

# 光學同調斷層掃描術結合內視鏡 導管於婦科子宮頸癌之臨床診斷 應用

## Optical Coherence Tomography (OCT): Clinical Applications of Endoscopic Catheter in Gynecology

吳孟珊、巫易純、李翔傑

Meng-Shan Wu, Yi-Chun Wu, Hsiang-Chieh Lee

光學同調斷層掃描 (OCT) 是一種不需破壞組織表面即可得到組織深度影像的即時光學成像技術，能夠對組織結構進行二維或三維成像，且該影像解析度可達到微米等級，因此適用於檢測子宮頸癌前病變。本研究係針對婦科子宮頸成像開發了結合內視鏡導管的 OCT 系統，此系統可對子宮頸內管進行三維成像。在進行人體研究之前，我們已經針對所開發之系統性能進行了一系列檢測，並獲得了以人類指尖為活體樣本進行影像採集的初步測試數據，初步成像結果證明了此系統的成像能力。

Optical coherence tomography (OCT) is a non-invasive and high-resolution imaging technology that provides real-time and cross-sectional images of the tissue architectures, suitable for detecting precancerous lesions of the cervix. We have developed a catheter-based OCT system allowing volumetric imaging of the cervical canal, particularly the cervical canal or the vagina. Preliminary imaging results of the human palm and fingertip were shown to demonstrate the imaging capability of the developed imaging system.

### 一、前言

在婦科癌症中，子宮頸癌為第四大常見癌症，根據統計顯示，在 2018 年，全世界被診斷出罹患子宮頸癌的婦女約有五十七萬人，而大約有三十一萬一千名婦女死於該疾病。在臺灣，因為對子宮頸癌確實與落實的預防，子宮頸癌發生率較低，但子宮頸癌確診人數在臺灣的婦科癌症中仍高居第八。然而，此現象也顯示出子宮頸癌在早期診斷的重要性。

當子宮頸上皮細胞經過長時間刺激的發炎反應，健康的子宮頸上皮細胞會生長異常亂

序，進而有可能成為病變的癌細胞，大多數的子宮頸癌病例都是由人類乳突病毒 (human papillomavirus, HPV) 致癌株感染引起<sup>(1,2)</sup>，如果 HPV 致癌株無法被自體免疫細胞清除，HPV 致癌株會侵入子宮頸的鱗狀上皮細胞及子宮頸管的柱狀上皮細胞導致子宮頸癌 (invasive cervical cancer, ICC)。在子宮頸癌形成之前有一段癌變時期，而這段前期癌變為子宮頸上皮內瘤病變 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN)，根據形態學及組織學結構判斷上皮細胞厚度受到生長異常的影響定義 CIN 的程度，三分之一的鱗狀上皮細胞病變表示為輕度不典型增生 (mild dysplasia，亦稱為 CIN I)，中度不典型增生 (moderate dysplasia，亦稱為 CIN II) 為三分之二的鱗狀上皮細胞病變，而重度不典型增生 (severe dysplasia，亦稱為 CIN III) 為整個鱗狀上皮細胞病變。子宮頸癌形成過程在 HPV 致癌株感染後可能需要十年以上的時間，病理階段相當緩慢，若能在子宮頸癌發生前針對子宮頸上皮細胞病變做診斷，可以有效預防子宮頸癌形成。

數十年來，子宮頸抹片檢查 (papanicolaou test)、陰道鏡檢查 (colposcopy) 和活檢 (biopsy) 的落實與普及，雖然有效地降低了子宮頸癌的發生率，但無論是在子宮頸癌的檢測，抑或是對子宮頸癌的治療效果評估，都仍然富有挑戰性。因此，在子宮頸癌的診斷與治療中，促進現有檢測技術的發展與改進是一個相當需要關注的議題。

除了上述提到的預防性檢查之外，治療中的觀察追蹤患處狀況也是很重要的課題。子宮頸癌患者根據不同情況對應到不同類型的治療方法，像是冷刀錐狀手術 (cold-knife conization)、環式電頻切除手術 (loop electrosurgical excision procedure, LEEP)、放射治療、化學方法等。在這些治療的術前、術中和術後階段，觀察患處狀況的輔助工具是不可或缺的，手術切除過程中的精確定位和放射治療後恢復狀態的觀察目前主要是由肉眼判斷，若能加入可以提供子宮頸高解析度和即時成像的成像工具，將會有助於對子宮頸的診斷評估。目前，已有許多新的光學成像技術被提出使用在子宮頸癌的早期診斷中，其中包含擴散反射光譜法 (diffuse reflectance spectroscopy, DRS)<sup>(3)</sup>、螢光光譜法 (fluorescence spectroscopy)<sup>(4,5)</sup> 以及拉曼光譜法 (Raman spectroscopy)<sup>(6)</sup>，然而這些光學成像技術進行診斷的準確性仍然有限，並且這些技術無法提供如組織病理學分析所提供的組織結構資訊。

迄今為止，已有數項研究評估光學同調斷層掃描 (optical coherence tomography, OCT) 在子宮頸成像中的準確性和潛力<sup>(7-9)</sup>。Chen 等人研究使用 OCT 系統並搭配該研究團隊所自行開發的 OCT 探頭，針對由猴子取下的離體陰道組織 (Ex vivo vaginal tissue from sacrificed macaque) 去定量測量子宮頸內黏液的厚度及監測離體猴子宮頸的動態厚度變化<sup>(10)</sup>。Lee 等人的研究提出利用極化光學同調斷層術 (polarization-sensitive Optical Coherence Tomography, PS-OCT) 量測並量化由子宮頸上皮內瘤病變所引起的子宮頸上皮組織光學特徵中之極化變化<sup>(11)</sup>。除了透過 OCT 探頭檢測猴子的離體子宮頸之外，Zuluaga 等人的研究分析背向散射光的強度和子宮頸上皮的訊號衰減率以區分正常與異常活體子宮頸上皮細胞<sup>(12)</sup>。Gallwas 等人的研究提出了在陰道鏡技術的輔助下進行的 OCT 系統可以識別子宮頸的分層和結構變化，以此結果判斷子宮頸癌前期 CIN 的特徵<sup>(13,14)</sup>。

然而，上述提出的研究仍存在一些侷限性。因為子宮頸管的複雜結構，上述研究使用材質較剛硬且大尺寸的內視鏡無法得到在轉化區 (transformation zone) 以及子宮頸內管 (cervical canal) 的完整影像，對子宮頸進行三維的 OCT 成像也是一大挑戰，並且可能會引起患者的不適。因此，開發結合微型和柔性的成像導管的高速掃描 OCT 系統，對子宮頸進行大範圍的視野成像，是目前相當需要發展的方向。

## 二、光學同調斷層掃描介紹

光學同調斷層掃描 (OCT) 是一種不需破壞組織表面即可得到組織深度影像的即時光學成像技術，能夠對組織結構進行二維或三維成像，該影像解析度可達到微米等級，並且不需顯影劑的搭配使用。如圖 1 所示，與其他可得到深度資訊的生物醫學成像技術相比，OCT 可以實現比超音波 (ultrasound) 更高的解析度，並且可以得到比共軛焦顯微技術 (confocal microscopy) 更深的組織結構影像，因此 OCT 填補了生物醫學影像上高解析度及較深深度資訊的需求。OCT 成像性能包括速度、解析度、功能的進步及診斷裝置像是手持式探頭、成像導管的設計，都提高了 OCT 在醫療領域上的使用價值。

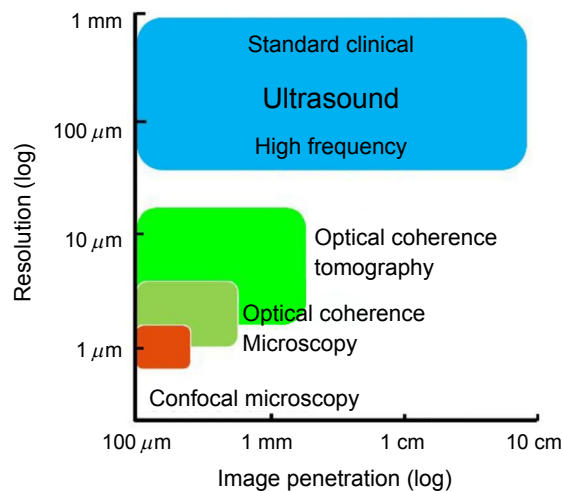


圖 1. 生物醫學成像技術的成像穿透與成像解析度的比較 (超音波、光學同調斷層掃描術、光學同調斷層顯微術、共軛焦顯微鏡)。

OCT 的成像原理是利用低同調性干涉測量技術 (low-coherence interferometry, LCI) 來檢測背向散射光的回波時間延遲<sup>(15)</sup>，如圖 2 所示。透過測量樣本端 (sample arm) 與參考端 (reference arm) 之間的光程差，從而得到背向散射光訊號的深度位置。最先發展的 OCT 是基於時域測量技術，稱為時域光學同調斷層掃描術 (time domain optical coherence tomography, TD-OCT)，在 TD-OCT 中，需要移動參考端中的反射鏡以對來自樣本端中樣本內不同深度的光向後散射產生干涉，但參考端中移動反射鏡速度嚴重限制了系統的掃描速度，並且來回擺動容易發生掃描錯誤，進而影響了 OCT 的檢測靈敏度和成像速度。因此，Fercher 等人已經提出了傅里葉域光學同調斷層掃描術 (Fourier domain optical coherence tomography, FD-OCT)<sup>(16)</sup>，透過採用頻譜或是波長解析式之干涉訊號偵測技術，因此在參考端中將不再需要繼續移動反射鏡來完成縱向掃描。

FD-OCT 包括兩種不同 OCT 技術：頻域式光學同調斷層掃描術 (spectral-domain optical coherence tomography, SD-OCT) 和掃頻式光學同調斷層掃描術 (swept-source optical coherence tomography, SS-OCT)。在 SD-OCT 和 SS-OCT 中，都可以透過對檢測到的干涉訊號進行傅立葉轉換來重建深度方向的結構訊息。SD-OCT 是使用低同調寬頻光源，當光入射到樣本上會產生來自樣本內部不同深度的背向散射光後，再利用光譜儀來檢測從參考端返回的光和樣

本端中所有深度所產生的光譜干涉訊號。而 SS-OCT 則是使用波長掃頻式雷射光源，在不同時間輸出不同波長且具有窄線寬 (narrow linewidth) 之光束，並且輔以平衡式光電偵測器來檢測干涉訊號並消除來自光源的雜訊。

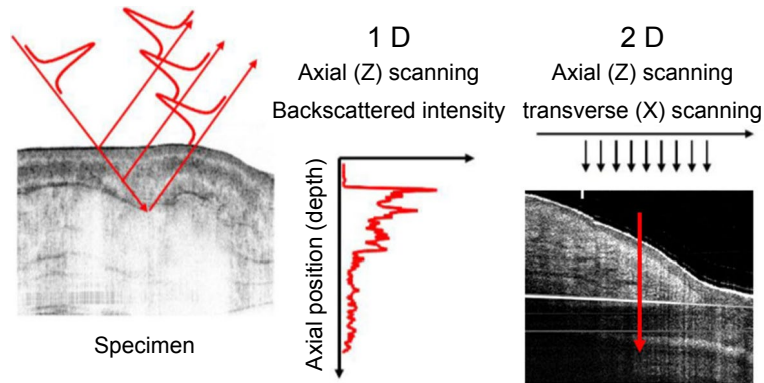


圖 2. OCT 的成像概念，通過在樣本表面上的掃描光束來獲取二維或三維組織結構資訊。

### 三、婦科專用內視鏡 OCT 系統介紹

前述所提出的研究中，OCT 成像內視鏡探頭的尺寸較大並且材質較為剛硬。因此，僅能夠在有限的視野範圍中對子宮頸進行 OCT 成像，而無法得到在子宮頸轉化區以及在子宮頸內管的完整影像。此成像範圍限制因而導致大多數的研究被侷限在只能針對活檢或手術切除的離體 (ex vivo) 子宮頸組織進行成像。另外，若將 OCT 與陰道鏡儀器結合，可以輔助陰道鏡進行診斷，但由於光學設計中由探頭末端透鏡至組織表面的工作距離較長，因此成像解析度受限。

在本研究室中，我們針對婦科子宮頸 OCT 成像開發了結合內視鏡導管的 OCT 系統，此內視鏡導管 OCT 系統可對子宮頸內管進行三維成像。在進行人體研究之前，我們已經對系統性能進行了一系列檢測，並獲得以人類指尖為活體樣本進行影像採集的初步測試數據。未來將會與醫院合作進行人類子宮頸的體內成像，並利用我們所開發的演算法做影像分析，將其與醫療結合，輔助臨床醫師診斷婦科疾病。

圖 3 為結合內視鏡導管的 OCT 系統示意圖。在此系統之中所使用的掃頻式雷射光源 (wavelength-swept laser light source) 之中心波長為 1310 nm，而掃描波長範圍 (tuning range) 為 100 nm，掃描率 (sweep rate) 為 100 kHz。在 OCT 系統干涉儀的樣本端中，來自光纖耦合器 (fiberoptic coupler, FC1) 的輸出光被傳送到光纖循環器 (circulator, CIR2)，該光纖循環器則進一步連接到內視鏡導管的旋轉接頭 (rotary joint, RJ)，在我們開始進行影像採集掃描之前，我們會將訂製的內視鏡導管 (catheter) 進行高層次消毒後，然後再將導管連接到旋轉接頭的輸出端口。內視鏡導管的最外層包覆著生物相容材質的保護套 (plastic sheath)，並且導管的尖端包覆著更為柔軟的塑料，可以確保在生物影像採集掃描操作進行時的安全性。內視鏡導管透過側向螺旋掃描可以實現 OCT 三維成像，導管旋轉馬達的回抽長度最大可以達到 6 cm，並且在影像採集的導管回抽過程中可提供實時成像。該系統在組織中的成像深度最大為 3 mm，並且系統影像縱向解析度達到 7.5 微米等級。

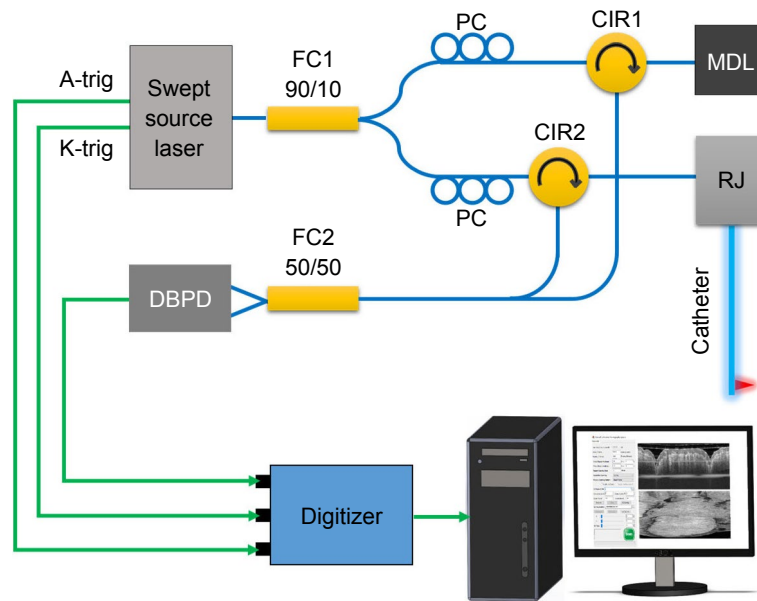


圖 3. 內視鏡 OCT 系統示意圖。DBPD (dual-balanced photodiode)：雙平衡光電偵測器；RJ (rotary joint)：內視鏡導管旋轉接頭；MDL (motorized delay line)：電動光纖延遲線；CIR (circulator)：光纖循環器；FC (fiberoptic coupler)：光纖耦合器；PC (polarization controller)：極化控制器。

在系統干涉儀的參考端中，來自光纖循環器 CIR1 的輸出光被傳送進入電動光纖延遲器 (motorized delay line, MDL)，該光纖延遲線由延遲器控制器所控制而修改輸入參數，藉由改變光纖延遲器的延遲時間可以調整參考端的光程 (optical path length)，進而與樣本端的光程進行光程匹配，由參考端的 MDL 反射回去的光會與由樣本端反射的光進行干涉，而後干涉光將通過光纖耦合器 FC2 傳送進入到雙平衡光電偵測器 (dual-balanced photodiode, DBPD, Thorlabs, Inc.) 進行訊號接收，再使用 12-bit 類比數位轉換器 (ATS9350, AlazarTech) 將由 DBPD 接收的類比電訊號轉換為數位電訊號，以進行後續訊號處理和影像重建。軟體方面我們使用 C++ 程式語言編寫了內部開發軟體引擎，以同步方式進行數據採集、儀器控制以及實時成像處理。

#### 四、成像結果與分析

為了讓內視鏡 OCT 系統能夠更適合應用於醫學臨床使用上，我們為此內視鏡 OCT 系統設計並且製作了專用的醫療用光學台車，如圖 4(a) 所示，系統之中包含導管內視鏡的旋轉接頭、OCT 干涉儀的光學零件、掃頻式雷射光源、電源供應器、電腦主機以及螢幕顯示器，皆整合於我們所設計的醫療用光學台車之中，未來將可以更加便利於醫學臨床診間中使用，而導管內視鏡可在每次成像前後與 RJ (rotary joint) 斷開分離以進行浸泡與高層次消毒，其消毒過程與目前內視鏡之再處理所使用之過程一致。

為了初步驗證系統的性能，我們使用該導管內視鏡 OCT 系統對人類的指尖進行 OCT 三維成像，其中內視鏡探頭以每秒 20 幀的旋轉速度 (rotation speed) 進行旋轉，回拉速度 (pullback speed) 為 0.7 mm/s，以旋轉回拉的方式可以達到側向螺旋掃描，即可得到 OCT 三維影像。圖 4(b) 為握住導管內視鏡之尖端的人類指尖 OCT 橫截面影像，由該圖可以清楚地識別出表皮 (epidermis)、真皮 (dermis) 和汗腺 (sweat ducts) 這些具有特徵性的解剖學特徵，結果也表明了利用此內視鏡導管 OCT 系統可以良好的識別出子宮頸上皮結構，並且可以證明該內視鏡導管 OCT 系統能夠在生物體成像獲得高質量 OCT 影像的可行性。

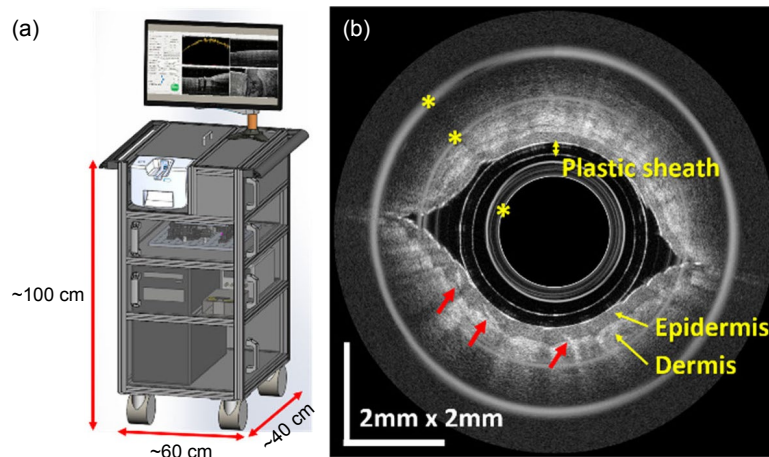


圖 4. (a)內視鏡導管 OCT 系統專用之醫療用光學台車的 3D 繪圖 (Solidworks)。(b) 人類指尖 OCT 橫截面影像，特徵包含表皮 (epidermis)、真皮 (dermis) 和紅色箭頭所指的汗腺 (sweat ducts)。\*: 系統寄生反射殘影訊號。

## 五、結論

數十年來，子宮頸癌在婦科癌症中的患病率始終是居高不下，其嚴重性不容忽視，改良促進子宮頸癌的預防與治療一直是許多學者所致力的目標。現今用於子宮頸癌的診斷技術雖已廣為發展，卻仍有許多無法突破的限制與缺陷。光學同調斷層掃描是一種不需破壞組織表面即可得到組織深度影像的實時光學成像技術，能夠對組織結構進行二維或三維成像，OCT 影像解析度可達到微米等級，並且不需顯影劑的搭配使用。與其他可得到深度資訊的生物醫學成像技術相比，OCT 可以實現比超音波還要更高的影像解析度，並且可以得到比共軛焦顯微技術還要更深的組織結構影像。在本研究室中，我們針對婦科子宮頸 OCT 成像開發了基於內視鏡導管的 OCT 系統，此內視鏡導管 OCT 系統可對子宮頸內管進行三維成像。在進行人體研究之前，我們已經對系統性能進行了一系列檢測，並獲得了以人類指尖為活體樣本進行影像採集的初步測試數據。未來將會與醫院合作進行人類子宮頸的體內成像，並利用我們所開發的演算法做影像分析，將其與醫療結合，輔助臨床醫師診斷婦科疾病。相信此先進且新穎的生物影像技術，對於現今子宮頸癌的診斷流程，包括癌前病變的早期診斷及後續治療等，都有相當大的助益。

## 參考文獻

1. D. R. Lowy, D. Solomon, A. Hildesheim, J. T. Schiller, and M. Schiffman, *Cancer*, **113** (S7), 1980 (2008).
2. O. Reich and S. Regauer, *International Journal of Cancer*, **137** (10), 2520 (2015).
3. D. Arifler, C. MacAulay, M. Follen, and R. Richards-Kortum, *Journal of Biomedical Optics*, **11** (6), 064027 (2006).
4. S. M. Chidananda, K. Satyamoorthy, L. Rai, A. P. Manjunath, and V. B. Kartha, *International Journal of Cancer*, **119** (1), 139 (2006).
5. K. Pandey, A. Pradhan, A. Agarwal, A. Bhagoliwal, and N. Agarwal, *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, **62** (4), 432 (2012).
6. F. M. Lyng, D. Traynor, I. R. M. Ramos, F. Bonnier, and H. J. Byrne, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **407** (27), 8279 (2015).
7. I. Kuznetsova et al., Optical coherence tomography in diagnosing cervical cancer (BiOS 2000 The International Symposium on Biomedical Optics). SPIE, (2000).
8. Z. H. Liu et al., *International Journal of Gynecological Cancer*, **20** (2), 283(2010).
9. S. E. Belinson et al., *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **17** (2), 160 (2013).
10. S. Y. Chen et al., *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **5** (1), 40 (2015).
11. S. W. Lee et al., *Opt Express*, **16** (4), 2709 (2008).
12. A. F. Zuluaga, M. Follen, I. Boiko, A. Malpica, and R. Richards-Kortum, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **193** (1), 83 (2005).
13. J. Gallwas, L. Turk, K. Friese, and C. Dannecker, *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **36** (5), 624 (2010).
14. J. K. S. Gallwas et al., *Lasers in Surgery and Medicine*, **43** (3), 206 (2011).
15. D. Huang et al., *Science*, **254** (5035), 1178 (1991).
16. A. F. Fercher, C. K. Hitzenberger, G. Kamp, and S. Y. El-Zaiat, *Optics Communications*, **117** (1), 43 (1995).

## 作者簡介

吳孟珊女士現為國立臺灣大學光電工程所博士生。

Meng-Shan Wu is currently a Ph.D. student of Graduate Institute of Photonics and Optoelectronics at National Taiwan University.

巫易純女士現為國立臺灣大學光電工程所博士生。

Yi-Chun Wu is currently a Ph.D. student of Graduate Institute of Photonics and Optoelectronics at National Taiwan University.

李翔傑先生為美國麻省理工學院電機博士，現為臺灣大學光電工程學研究所暨電機工程學系助理教授。

Hsiang-Chieh Lee received his Ph.D. in Electrical Engineering (with focus on bioelectronics and biophotonics) from Massachusetts Institute of Technology, U.S.A. He is currently an assistant professor of Graduate Institute of Photonics and Optoelectronics and Department of the Electrical Engineering at National Taiwan University.