

光声成像在乳腺癌诊断中的临床研究进展

陈笑¹ 于建渤² 陈亮¹

¹中国科学院深圳先进技术研究院,深圳 518055;²深圳市龙岗中心医院,深圳 518116

通信作者:陈亮, Email: liang.chen@siat.ac.cn

【摘要】 光声成像结合了传统光学成像和超声成像的优点,具有高的空间分辨率和成像对比度,可以从宏观、介观、微观 3 个层面实时采集分子信息并提供高特异性的组织影像。光声成像已成功应用于乳腺癌的临床诊断研究,其在乳腺癌的早期筛查、良恶性诊断、不同病理类型及分子亚型鉴别、治疗效果监测和肿瘤边缘评估以指导手术等方面均有明显的优势。该文综述了光声成像相对于常规乳腺成像方式在乳腺癌检测中的优势及临床研究的进展。

【关键词】 乳腺肿瘤;光学成像;光声技术;发展趋势

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220519-00165

Advances in clinical research of photoacoustic imaging in the diagnosis of breast cancer

Chen Xiao¹, Yu Jianbo², Chen Liang¹

¹Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China;

²Longgang Central Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518116, China

Corresponding author: Chen Liang, Email: liang.chen@siat.ac.cn

【Abstract】 Photoacoustic imaging combines the advantages of conventional optical imaging and ultrasound imaging with high spatial resolution and imaging contrast that can capture molecular information from macroscopic, mesoscopic and microscopic levels in real time and provide highly specific tissue images. Photoacoustic imaging has been successfully applied to the study of clinical diagnosis of breast cancer. It has significant advantages in early detection of breast cancer, benign and malignant diagnosis, identifying different pathological types and molecular subtypes of diagnosis, monitoring the effect of anti-cancer treatment and assessing tumor margins to guide surgery. Based on the published data of clinical researches, this review summarizes the advantages of photoacoustic imaging over conventional breast imaging modalities in breast cancer detection and the progress of clinical studies.

【Key words】 Breast neoplasms; Optical imaging; Photoacoustic techniques; Trends

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220519-00165

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,是威胁人类健康的重大公共卫生问题。乳腺癌的早期诊断与治疗可以有效地降低死亡率,然而传统的医学影像学检测手段受到灵敏度、分辨率等多种因素的限制,无法对早期的微小型肿瘤进行有效诊断。光声成像具有无创、无辐射、高空间分辨率、高特异性的特点,其作为乳腺癌早期诊断的新型生物学成像方法,是肿瘤医学研究发展的重要方向。本文综述光声成像相对于常规乳腺成像方式在乳腺癌检测中的优势及临床研究的进展。

一、用于乳腺癌的常见影像学方法

目前用于临床的乳腺影像检查主要包括乳腺钼靶 X 线检查、CT、MRI、PET、超声成像、光学成像等。这些方法各有其优势和局限性。钼靶 X 线检查存在电离危害和低灵敏度的弊端,且钼靶 X 线穿透力较弱,易漏诊接近胸壁的小病灶,以及因对致密型腺体病变无法精确区分而漏诊^[1]。CT 虽对致密型乳腺和胸壁病灶的检测优于钼靶检查,但存在辐射损伤,患者可能对碘对比剂过敏,且该方法对囊实性病变的准确性不高。MRI 虽然对乳腺癌具有较高的灵敏度和良好的软组织分辨率,但对钙化灶显示不佳,图像质量受呼吸影响

较大且不适用于安有心脏起搏器等的人群。¹⁸F-FDG PET 对 < 1 cm 的肿瘤的灵敏度低于 60%,不宜作为早期乳腺筛查方法^[2]。超声能够显示乳腺的形态学变化,评估血流和肿瘤新生血管,但容易漏诊小病灶,空间分辨率和特异性有限,对操作人员依赖性强^[3]。

二、光声成像的原理

光声成像是一种基于瞬时热弹性效应的非侵入式和非电离式生物学成像方法^[4]。其可用于测量软组织中存在的不同吸光度的生色团,例如脱氧 Hb、氧合 Hb (oxyhemoglobin, HbO₂)、黑色素和脂质等。当乳腺癌长径超过 2 mm 时,癌组织无法得到充分的营养而缺氧。因此,可通过测量血氧饱和度 (oxygen saturation, SaO₂)、总 Hb (total Hb, HbT) 浓度、脂质含量等区分不同的乳腺疾病^[5]。光声成像检测乳腺癌的原理:由于生物组织内部的光吸收特性而沉淀的脉冲激光能量通过瞬时热弹性膨胀转化为超声信号,利用超声探测器接收携带生物组织光吸收特征信息的光声信号^[6];通过采用适当的信号处理与图像重建,得到反映生物组织内部特性的光能量沉积图像、光吸收分布等相关参数(图 1)。

光声成像从信号生成机制上降低了生物组织中光学散

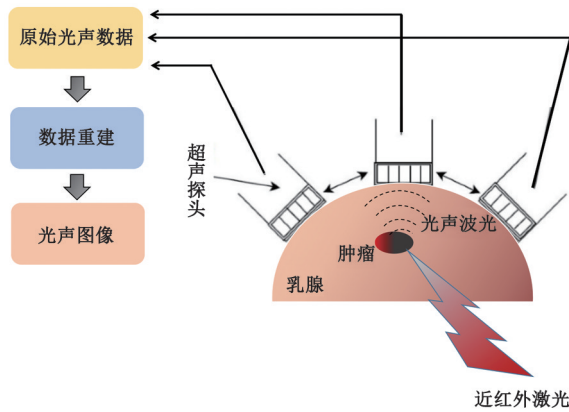


图1 光声断层扫描系统检测乳腺癌的示意图。图中说明了从乳腺产生光声信号到采集光声信号再到生成灰度光声图像的过程

射的影响,具备了光学成像的高对比度和超声成像的高穿透性^[7]。超声引导的光声成像技术中,多模态光声/超声成像系统(photoacoustic/ultrasound imaging, PA/US)提供的分子成像信息与超声成像提供的组织形态与结构信息能够形成互补,实现对肿瘤结构和功能的多参量观测。

三、光声成像与其他影像学方法的比较

光声成像中可以获得肿瘤脉管系统和 Hb 氧合状态的信息,而目前临床常用的影像学方法均不能提供类似的信息^[8]。在乳腺癌肿瘤成像中,光声成像较钼靶 X 线检查、超声和 MRI 更有优势(图 2)^[9-14]。光声成像能精准区分致密型乳腺组织中的病变组织^[9]。与传统的超声检查相比,PA/US 提供了更高的特异性和相同的灵敏度^[11]。双模式 PA/US 具有减少假阳性检查次数的潜力,可避免良性肿块的不必要的活组织检查(简称活检)^[13]。研究显示,光声成像检出了超声无法检测到的 1 例患者的恶性病灶^[15]。Heijblom 等^[16]对 11 例乳腺癌患者进行研究,发现光声成像与组织病理学在检测病变中的平均偏差为 28%,而 MRI 偏差达到 65%。高分辨率的三维光声成像对乳腺癌病变的血管及其分支结构、形态特征的显示比 MRI 更清晰详细^[14]。这些研究表明,光声成像可以有效地检出钼靶 X 线检查、超声以及 MRI 难以发现的微小病灶和隐匿性病变。

四、光声成像在乳腺癌中的临床应用

1. 乳腺癌早期筛查。早期发现是降低乳腺癌死亡率的有效策略。目前临床最常用的乳腺癌筛查方法是钼靶 X 线和超声检查。但是,早期乳腺癌并不会产生明显的形态学变化,上述方法不适合乳腺癌的早期筛查。而 PA/US 不但具有对乳腺癌血管结构和 Hb 氧合状态成像的能力,而且具有形态学成像的能力,因此其在乳腺癌早期筛查和诊断方面具备应用潜力。大多数用于乳腺癌成像的光声系统将 Hb 的浓度和分布作为检测恶性肿瘤的主要特征。研究者对 22 例单侧乳腺癌患者的三维光声成像结果进行分析,发现与未患病对侧相比,患侧乳腺下方皮肤浅层的血管分支点数量增加^[17]。患侧乳腺有更高的 HbT 浓度,但 SaO₂ 水平低于对侧乳腺和健康乳腺;与健康乳腺相比,肿瘤浸润的组织明显受到破坏^[18]。

2. 乳腺癌诊断和分期。精准诊断乳腺癌的 2 个最重要因

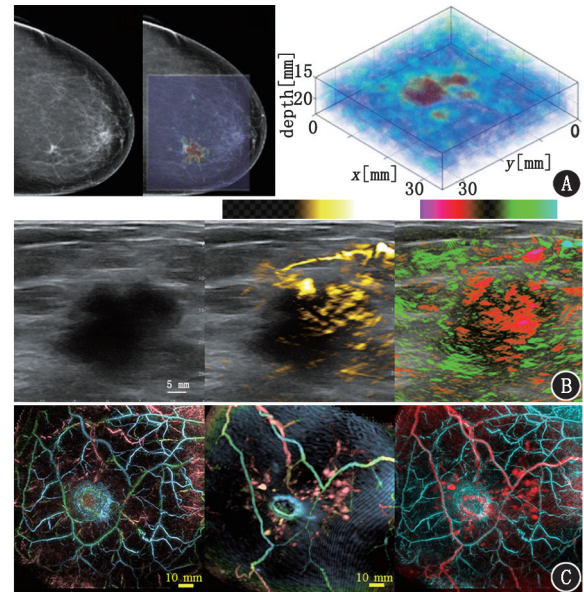


图2 乳腺癌及正常乳腺的不同影像学检查图。A.从左至右依次为乳腺癌的钼靶 X 线检查图和光声成像图以及三维重建图^[9],depth 为深度;B.从左至右依次为乳腺癌的超声成像图、Hb 光声成像图、血氧饱和度光声成像图^[13];C.从左至右依次为正常乳腺光声成像图、MRI 图和光声 MRI 图^[14]

素是鉴别良恶性肿瘤及癌组织的扩散程度^[19]。前瞻性、多中心的研究证实,PA/US 具有准确鉴别乳腺肿块良恶性的能力^[16,20-21]。光声成像中乳腺癌病灶通常表现为 3 类,即局限性肿块、散发性肿块和环状结构^[10]。研究者将光声成像与 MRI 和病理组织学对比,发现肿瘤血管结构及分布更有助于恶性病灶的诊断^[16]。最重要的是,三维光声成像可以解决高密度乳腺的成像问题。PA/US 的特异性比超声检查的特异性高约 15%,且 PA/US 的灵敏度(96%)不逊于超声成像(98.6%)^[21]。PA/US 在恶性肿瘤诊断中具有很高的准确性。据文献报道,其假阴性结果的发生率为 4.5%(3/67)^[20]。研究显示,在 265 例乳腺良性肿块患者中,借助 PA/US 准确地将 117 例乳腺影像报告和数据库(breast imaging reporting and data system, BI-RADS) 4A 或 4B 降级为 BI-RADS 3 或 2;同时,PA/US 将 47.0%的超声分类为 BI-RADS 3 的肿块升级到 BI-RADS 4A 或更高^[21]。在临床良恶性乳腺肿块评估中,PA/US 将增加诊断可信度并指导活检,有效地减少假阳性和避免不必要的活检。

区域淋巴结转移的检测在乳腺癌分期中的重要性主要表现在指导治疗和判断预后方面。前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)活检是腋窝淋巴结清扫术的一种准确且侵入性较小的替代方法。PA/US 可基于亚甲蓝染料无创地检测 SLN 并指导经皮穿刺活检,为乳腺癌的分期提供微创方法。研究者对 16 例患者用上述方法进行检测,其中 12 例患者腋窝淋巴结阴性,4 例患者淋巴结阳性,与活检结果一致^[22]。

3. 乳腺癌病理类型的区分。乳腺癌分为非浸润性乳腺癌和浸润性乳腺癌(invasive breast cancer, IBC)。非浸润性乳腺癌是指不扩散的乳腺癌,包括原位导管癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)和原位小叶癌。IBC 由浸润性导管癌(invasive

ductal cancer, IDC) 和浸润性小叶癌组成,可以扩散到身体的其他部位。将 IBC 患者与 DCIS 患者的光声成像进行比较后发现,2 种病理类型患者的向心性脉管系统(从正常乳腺组织向肿瘤中心靠拢的脉管系统)存在明显差异^[14]。IBC 患者的血管更倾向于在肿瘤的周围迅速变窄,并且在肿瘤的中心几乎消失。尽管没有肿瘤坏死,但肿瘤内部的光声信号往往比周围的更低^[23]。IBC 病例的光声成像包含更多的瘤内血管线性样信号,而 DCIS 病例包含更多的瘤内斑点样信号。研究者在 61% 的 IBC 病例中观察到更多的向心性脉管信号,而 DCIS 病例仅 35%^[24]。向心性脉管信号的差异和脉管信号的特征有助于将 IBC 与 DCIS 病变区分开。针对 31 例乳腺癌患者的研究发现,光声成像可以有效地区分 IDC 与 DCIS^[25]。另外,临床研究发现,肿瘤外围的 HbT 浓度高于肿瘤内的 HbT 浓度^[18]。与健康乳腺组织相比,IBC 患者的病变组织对应的 Hb、HbO₂、HbT 浓度增加;而 DCIS 病例的病变组织对应的这些参数相对于健康者仅略有变化^[26]。

4. 乳腺癌分子亚型的区分。乳腺癌分为 4 种主要的分子亚型,分别是 Luminal A、Luminal B、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 阳性和三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)。不同分子亚型乳腺癌患者在治疗和预后上差异较大,TNBC 更具有侵袭性,治疗难度大且患者死亡率高。PA/US 可以同时提供解剖学信息(超声形态和光声血管结构及分布)和功能信息(Hb 的相对氧合及脱氧)。有学者对 67 例恶性乳腺肿块使用 PA/US 来区分乳腺癌分子亚型(图 3)^[27]。PA/US 所示内部特征(肿瘤内部血管的信号特征)的差异性有助于区分 TNBC 和 HER-2 阳性的乳腺癌亚型;PA/US 所示全部内部特征和外部特征(肿瘤边界区域及周边血管的信号特征)的对比率有助于区分 Luminal A 和 Luminal B 分子亚型;这些特征和指标也有助于区分 Luminal A 和 TNBC;TNBC 亚型在 PA/US 中表现出丰富的内部信号和相对缺乏的外围区域信号;Luminal A 亚型显示出更明显的外围区域血管信号,但内部信号降低。另一研究对 519 例患者的 532 个 IBC 病灶的 PA/

US 结果分析,发现 Luminal A 和 Luminal B 亚型乳腺癌的外部区域信号更高,而内部信号低于 TNBC 和 HER-2 阳性的乳腺癌^[28]。

5. 肿瘤无瘤边缘的检测。对于早期乳腺癌,保乳手术或结合放射治疗的乳腺切除术是全切除术的一种有效的替代方法。目前验证无瘤边缘的标准方法是组织病理学和冷冻切片,其操作时间较长且对操作者依赖性强。光声成像可用于体外乳腺标本的诊断,特别是用于评估肿瘤边缘。Li 等^[29]利用光声成像对 12 个乳腺标本进行评估,结果显示,通过分析 Hb 和脂肪的分布情况来评估肿瘤边缘的灵敏度为 100%,特异性为 75%。特异性的降低主要是由于致密的结缔组织被当作癌细胞,这可以通过使用更严格的分类来改进。在 1 项纳入 66 例乳腺癌标本的研究中,PA/US 评估肿瘤边缘的灵敏度为 85.5%,特异性为 90%^[30]。研究发现,在所有新鲜切除的乳腺癌标本的肿瘤边缘都观察到强烈的 Hb 信号;在所有肿瘤边缘样本中,阴性边缘的样本都有连续的丰富的脂质层,阳性边缘的样本则有不连续的脂质层;基于此,光声成像对 15 个新鲜标本的 90 个边缘的评估灵敏度为 100%,特异性为 97.6%^[31]。因此证实,使用紫外光范围(266 nm)的激光操作的光声系统,可以为已固定的人类乳腺标本提供类似组织学的成像。核大小、核间距和堆积密度等诊断标准使得光声成像在检测乳腺癌标本边缘的癌细胞方面非常有前景。

6. 疗效的评估和监测。光声成像在监测新辅助化疗的疗效以及预后评估方面起着重要的作用。通过光声成像可以详细了解化疗或分子靶向疗法等治疗过程中和治疗后的肿瘤微环境。Li 等^[32]对新辅助化疗前的 DCIS 和 IBC 患者进行多波长光声成像研究,从治疗前到 3 个月治疗期间和手术前后获得的光声成像中,观察到病灶面积逐渐缩小(从 217.8 mm² 到 39.9 mm²),病灶内 HbT 和 SaO₂ 均明显降低;光声成像的结果也与 MRI 和超声诊断一致。另外,化疗后光声成像中可见 IBC 患者肿瘤内部的血管壁内血流增加;紫杉烷治疗后肿瘤周围血管的相对 SaO₂ 较低;更细的瘤内血管变得明显,提示血液灌注增加,这可能是化疗引起的间质血

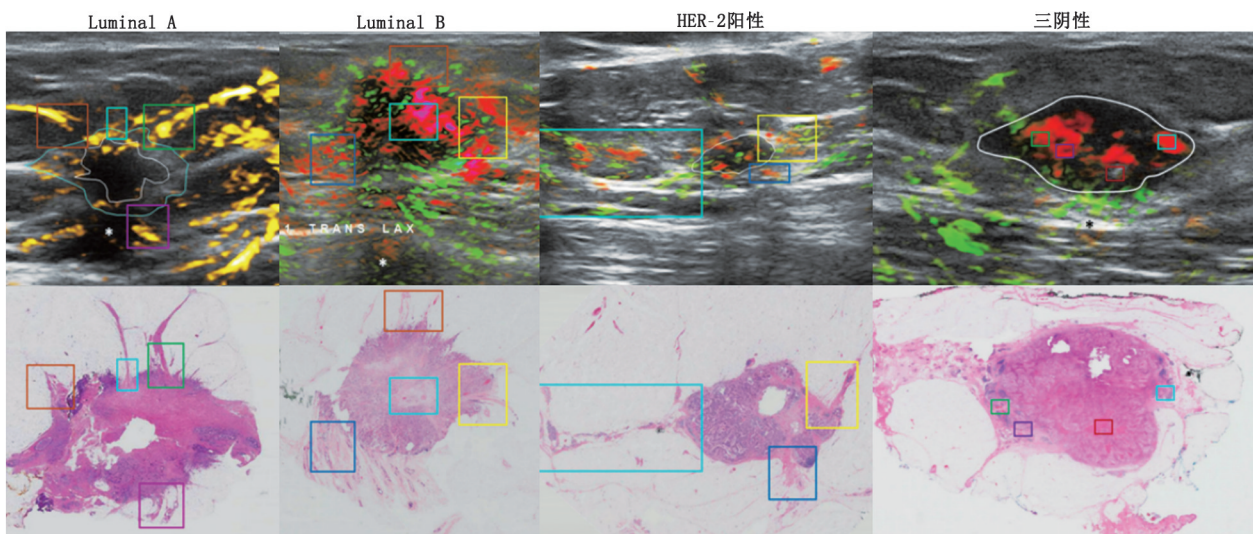


图 3 不同乳腺癌分子亚型的超声光声成像(上排)和 HE 染色图(下排)。HER-2 为人表皮生长因子受体 2,图中彩色矩形表示光声成像与 HE 染色在对应区域内部血管的成像^[28]

压降低使得血管正常化所致。

五、光声成像的对比剂

使用对比剂可以显著改善光声成像的对比度和成像深度。吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)和亚甲蓝是有效的光声对比剂^[33-34]。研究人员使用 ICG、亚甲蓝等染料和不同的纳米材料进行动物研究,用于乳腺癌的诊断以及 SLN 的检测^[35]。借由血液中小剂量的 ICG 与 Hb 的结合,光声成像可实现肿瘤定位和诊断。与健康组织或良性病变相比,恶性肿瘤可能拥有较慢的 ICG 摄取和流出^[33]。目前还没有将 ICG 用于乳腺癌光声成像的临床研究报道。虽然亚甲蓝可以在乳腺癌的 TNM 分期中发挥作用,但由于其光穿透力较低,用于疾病检测和诊断的可能性大大降低。

六、结论和展望

当前光声成像在乳腺癌中的临床应用研究证实了光声成像系统在乳腺癌的早期筛查、疾病诊断、活检指导以及治疗监测等方面的潜力。然而,光学成像的临床应用仍然存在多个挑战,最主要的是:(1)组织中的光衰减。在优化成像几何形状的同时使用多个光线角度,可以改善光线的穿透性。光声成像对比剂可能是也促进深层组织成像的解决方案。(2)虽然多光谱光声成像可以对乳腺组织进行功能量化,但由于组织中光吸收和散射的复杂性,量化并不准确。仍需进行较大规模的队列多中心研究,且纳入不同乳腺癌类型的研究对象,以对这些功能指标进行彻底的研究和标准化。除此之外,开发便携式和经济型光声成像系统是在临床上获得广泛应用的关键,而这仍处于早期开发阶段。目前配备的图像重建系统和光谱解混算法均耗时且复杂,人工智能的利用则是不错的解决方案。但总之,随着现有结果及图像重建技术的不断改进,光声成像在乳腺癌筛查和诊断领域的临床应用具有广阔的发展前景。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈笑:研究实施、论文撰写;于建渤:论文修改、研究指导;陈亮:研究指导、经费支持

参 考 文 献

- [1] Göttsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(6): CD001877. DOI:10.1002/14651858.CD001877.pub5.
- [2] Ming Y, Wu N, Qian T, et al. Progress and future trends in PET/CT and PET/MRI molecular imaging approaches for breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1301. DOI: 10.3389/fonc.2020.01301.
- [3] Kratkiewicz K, Pattyn A, Alijabbari N, et al. Ultrasound and photoacoustic imaging of breast cancer: clinical systems, challenges, and future outlook[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(5): 1165. DOI:10.3390/jcm11051165.
- [4] Goh Y, Balasundaram G, Moothanchery M, et al. Multispectral optoacoustic tomography in assessment of breast tumor margins during breast-conserving surgery: a first-in-human case study[J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(6): e1247-e1250. DOI:10.1016/j.clbc.2018.07.026.
- [5] Liu N, O'Connor P, Gujrati V, et al. Facile synthesis of a croconaine-based nanoformulation for optoacoustic imaging and photothermal therapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(9): e2002115. DOI:10.1002/adhm.202002115
- [6] Liu N, Chen X, Kimm MA, et al. *In vivo* optical molecular imaging of inflammation and immunity[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(10): 1385-1398. DOI:10.1007/s00109-021-02115-w.
- [7] Rao AP, Bokde N, Sinha S. Photoacoustic imaging for management of breast cancer: a literature review and future perspectives[J]. *Appl Sci*, 2020, 10(3): 767. DOI:10.3390/app10030767.
- [8] Kitai T, Torii M, Sugie T, et al. Photoacoustic mammography: initial clinical results[J]. *Breast Cancer*, 2014, 21(2): 146-153. DOI:10.1007/s12282-012-0363-0.
- [9] Heijblom M, Piras D, van den Engh FM, et al. The state of the art in breast imaging using the Twente photoacoustic mammoscope: results from 31 measurements on malignancies[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(11): 3874-3887. DOI:10.1007/s00330-016-4240-7.
- [10] 张君,彭乔立,张小明,等.肿瘤光声成像研究进展[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(6): 361-365. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.06.011. Zhang J, Peng QL, Zhang XM, et al. Progression in photoacoustic imaging for cancer diagnosis and therapy[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(6): 361-365. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.06.011.
- [11] Zalev J, Clingman B, Herzog D, et al. Opto-acoustic image fusion technology for diagnostic breast imaging in a feasibility study// Bosch JG, Duric N. *SPIE Proceedings*, 9419: Medical Imaging 2015[C]. DOI:10.1117/12.2081679.
- [12] Heijblom M, Piras D, Xia W, et al. Visualizing breast cancer using the Twente photoacoustic mammoscope: what do we learn from twelve new patient measurements? [J]. *Opt Express*, 2012, 20(11): 11582-11597. DOI:10.1364/OE.20.011582.
- [13] Oraevsky AA, Clingman B, Zalev J, et al. Clinical optoacoustic imaging combined with ultrasound for coregistered functional and anatomical mapping of breast tumors[J]. *Photoacoustics*, 2018, 12: 30-45. DOI:10.1016/j.pacs.2018.08.003.
- [14] 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]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41970. DOI:10.1038/srep41970.
- [15] Mukherjee SD, Hodgson N, Lovrics PJ, et al. A retrospective study evaluating the impact of preoperative breast MRI on surgical decision-making in young patients (≤ 50 years) with invasive breast cancer[J]. *Breast Cancer (Auckl)*, 2016, 10: 53-60. DOI:10.4137/BCBCR.S38432.
- [16] 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]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11778. DOI:10.1038/srep11778.
- [17] 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. DOI:10.1016/j.pacs.2018.06.002.
- [18] Diot G, Metz S, Noske A, et al. Multispectral optoacoustic tomography (MSOT) of human breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(22): 6912-6922. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-3200.
- [19] 顾丙新,谢一兆,王碧芸,等.治疗前¹⁸F-FDG PET/CT 摄取异质性在 HER2 阳性转移性乳腺癌疗效预测中的价值[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(2): 76-81. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191112-00256.

- Gu BX, Xie YZ, Wang BY, et al. Value of pretreatment ^{18}F -FDG PET/CT uptake heterogeneity for early prediction of response to targeted therapy in patients with HER2 positive metastatic breast cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(2): 76-81. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191112-00256.
- [20] Menezes GL, Pijnappel RM, Meeuwis C, et al. Downgrading of breast masses suspicious for cancer by using optoacoustic breast imaging [J]. Radiology, 2018, 288(2): 355-365. DOI:10.1148/radiol.2018170500.
- [21] Neuschler EI, Butler R, Young CA, et al. A pivotal study of optoacoustic imaging to diagnose benign and malignant breast masses: a new evaluation tool for radiologists [J]. Radiology, 2018, 287(2): 398-412. DOI:10.1148/radiol.2017172228.
- [22] Garcia-Urbe A, Erpelding TN, Krumholz A, et al. Dual-modality photoacoustic and ultrasound imaging system for noninvasive sentinel lymph node detection in patients with breast cancer [J]. Sci Rep, 2015, 5: 15748. DOI:10.1038/srep15748.
- [23] Asao Y, Hashizume Y, Suita T, et al. Photoacoustic mammography capable of simultaneously acquiring photoacoustic and ultrasound images [J]. J Biomed Opt, 2016, 21(11): 116009. DOI: 10.1117/1.JBO.21.11.116009.
- [24] Lin L, Hu P, Shi J, et al. Single-breath-hold photoacoustic computed tomography of the breast [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2352. DOI:10.1038/s41467-018-04576-z.
- [25] Heijblom M, Steenbergen W, Manohar S. Clinical photoacoustic breast imaging: the Twente experience [J]. IEEE Pulse, 2015, 6(3): 42-46. DOI:10.1109/MPUL.2015.2409102.
- [26] Becker A, Masthoff M, Claussen J, et al. Multispectral optoacoustic tomography of the human breast: characterisation of healthy tissue and malignant lesions using a hybrid ultrasound-optoacoustic approach [J]. Eur Radiol, 2018, 28(2): 602-609. DOI:10.1007/s00330-017-5002-x.
- [27] Menezes G, Mann RM, Meeuwis C, et al. Optoacoustic imaging of the breast: correlation with histopathology and histopathologic biomarkers [J]. Eur Radiol, 2019, 29(12): 6728-6740. DOI: 10.1007/s00330-019-06262-0.
- [28] Dogan BE, Menezes GL, Butler RS, et al. Optoacoustic imaging and gray-scale US features of breast cancers: correlation with molecular subtypes [J]. Radiology, 2019, 292(3): 564-572. DOI:10.1148/radiol.2019182071.
- [29] Li R, Wang P, Lan L, et al. Assessing breast tumor margin by multispectral photoacoustic tomography [J]. Biomed Opt Express, 2015, 6(4): 1273-1281. DOI:10.1364/BOE.6.001273.
- [30] Li R, Lan L, Xia Y, et al. High-speed intra-operative assessment of breast tumour margins by multimodal ultrasound and photoacoustic tomography [J]. Med Devices Sens, 2018, 1(3): e10018. DOI:10.1002/mds3.10018.
- [31] Wong T, Zhang R, Hai P, et al. Fast label-free multilayered histology-like imaging of human breast cancer by photoacoustic microscopy [J]. Sci Adv, 2017, 3(5): e1602168. DOI: 10.1126/sciadv.1602168.
- [32] Li X, Heldermon C, Jiang H. Monitoring neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using quantitative photoacoustic tomography//OSA Technical Digest (online) (Optica Publishing Group, 2014). Biomedical Optics 2014 [C]. DOI:10.1364/BIOMED.2014.BS3A.66.
- [33] Stoffels I, Morscher S, Helfrich I, et al. Metastatic status of sentinel lymph nodes in melanoma determined noninvasively with multispectral optoacoustic imaging [J]. Sci Transl Med, 2015, 7(317): 317ra199. DOI:10.1126/scitranslmed.aad1278.
- [34] Ho CJ, Balasundaram G, Driessen W, et al. Multifunctional photosensitizer-based contrast agents for photoacoustic imaging [J]. Sci Rep, 2014, 4: 5342. DOI:10.1038/srep05342.
- [35] Wang LV, Hu S. Photoacoustic tomography: *in vivo* imaging from organelles to organs [J]. Science, 2012, 335(6075): 1458-1462. DOI:10.1126/science.1216210.

(收稿日期:2022-05-19)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊有关文章涉及课题基金项目的标注要求

论文所涉及的课题如取得国家或部、省级以上基金或属攻关项目,应列出(双语著录)。中英文基金项目分别置于中文关键词、英文 Key words 下方,如“基金项目:国家自然科学基金(39570835)”、“Fund program: National Natural Science Foundation of China (39570835)”,并附基金证书复印件。

本刊编辑部