

扫频光学相干层析成像应用于判断 黏液型胃癌边界区域

罗斯特¹, 范应威², 常玮², 安昕^{3,4}, 赵辉⁴, 霍力¹

¹清华大学电子工程系, 北京 100084;

²清华大学生物医学工程系, 北京 100084;

³中国科学院苏州纳米技术与纳米仿生研究所, 江苏 苏州 215123;

⁴佛山市欧谱曼迪科技有限公司, 广东 佛山 528000

摘要 为了在癌症外科手术中提供实时反馈,更精确地切除癌症组织,从而在术中导航领域展现应用潜力,利用光学相干层析成像(OCT)系统对 39 例胃癌患者肿瘤组织成像,并与对应位置的病理切片进行对比。结果表明:有效的 38 个病例的 OCT 图像能清晰地分辨癌症组织与正常组织的差别,其中有 4 例黏液型胃癌,黏液型胃癌的肿瘤分泌的黏液会破坏胃组织的层状结构,导致纹理紊乱,黏膜残缺;黏液对光的背向散射更弱以及与黏膜组织的背向散射对比相差更大使得黏液型胃癌的 OCT 图像成像更清晰,B 型超声扫描(B-scan)的 OCT 图像能够分辨该种类型癌症的边界区域;将 B-scan 的 OCT 图像进行三维(3D)重建后显示整个成像区域的体结构,经过表面展平后提取深度方向上不同层的切面图像,提供了另一维度视角观察胃癌组织的边界区域,与 B-scan 图像交叉验证可以显示优异的区分效果。

关键词 医用光学;黏液型胃癌;扫频光学相干层析成像;癌症边界;手术导航;三维重建

中图分类号 TN247

文献标识码 A

doi: 10.3788/AOS201838.0517001

Boundary Region of Stomach Mucinous Carcinoma with Swept Source Optical Coherence Tomography

Luo Site¹, Fan Yingwei², Chang Wei², An Xin^{3,4}, Zhao Hui⁴, Huo Li¹

¹Department of Electronic Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

²Department of Biomedical Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

³Suzhou Institute of Nano-Tech and Nano-Bionics, Chinese Academy of Sciences, Suzhou, Jiangsu 215123, China;

⁴Foshan Optomedic Technologies Co., Ltd., Foshan, Guangdong 528000, China

Abstract To provide a real-time intraoperative feedback and suggest an applied potential to guide stomach cancer surgery for removal of normal tissue as little as possible, we use an optical coherence tomography (OCT) to image normal tissue and tumor tissue of 39 stomach cancerous patients, and compare OCT images and pathological sections. The results show that OCT images of 38 patients show obvious difference between normal tissue and tumor tissue. For the 4 stomach mucinous carcinomas, the mucus secreted by tumor of stomach mucinous carcinoma destroys the layer structure, texture, and mucosa of stomach tissue. The poorer backscattering of mucus and the greater difference between backscattering of mucosal tissue make the OCT images of stomach mucinous carcinoma clearer. The B-mode ultrasonic scanning (B-scan) OCT images can distinguish the boundary of the cancerous tissue and the normal tissue. A volumetric image can be built with B-scan images by the three-dimensional (3D) reconstruction method. The layered section images in tissue-depth direction are obtained after volumetric surface flattening. These images provide another dimensionality to view stomach cancerous boundary. The cross validation with B-scan images can show excellent distinction.

收稿日期: 2017-11-16; 收到修改稿日期: 2017-12-24

基金项目: 国家自然科学基金(61575107)、清华大学自主创新项目

作者简介: 罗斯特(1987—),男,博士研究生,主要从事生物光子学、医学成像方面的研究。E-mail: lost147258@163.com

导师简介: 霍力(1975—),男,博士,副教授,博士生导师,主要从事生物光子学、生物光学、光通信方面的研究。

E-mail: lhuo@mail.tsinghua.edu.cn(通信联系人)

Key words medical optics; stomach mucinous carcinoma; swept source optical coherence tomography; cancer boundary; surgery guide; three-dimensional reconstruction

OCIS codes 170.3880; 110.3175; 170.4500; 180.1655

1 引 言

光学相干层析成像(OCT)是近 20 年发展起来的一种成像技术。Chinn 等^[1]对 OCT 技术进行了早期研究,建立了 OCT 的理论基础。后续研究^[2-5]使 OCT 技术走向成熟,并开发出了成像更快、分辨率更高的多种形式的 OCT 技术。OCT 技术使用的近红外光对人体无辐射伤害,分辨率为 $1\sim 10\ \mu\text{m}$,成像深度为 $3\sim 5\ \text{mm}$,在某些应用领域具有独特的优势。OCT 在眼底检测、视网膜病变检查中的应用已经非常成熟^[4-5],并大量应用于各级医院。除此之外,OCT 在人体其他组织成像方面也有大量应用,如皮肤^[6-8]、口腔^[9-10]、宫颈^[11]等。血管的 OCT 也是研究热点^[12],将 OCT 与光纤内窥结合的技术发展迅速。OCT 应用于消化道的实验和应用性研究主要集中于食道、直肠、结肠^[13-15],应用于胃组织的研究较少^[16-20]。因为胃处于消化道系统深处,成像系统难以到达,所以研究难度较大。据统计,2015 年中国胃肠癌的发病人数超过 100 万,死亡人数接近 70 万^[21]。目前胃癌的诊断主要是基于计算机断层成像(CT)或核磁共振成像(NMRI)进行初步判断,再通过细胞病理学进行确诊。细胞病理学被认为是癌症确诊的金标准。相对于 CT、NMRI 而言,OCT 的分辨率更高^[22-23]。相对于细胞病理学,OCT 可以在术中实时成像,且能覆盖更大的检测区域。OCT 技术与激光消融的精准诊疗系统相结合可以应用于治疗^[24]。因此,OCT 技术是诊断癌症和辅助治疗的潜在手段。

为了通过类似光学显微镜的俯视面视角观察胃癌组织,并观测不同深度处的切片图像,本文通过局部标准差方法对图像进行分析,并与 B 型超声扫描(B-scan)的 OCT 图像交叉验证,以更好地识别癌症边界。在南方医科大学南方医院普通外科进行离体样本实验,共收集胃癌组织 39 例,通过较大样本数的离体实验验证 OCT 对胃癌组织成像的可行性。将整个扫描区域 B-scan 的 OCT 图像进行三维(3D)重建后显示立体结构,然后将 3D 图像的表面展平,并提取相同深度的图像,以获得深度方向上不同层的切片图像。

2 实 验

扫频 OCT 是傅里叶域 OCT 的一种,可以从干

涉信号中获取样品不同深度处反射的信息,通过对干涉信号光谱进行傅里叶变换等处理,获得样品的层析图像^[1]。干涉光谱的强度为

$$I(k) = P_r + P_s \int_{-\infty}^{\infty} r^2(z) dz + 2\sqrt{P_r P_s} \int_{-\infty}^{\infty} r(z) \times \Gamma(z) \cos[2k(z)z + \phi(z)] dz, \quad (1)$$

式中: P_r 为从参考臂返回的光功率; P_s 为照射到样品上的光功率; $r(z)$ 和 $\phi(z)$ 为样品深度方向上反射系数的幅度和相位; $\Gamma(z)$ 为光源相干函数; $k(z)$ 为随深度变化的波数; z 为样品深度坐标。等式右边第 1 项为从参考臂返回的光,称为直流项;第 2 项为从样品各层返回的光以及这些光的干涉信号,称为自相关项;第 3 项为参考臂的光与样品各层之间的光干涉后的信号,即探测到的有效干涉光谱信号。对干涉光谱数据进行傅里叶变换即可实现从波数空间到深度空间的转换,从而获得样品不同深度处的信息。

搭建扫频 OCT 系统使用 Santec 公司的 HSL-20-100-B 型扫频光源、Thorlabs 公司的 INT-MSI-1300B 型干涉仪、Alarztec 公司的 ATS935 型采集卡、北京世纪桑尼科技有限公司的 S-8170 型振镜和 Thorlabs 公司的 LSM03 型扫描探头。临床实验在南方医科大学南方医院普通外科进行,共收集胃癌患者肿瘤组织 39 例,有效的 38 例组织的 OCT 图像都能显示正常组织和癌症组织的显著差别,实验设备如图 1(a)所示。实验设备放置在外科手术室,方便对新鲜样本进行实验。胃癌手术切除的组织如图 1(b)所示,从中心位向外依次是癌症区域、癌症边界区域、正常组织区域。根据临床医生的经验,一般认为癌症区域外部 3 cm 的范围为癌症边界区域。图 1(b)中红色线框为取样区域,取样应贯穿上述 3 个区域,样本为 $40\ \text{mm} \times 10\ \text{mm}$ 的长条状,保证了样本连续地包含从癌症组织到正常组织的全部特征。OCT 系统分别在癌症组织区域、癌症边界区域和正常组织区域成像,并进行标记。

3 结果与分析

图 2 所示为胃癌患者正常胃组织的 OCT 图像和对应位置的病理切片。由图 2 可知,在两者中都能看到规则的分层结构,纹理清晰。胃组织分为黏膜层和黏膜下层。黏膜层比较薄,而黏膜下层是一种稀疏且反射光能力非常弱的组织,类似于脂

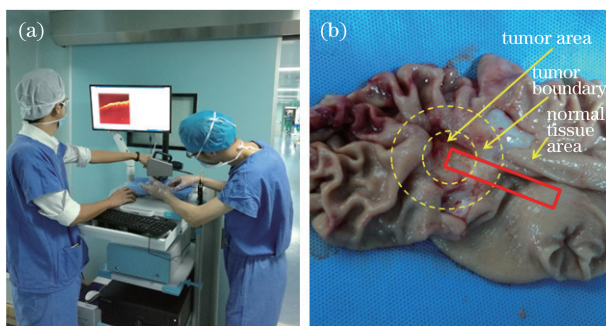


图 1 (a) OCT 设备; (b) 胃癌手术切除的组织
Fig. 1 (a) OCT instrument; (b) tissue excised in stomach cancer operation

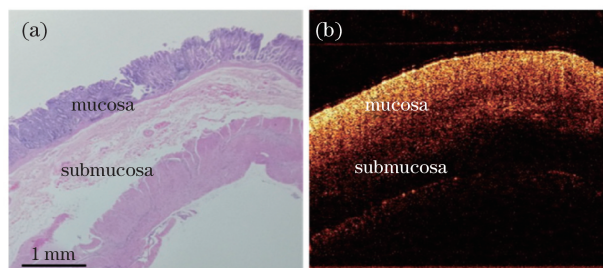


图 2 (a) 胃癌患者正常胃组织的 OCT 图像;
(b) 对应的病理切片

Fig. 2 (a) OCT image of normal stomach tissue of stomach cancerous patient; (b) corresponding pathological section

肪组织。OCT 图像能清晰地反映这种特点, 黏膜层和黏膜下层分层结构清晰, 分界线明确, 黏膜下层图像强度低。

图 3 所示为黏液型胃癌组织边界区域的病理切片以及病理切片位置附近的 5 张 B-scan OCT 图像。B-scan 扫描方向与病理切片的切刀方向尽量平行。5 张 OCT 图像是沿着垂直于 B-scan 扫描方向由左向右顺序成像的层析面, 可以反映癌症边界组织在空间中的渐变过程。图 3 中红色箭头指向黏膜组织, 黄色箭头指向黏液组织。黏液对光的背向散射弱, 在 OCT 图像上表现为阴影区域, 与黏膜组织对比明显。黄色虚线左侧区域是癌症组织, 黏膜结构被黏液破坏, 层状结构紊乱, 肿瘤组织已破坏了正常的黏膜、黏膜下层的组织形态, 分层结构已经完全混乱。癌症组织会分泌黏液, 黏液大量地占据原来黏膜下层的位置, 甚至从黏膜中渗出, 图 3 中箭头指示的区域与顺序是一一对应的。OCT 图像能清楚地显示癌症组织的异常特征, 从而与正常组织进行区分。黄色虚线右侧区域是正常组织, 其结构清晰且稳定, 没有黏液阴影区。通过 OCT 图像可以清晰地分辨黏液型癌症的边界区域, 癌症组织的结构混乱, 正常组织的纹理清晰且稳定。

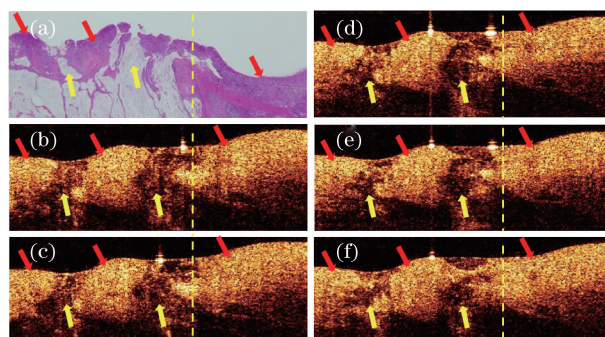


图 3 (a) 黏液型胃癌边界区域的病理切片;
(b)~(f) 对应病理切片附近的 OCT 图像

Fig. 3 (a) Pathological section of stomach mucinous cancerous boundary region; (b)-(f) OCT images nearby corresponding pathological section

在成像过程中, 每张 B-scan 图像有 300 个像素点, 每张 C 型超声扫描 (C-scan) 图像由 300 张 B-scan 图像组成, 覆盖尺寸约为 $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ 的扫描区域。图 4(a) 所示为 3D 重建后的胃组织体图像。由图 4(a) 可知, 通过 3D 重建可以将 300 张 OCT 图像构建成体图像。高亮度的黄色区域为胃组织的成像, 上部的蓝色区域为空气。胃组织是软组织, 而且不同位置的取样厚度不同, 因此样品的上表面不平整。通过图像分析找到体图像上表面, 将其展平, 并截取相同厚度处的图像, 可以获得图 4(b) 所示的 3D 图像。其中, 图像上表面为胃组织的上表面, 相同深度的图像切面为胃组织中相同深度的层结构, 颜色条表示 OCT 图像强度。

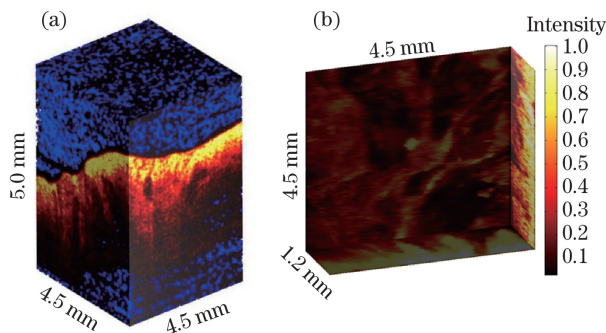


图 4 (a) 3D 重建后的胃组织体图像;
(b) 表面展平后的胃组织体图像

Fig. 4 (a) Stomach tissue volumetric image after 3D reconstruction; (b) stomach tissue volumetric image after surface flattening

图 5 所示为黏液型胃癌组织边界区域不同深度的断层图像, 分别选取深度为 25 个像素、35 个像素、45 个像素和 55 个像素, 每个像素厚度为 $11 \sim 13\ \mu\text{m}$ 。这些图像提供了从俯视面的维度来观察 OCT 的成

像结果,与光学显微镜的观察角度相同,但 OCT 的分辨率低于光学显微镜的分辨率,其优势在于可以观察到不同深度层的断层图像。黑色虚线下部区域为癌症组织,阴影斑块为黏液位置。这些黏液大量分布在组织中,而且随着深度增大,阴影区域呈现出连续且多样的变化,这表明黏液混乱地分布在胃组织中,而且深度越大,黏液越多。在图像上表现为有阴影且不均匀,纹理变化多样且紊乱。黑色虚线上

部区域为正常组织,不同深度的图像表示没有黏液的暗斑,纹理结构也保持相对稳定。2 种图像特征的差别在于局部区域的图像强度有无剧烈变化,可以用局部标准差衡量。图 6 所示为对图 5 中 4 个图像进行局部标准差分析的结果。黑色虚线上部区域为正常组织,下部区域为癌症组织,两者有明显的区分度。正常组织的局部标准差偏小,一般小于 0.05;而癌症组织的局部标准差普遍偏大,一般大于 0.08。

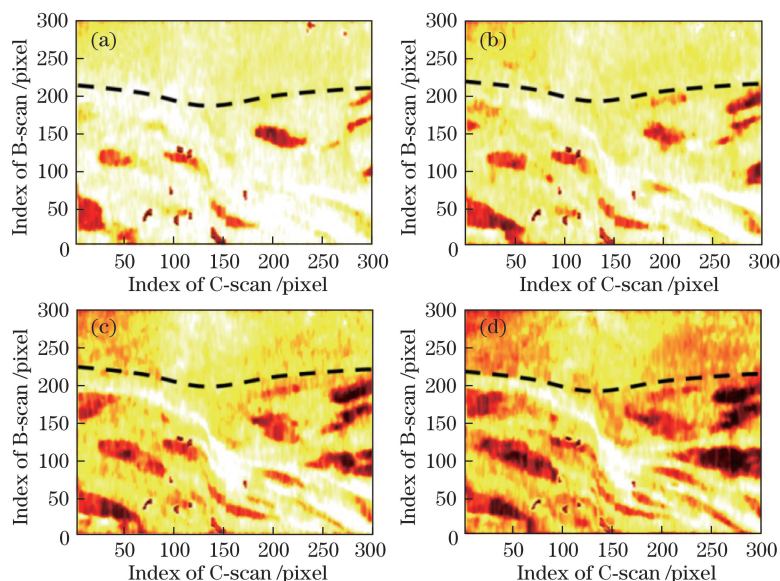


图 5 胃癌组织边界区域不同深度的分层图像。(a) 25 个像素;(b) 35 个像素;(c) 45 个像素;(d) 55 个像素

Fig. 5 Layered images at different depths of stomach cancerous boundary region.

(a) 25 pixels; (b) 35 pixels; (c) 45 pixels; (d) 55 pixels

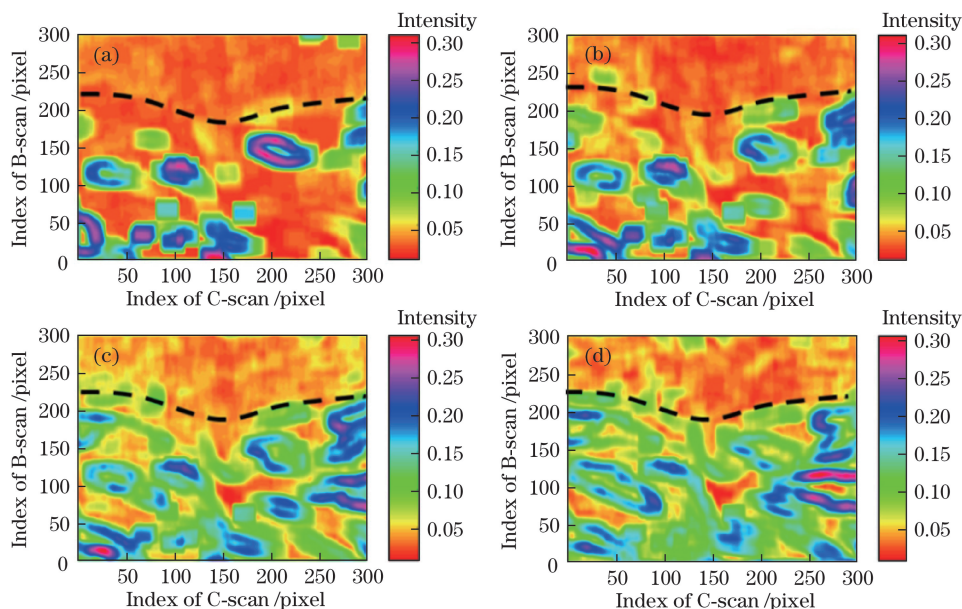


图 6 胃癌组织边界区域不同深度分层图像的局部标准差分析。(a) 25 个像素;(b) 35 个像素;

(c) 45 个像素;(d) 55 个像素

Fig. 6 Local standard deviation analysis of layered images at different depths of stomach cancerous boundary region.

(a) 25 pixels; (b) 35 pixels; (c) 45 pixels; (d) 55 pixels

通过视觉观察,大致可以认为黄色区域(局部标准差为 0.06~0.07)是癌症区域与正常区域的区分界限。本研究所确定的并不是癌症组织明确的分界线,而是一个大致的分界区域。图 6(c)和图 6(d)中的区分度优于图 6(a)和图 6(b)中的区分度,原因是相对较深位置处的黏液更多,结构纹理更混乱。图 3 中的 OCT 图像显示了一个 B-scan 扫描线的深度层析图像,多个 B-scan 图像则能显示一定面积时深度层析图像和深度层析视角的组织结构。图 5 则显示了成像面积下相同深度的切片图像,以俯视的视角显示组织结构。由此可知,癌症组织能同时在图 3 和图 5 中显示,而且视角不同,因此 2 种图像交叉验证了这个区域是正常组织与癌症组织的边界区域。

4 结 论

通过临床离体组织实验发现,在 39 例胃癌组织中,根据有效的 38 例胃癌组织的 OCT 图像可以清晰地分辨出癌症组织与正常组织的差别,这表明利用 OCT 技术对胃癌组织成像和检测是可行的。另外 1 例胃癌组织因表面反光太强,无法获得清晰的成像,这可能是其表面特殊的黏液成分导致的。在 OCT 系统实时成像过程中,研究人员通过视觉观察和经验判断癌症组织与正常组织的 OCT 图像是否有差别。该研究中的一个限制在于全部癌症样本都是晚期癌症病例,因此没有研究早期癌症组织、中期癌症组织和正常组织 OCT 图像的差别。在后续研究中将会收集更多的病例,同时收集早期、中期癌症的病例,以进行更细致、深入的研究。全部病例中有 4 例黏液型胃癌,黏液型胃癌的特殊性使得黏液组织与黏膜组织的背向散射系数差别很大,图像对比强烈。B-scan 的 OCT 图像可以在同一张层析图像中显示纹理结构紊乱的癌症区域和结构稳定且清晰的正常组织,从而体现癌症的边界区域。对 B-scan 的 OCT 图像进行 3D 重建,可以得到整个成像区域的体图像,通过表面展平可以绘制胃组织在不同深度的分层图像,利用局部标准差方法分析图像,也可以体现黏液型胃癌的边界区域。2 种方法交叉验证可以提高癌症边界判断的准确性。这是通过 OCT 图像识别黏液型胃癌边界区域的首次报道。这种方法也可以应用在其他癌症的手术指导中。在目前的癌症外科手术治疗中,都是在术前通过 CT 或 NMRI 界定癌症区域,但是这 2 种成像方式的分辨率不够高,也不可能术中实时指导。临床医生凭经验切除癌症组织,为了保证癌症组织被切除干净,

往往尽量多地切除癌症组织周边区域。利用 OCT 技术在手术中实时诊断癌组织的边界将有巨大的临床应用价值。由于黏液型胃癌具有很强的浸润特性,并没有清晰的边界,因此本研究只能判断胃癌的边界区域,而不能给出癌症组织与正常组织的明确分界线;但是对于脑癌、基质细胞瘤等浸润性相对较弱的肿瘤,有可能找到更加清晰的边界,这是后续的研究方向之一。

在后续研究中将研制基于微机电系统(MEMS)的内窥探头,将其与癌症外科手术结合,从而在临床实践中发挥 OCT 技术的优势。小尺寸的内窥探头可以通过内窥镜微创手术孔直达癌症区域,手术器械可以展平胃组织,从而协助成像。OCT 技术可以在术中给出高分辨的实时反馈,从而指导医生更精确地切除胃癌组织。这种技术手段也可以推广到其他类型的癌症手术中,能够在切除全部癌症组织的同时更少地切除周边正常组织,这有助于患者术后痊愈以及提高生活质量。

参 考 文 献

- [1] Chinn S R, Swanson E A, Fujimoto J G, *et al.* Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source[J]. *Optics Letters*, 1997, 22(5): 340-342.
- [2] Yun S H, Boudoux C, Pierce M C, *et al.* Extended-cavity semiconductor wavelength-swept laser for biomedical imaging[J]. *IEEE Photonics Technology Letters*, 2004, 16(1): 293-295.
- [3] Huber R, Wojtkowski M, Fujimoto J G, *et al.* Fourier domain mode locking (FDML): a new laser operating regime and applications for optical coherence tomography[J]. *Optics Express*, 2006, 14(8): 3225-3237.
- [4] Klein T, Wieser W, Eigenwillig C M, *et al.* Megahertz OCT for ultrawide-field retinal imaging with a 1050 nm Fourier domain mode-locked laser[J]. *Optics Express*, 2011, 19(4): 3044-3062.
- [5] Wieser W, Klein T, Adler D C, *et al.* Extended coherence length megahertz FDML and its application for anterior segment imaging[J]. *Biomedical Optics Express*, 2012, 3(10): 2647-2657.
- [6] Shi W S, Gao W R, Chen C L. Handheld swept source optical coherence tomography for imaging human skin *in vivo* [J]. *Acta Optica Sinica*, 2015, 35(11): 1117001.
史伟松, 高万荣, 陈朝良. 人体皮肤在体手持式扫频光学相干层析系统 [J]. *光学学报*, 2015, 35(11): 1117001.
- [7] Zhen J, Wang Y, Wang C M, *et al.* Research on the

- structure and optical parameter changes of port wine stain after photodynamic therapy based on optical coherence tomography[J]. Chinese Journal of Lasers, 2015, 42(6): 0604001.
- 甄洁, 王颖, 王成铭, 等. 应用光学相干层析术研究光动力治疗鲜红斑痣前后皮肤结构和光学参数的变化[J]. 中国激光, 2015, 42(6): 0604001.
- [8] Gambichler T, Pljakic A, Schmitz L. Recent advances in clinical application of optical coherence tomography of human skin[J]. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 2015, 8: 345-354.
- [9] Li J H, Huang H, Tang Z L, *et al.* Measurement of enamel mineral density by optical coherence tomography[J]. Acta Optica Sinica, 2013, 33(8): 0817001.
- 李江华, 黄海, 唐志列, 等. 光学相干层析成像对牙釉质矿密度的定量测量[J]. 光学学报, 2013, 33(8): 0817001.
- [10] Hamdoon Z, Jerjes W, McKenzie G, *et al.* Optical coherence tomography in the assessment of oral squamous cell carcinoma resection margins[J]. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2016, 13: 211-217.
- [11] Zhou C, Kirtane T, Tsai T H, *et al.* Three-dimensional endoscopic optical coherence tomography imaging of cervical inlet patch[J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2012, 75(3): 675-677.
- [12] Lu Y, Li Z L, Nan N, *et al.* A delay correction algorithm for swept source optical coherence tomography based on cross correlation operation[J]. Chinese Journal of Lasers, 2017, 44(6): 0607001.
- 卢宇, 李中梁, 南楠, 等. 基于互相关运算的扫频光学相干层析成像延时校正算法[J]. 中国激光, 2017, 44(6): 0607001.
- [13] Ortiz-Fernández-Sordo J, Parra-Blanco A, García-Varona A, *et al.* Endoscopic resection techniques and ablative therapies for Barrett's neoplasia[J]. World Journal of Gastrointestinal Endoscopy, 2011, 9(3): 171-182.
- [14] Zhang Q Q, Wu X J, Tang T, *et al.* Quantitative analysis of rectal cancer by spectral domain optical coherence tomography[J]. Physics in Medicine & Biology, 2012, 57(16): 5235-5244.
- [15] Tang Q G, Wang J T, Frank A, *et al.* Depth-resolved imaging of colon tumor using optical coherence tomography and fluorescence laminar optical tomography[J]. Biomedical Optics Express, 2016, 7(12): 5218-5232.
- [16] Tsai T H, Lee H C, Ahsen O O, *et al.* Ultrahigh speed endoscopic optical coherence tomography for gastroenterology[J]. Biomedical Optics Express, 2014, 5(12): 4387-4404.
- [17] Kirtane T S, Wagh M S. Endoscopic optical coherence tomography (OCT): advances in gastrointestinal imaging[J]. Gastroenterology Research and Practice, 2014, 2014: 376367.
- [18] Osiac E, Săftoiu A, Gheonea D I, *et al.* Optical coherence tomography and Doppler optical coherence tomography in the gastrointestinal tract[J]. World Journal of Gastroenterology, 2011, 17(1): 15-20.
- [19] Xiong H L, Guo Z Y, Zeng C C, *et al.* Application of hyperosmotic agent to determine gastric cancer with optical coherence tomography *ex vivo* in mice[J]. Journal of Biomedical Optics, 2009, 14(2): 024029.
- [20] Zuccaro G, Gladkova N, Vargo J, *et al.* Optical coherence tomography of the esophagus and proximal stomach in health and disease[J]. American Journal of Gastroenterology, 2001, 96(9): 2633-2639.
- [21] Chen W Q, Zheng R S, Baade P D, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115-132.
- [22] Ji C F, Zhang Q L, Guan W X, *et al.* Role of intravoxel incoherent motion MR imaging in preoperative assessing HER2 status of gastric cancers[J]. Oncotarget, 2017, 8(30): 49293-49302.
- [23] Cheng J, Wu J, Ye Y J, *et al.* Extramural venous invasion detected by MDCT as an adverse imaging feature for predicting synchronous metastases in T4 gastric cancer[J]. Acta Radiologica, 2017, 58(4): 387-393.
- [24] Fan Y W, Zhang B Y, Chang W, *et al.* A novel integration of spectral-domain optical-coherence-tomography and laser-ablation system for precision treatment[J]. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 2018, 13(3): 411-423.