M E, Yalavarthy P K, et al. Near infrared optical tomography using NIRFAST: algorithm for numerical model and image reconstruction[J]. *Communications in Numerical Methods in Engineering*, 2008, 25(6): 711-732.
- [29] Yalavarthy P K, Pogue B W, Dehghani H, et al. Weight-matrix structured regularization provides optimal generalized least-squares estimate in diffuse optical tomography[J]. *Medical Physics*, 2007, 34(6): 2085-2098.
- [30] Durduran T, Choe R, Baker W B, et al. Diffuse optics for tissue monitoring and tomography[J]. *Reports on Progress in Physics*, 2010, 73(7): 076701.
- [31] Flexman M L, Khalil M A, Al Abdi R, et al. Digital optical tomography system for dynamic breast imaging[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16(7): 076014.
- [32] Colak S B, van der Mark M B, Hooft G W T, et al. Clinical optical tomography and NIR spectroscopy for breast cancer detection[J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 1999, 5(4): 1143-1158.
- [33] van de Ven S M W Y, Elias S G, Wiethoff A J, et al. Diffuse optical tomography of the breast: preliminary findings of a new prototype and comparison with magnetic resonance imaging[J]. *European Radiology*, 2009, 19(5): 1108-1113.
- [34] DOBI Medical International[EB/OL]. [2023-11-09]. <http://www.dobiglobal.com/>.
- [35] McBride T O, Pogue B W, Jiang S D, et al. A parallel-detection frequency-domain near-infrared tomography system for hemoglobin imaging of the breast *in vivo*[J]. *Review of Scientific Instruments*, 2001, 72(3): 1817-1824.
- [36] Ban H Y, Schweiger M, Kavuri V C, et al. Heterodyne frequency-domain multispectral diffuse optical tomography of breast cancer in the parallel-plane transmission geometry[J]. *Medical Physics*, 2016, 43(7): 4383-4395.
- [37] Perkins G A, Eggebrecht A T, Dehghani H. Quantitative evaluation of frequency domain measurements in high density diffuse optical tomography[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2021, 26(5): 056001.
- [38] Kazanci H O, Oral O. Improving image quality in diffuse optical tomography[J]. *Optical and Quantum Electronics*, 2022, 54(10): 655.
- [39] Taroni P, Torricelli A, Spinelli L, et al. Time-resolved optical mammography between 637 and 985 nm: clinical study on the detection and identification of breast lesions[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2005, 50(11): 2469-2488.
- [40] Gao F, Li J, Zhang L M, et al. Simultaneous fluorescence yield and lifetime tomography from time-resolved transmittances of small-animal-sized phantom[J]. *Applied Optics*, 2010, 49(16): 3163-3172.
- [41] Enfield L C, Gibson A P, Everdell N, et al. Three-dimensional time-resolved optical mammography of the uncompressed breast.

- Applied Optics, 2007, 46(17): 3628-3638.
- [42] Valim N, Brock J, Leeser M, et al. The effect of temporal impulse response on experimental reduction of photon scatter in time-resolved diffuse optical tomography[J]. Physics in Medicine and Biology, 2013, 58(2): 335-349.
- [43] Mozumder M, Leskinen J, Tarvainen T. Utilising nanosecond sources in diffuse optical tomography[J]. Measurement Science and Technology, 2023, 34(2): 025901.
- [44] Wang J, Jiang S D, Li Z Z, et al. *In vivo* quantitative imaging of normal and cancerous breast tissue using broadband diffuse optical tomography[J]. Medical Physics, 2010, 37(7): 3715-3724.
- [45] Wang J, Pogue B W, Jiang S D, et al. Near-infrared tomography of breast cancer hemoglobin, water, lipid, and scattering using combined frequency domain and cw measurement[J]. Optics Letters, 2010, 35(1): 82-84.
- [46] Cao X, Muller K E, Chamberlin M D, et al. Near-infrared spectral tomography for predicting residual cancer burden during early-stage neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. Clinical Cancer Research, 2023, 29(23): 4822-4829.
- [47] Zhao Y, Burger W R, Zhou M W, et al. Collagen quantification in breast tissue using a 12-wavelength near infrared spectral tomography (NIRST) system[J]. Biomedical Optics Express, 2017, 8(9): 4217-4229.
- [48] Culver J P, Choe R, Holboke M J, et al. Three-dimensional diffuse optical tomography in the parallel plane transmission geometry: evaluation of a hybrid frequency domain/continuous wave clinical system for breast imaging[J]. Medical Physics, 2003, 30(2): 235-247.
- [49] Choe R, Konecky S D, Corlu A, et al. Differentiation of benign and malignant breast tumors by *in-vivo* three-dimensional parallel-plate diffuse optical tomography[J]. Journal of Biomedical Optics, 2009, 14(2): 024020.
- [50] Choe R, Durduran T. Diffuse optical monitoring of the neoadjuvant breast cancer therapy[J]. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2012, 18(4): 1367-1386.
- [51] Choe R, Corlu A, Lee K, et al. Diffuse optical tomography of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: a case study with comparison to MRI[J]. Medical Physics, 2005, 32(4): 1128-1139.
- [52] Busch D R, Choe R, Rosen M A, et al. Optical malignancy parameters for monitoring progression of breast cancer neoadjuvant chemotherapy[J]. Biomedical Optics Express, 2013, 4(1): 105-121.
- [53] Cochran J M, Busch D R, Lin L, et al. Hybrid time-domain and continuous-wave diffuse optical tomography instrument with concurrent, clinical magnetic resonance imaging for breast cancer imaging[J]. Journal of Biomedical Optics, 2019, 24(5): 051409.
- [54] Tromberg B J, Pogue B W, Paulsen K D, et al. Assessing the future of diffuse optical imaging technologies for breast cancer management[J]. Medical Physics, 2008, 35(6): 2443-2451.
- [55] Dehghani H, Pogue B W, Jiang S D, et al. Three-dimensional optical tomography: resolution in small-object imaging[J]. Applied Optics, 2003, 42(16): 3117-3128.
- [56] Fang Q Q, Selb J, Carp S A, et al. Combined optical and X-ray tomosynthesis breast imaging[J]. Radiology, 2011, 258(1): 89-97.
- [57] Fang Q Q, Moore R H, Kopans D B, et al. Compositional-prior-guided image reconstruction algorithm for multi-modality imaging [J]. Biomedical Optics Express, 2010, 1(1): 223-235.
- [58] Fang Q Q, Carp S A, Selb J, et al. Combined optical imaging and mammography of the healthy breast: optical contrast derived from breast structure and compression[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2009, 28(1): 30-42.
- [59] Zhu Q, Huang M M, Chen N G, et al. Ultrasound-guided optical tomographic imaging of malignant and benign breast lesions: initial clinical results of 19 cases[J]. Neoplasia, 2003, 5(5): 379-388.
- [60] Zhu Q, Ricci A, Jr, Hegde P, et al. Assessment of functional differences in malignant and benign breast lesions and improvement of diagnostic accuracy by using US-guided diffuse optical tomography in conjunction with conventional US[J]. Radiology, 2016, 280(2): 387-397.
- [61] Zhu Q, Cronin E B, Currier A A, et al. Benign versus malignant breast masses: optical differentiation with US-guided optical imaging reconstruction[J]. Radiology, 2005, 237(1): 57-66.
- [62] Zhu Q, Hegde P U, Ricci A, Jr, et al. Early-stage invasive breast cancers: potential role of optical tomography with US localization in assisting diagnosis[J]. Radiology, 2010, 256(2): 367-378.
- [63] Michaelsen K, Krishnaswamy V, Pogue B W, et al. Characterization of materials for optimal near-infrared and X-ray imaging of the breast[J]. Biomedical Optics Express, 2012, 3(9): 2078-2086.
- [64] Michaelsen K, Krishnaswamy V, Pogue B W, et al. Near-infrared spectral tomography integrated with digital breast tomosynthesis: effects of tissue scattering on optical data acquisition design[J]. Medical Physics, 2012, 39(7): 4579-4587.
- [65] Xu C, Vavadi H, Merkulov A, et al. Ultrasound-guided diffuse optical tomography for predicting and monitoring neoadjuvant chemotherapy of breast cancers: recent progress[J]. Ultrasonic Imaging, 2016, 38(1): 5-18.
- [66] Zhu Q, DeFusco P A, Ricci A, Jr, et al. Breast cancer: assessing response to neoadjuvant chemotherapy by using US-guided near-infrared tomography[J]. Radiology, 2013, 266(2): 433-442.
- [67] Feng J C, Xu J Q, Jiang S D, et al. Addition of T2-guided optical tomography improves noncontrast breast magnetic resonance imaging diagnosis[J]. Breast Cancer Research, 2017, 19(1): 117.
- [68] Mastanduno M A, Xu J Q, El-Ghoussein F, et al. MR-guided near-infrared spectral tomography increases diagnostic performance of breast MRI[J]. Clinical Cancer Research, 2015, 21(17): 3906-3912.
- [69] Brooksby B, Jiang S D, Dehghani H, et al. Magnetic resonance-guided near-infrared tomography of the breast[J]. Review of Scientific Instruments, 2004, 75(12): 5262-5270.
- [70] Ntziachristos V, Yodh A G, Schnall M, et al. Concurrent MRI and diffuse optical tomography of breast after indocyanine green enhancement[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2000, 97(6): 2767-2772.
- [71] Carpenter C M, Srinivasan S, Pogue B W, et al. Methodology development for three-dimensional MR-guided near infrared spectroscopy of breast tumors[J]. Optics Express, 2008, 16(22): 17903-17914.
- [72] Carpenter C M, Pogue B W, Jiang S D, et al. MR water quantitative priors improves the accuracy of optical breast imaging [J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2011, 30(1): 159-168.
- [73] Brooksby B, Jiang S D, Dehghani H, et al. Combining near-infrared tomography and magnetic resonance imaging to study *in vivo* breast tissue: implementation of a Laplacian-type regularization to incorporate magnetic resonance structure[J]. Journal of Biomedical Optics, 2005, 10(5): 051504.
- [74] Ntziachristos V, Yodh A G, Schnall M D, et al. MRI-guided diffuse optical spectroscopy of malignant and benign breast lesions [J]. Neoplasia, 2002, 4(4): 347-354.
- [75] Yalavarthy P K, Pogue B W, Dehghani H, et al. Structural information within regularization matrices improves near infrared diffuse optical tomography[J]. Optics Express, 2007, 15(13): 8043-8058.
- [76] Davis S C, Pogue B W, Springett R, et al. Magnetic resonance-coupled fluorescence tomography scanner for molecular imaging of tissue[J]. The Review of Scientific Instruments, 2008, 79(6): 064302.
- [77] Jiang S D, Cao X, Zhou M W, et al. MRI-guide near infrared spectroscopic tomographic imaging system with wearable optical breast interface for breast imaging[J]. Proceedings of SPIE, 2021, 11639: 116391J.
- [78] Zhang L M, Zhao Y, Jiang S D, et al. Direct regularization from co-registered anatomical images for MRI-guided near-infrared spectral tomographic image reconstruction[J]. Biomedical Optics Express, 2015, 6(9): 3618-3630.
- [79] Feng J C, Jiang S D, Xu J Q, et al. Multiobjective guided priors

- improve the accuracy of near-infrared spectral tomography for breast imaging[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2016, 21(9): 090506.
- [80] Zhang L M, Jiang S D, Zhao Y, et al. Direct regularization from co-registered contrast MRI improves image quality of MRI-guided near-infrared spectral tomography of breast lesions[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2018, 37(5): 1247-1252.
- [81] Feng J C, Jiang S D, Pogue B W, et al. Impact of weighting function on reconstructed breast images using direct regularization imaging method for near-infrared spectral tomography[J]. *Biomedical Optics Express*, 2018, 9(7): 3266-3283.
- [82] Feng J C, Zhang W L, Li Z, et al. Deep-learning based image reconstruction for MRI-guided near-infrared spectral tomography [J]. *Optica*, 2022, 9(3): 264-267.
- [83] Poplack S P, Tosteson T D, Wells W A, et al. Electromagnetic breast imaging: results of a pilot study in women with abnormal mammograms[J]. *Radiology*, 2007, 243(2): 350-359.
- [84] Jiang S D, Pogue B W, Carpenter C M, et al. Evaluation of breast tumor response to neoadjuvant chemotherapy with tomographic diffuse optical spectroscopy: case studies of tumor region-of-interest changes[J]. *Radiology*, 2009, 252(2): 551-560.
- [85] Jiang S D, Pogue B W, Kaufman P A, et al. Predicting breast tumor response to neoadjuvant chemotherapy with diffuse optical spectroscopic tomography prior to treatment[J]. *Clinical Cancer Research*, 2014, 20(23): 6006-6015.
- [86] Carpenter C M. Optical spectroscopy guided by structural and functional MRI for breast cancer imaging[D]. Hanover: Dartmouth College, 2009: 86-90.
- [87] Wang J, Davis S C, Srinivasan S, et al. Spectral tomography with diffuse near-infrared light: inclusion of broadband frequency domain spectral data[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2008, 13(4): 041305.
- [88] Larusson F, Fantini S, Miller E L. Hyperspectral image reconstruction for diffuse optical tomography[J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(4): 946-965.
- [89] Yoo J, Sabir S, Heo D, et al. Deep learning diffuse optical tomography[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2020, 39(4): 877-887.
- [90] Murad N, Pan M C, Hsu Y F. Periodic-net: an end-to-end data driven framework for diffuse optical imaging of breast cancer from noisy boundary data[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2023, 28(2): 026001.

Research Progress in Near Infrared Spectral Tomography for Breast Imaging

Wei Chengpu¹, Feng Jinchao^{1,2}, Li Yaxuan¹, Hu Ting¹, Sun Zhonghua^{1,2}, Jia Kebin^{1,2}, Li Zhe^{1,2*}

¹*Beijing Key Laboratory of Computational Intelligence and Intelligent System, Faculty of Information Technology, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China;*

²*Beijing Laboratory of Advanced Information Networks, Beijing 100876, China*

Abstract

Significance Breast cancer is the most common cancer diagnosed among women worldwide, which accounts for 11.7% of all new cancer diagnoses in 2020. Breast cancer mortality rates decrease significantly when breast tumor is detected early using imaging tools. As an emerging imaging technique, near-infrared spectral tomography (NIRST) has demonstrated potential in breast imaging owing to its nonionizing radiation and high sensitivity and cost-effectiveness. The aim of NIRST is to resolve three-dimensional images of tissue optical properties and chromophore concentrations from acquired multi-wavelength measurements. Therefore, functional information related to biological tissue can be obtained, which is indistinguishable using current clinical breast-imaging modalities. However, NIRST exhibits poor spatial resolution because of light scattering in biological tissues. NIRST system is the key ingredient for producing NIRST images of high spatial resolution.

In recent decades, various techniques have been adopted to improve NIRST system performance, which can facilitate the use of NIRST in breast cancer detection, diagnosis, and treatment. The purpose of this study is to review the current progress on NIRST systems and summarize their advantages and limitations. We also report recent clinical applications of NIRST systems in breast imaging and discuss the challenges and future developments.

Progress This paper presents a review of imaging types (Fig. 2) involved in data acquisition. First, continuous wave (CW) systems, including available commercial instruments, are introduced (Fig. 3). The widely used frequency-domain (FD) and time-domain (TD) systems are summarized (Figs. 4 and 5). The emerging hybrid imaging types and relevant prototype systems are also reviewed (Fig. 6). The integration of conventional breast cancer-imaging systems into NIRST can enhance spatial resolution of NIRST and improve lesion characterization. Therefore, the multimodality imaging systems widely used in breast imaging are also reported (Figs. 7 and 8), particularly in magnetic resonance imaging (MRI)/NIRST interfaces. As incorporating structural information is critical for the accurate clinical diagnosis of breast cancer, the methods including hard prior, soft prior, direct regularization imaging, and the new deep learning methods are discussed (Fig. 9). Their applications in breast cancer diagnosis and prediction response to breast cancer neoadjuvant chemotherapy are also demonstrated (Figs. 10 and 11).

Conclusions and Prospects Near-infrared spectral tomography can provide functional information regarding breast tissue and be used as a supplemental imaging tool for clinical breast cancer-imaging modalities. However, the primary restriction of NIRST is poor spatial resolution. Recent developments in hybrid imaging types and multimodality imaging have facilitated studies on breast cancer management. In addition, deep learning has been applied to NIRST to improve lesion characterization and reduce computational time. The proposed method is expected to assist in breast diagnosis.

Key words imaging systems; bio-optics; near infrared spectral tomography; breast imaging; multimodality