

宫颈癌诊治

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002843

MRI预测宫颈癌放化疗后复发及转移的研究进展

曹媛,樊晓妹

(河北医科大学第四医院妇科,石家庄 050000)

【摘要】复发及转移性宫颈癌预后很差,初始治疗后复发转移风险的预判对降低宫颈癌复发率和延长生存期至关重要。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)为宫颈癌影像学诊断的重要手段,在宫颈癌诊断、疗效评估及预后预测方面显现出重要作用。本文就多种磁共振成像技术对宫颈癌放化疗后复发及转移预测的研究进展进行阐述。

【关键词】宫颈癌;放化疗;磁共振成像;预测

【中图分类号】R737.33

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-02-28

Progress of MRI in predicting the recurrence and metastasis of cervical cancer after radiotherapy and chemotherapy

Cao Yuan, Fan Xiaomei

(Department of Gynecological Oncology, The 4th Hospital of Hebei Medical University)

【Abstract】The prognosis of recurrent and metastatic cervical cancer is very poor. The risk prediction of the recurrence and metastasis after initial treatment is very important for reducing the recurrence rate of cervical cancer and prolonging the survival. MRI is an important imaging method for cervical cancer diagnosis, and it plays an important role in the diagnosis, efficacy evaluation and prognosis prediction. The article focuses on MRI to elaborate the progress of predicting the recurrence and metastasis of cervical cancer after radiotherapy and chemotherapy.

【Key words】cervical cancer; radiotherapy and chemotherapy; magnetic resonance imaging; prediction

宫颈癌(cervical cancer, CC)是女性第4大常见恶性肿瘤^[1],每年新增病例约53万人,死亡27万人^[2]。复发性宫颈癌预后很差,1年生存率仅为15%~20%^[3],是宫颈癌的主要致死原因。早期鉴别宫颈癌的治疗效果和预测复发转移是获得良好预后的关键。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)作为宫颈癌的标准诊断方式^[4],具有软组织分辨率高、多序列、多方位、多参数成像等优点。本文探讨功能MRI对宫颈癌放化疗后复发及转移预测方面的研究进展。

1 磁共振弥散加权成像

1.1 基本原理

磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)通过检测组织中水分子弥散运动受限的方向及程度,间接反映

组织微观结构变化。表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)是重要的定量参数指标,通过量化水分子的弥散程度来反映组织病变。有研究表明,ADC值的变化早于肉眼可见的肿瘤形态学变化,可以有效评估和预测肿瘤治疗效果^[5]。然而ADC值只反映水分子扩散能力,不能反映肿瘤血流灌注情况。基于双指数模型的多b值体素内不相干运动成像(intravoxel incoherent motion, IVIM)兼顾了2个方面,能更真实地反映病变组织的生物学特点。IVIM主要通过扩散相关系数(D,纯分子扩散)、灌注相关系数(D*,伪扩散系数)和灌注分数(f)进行评估,可根据Le Bihan D^[6]提出的双指数模型获得。当b值较低时,其主要反映病变的血液灌注情况,而高b值时主要反映水分子弥散能力^[7]。

1.2 DWI预测宫颈癌复发及转移的应用

DWI通过对水分子扩散运动能力的量化,能早期评估疗效及预测预后。Fu ZZ等^[8]研究显示放化疗后无残留患者的平均ADC值明显高于残余肿瘤者,ADC值在评估宫颈癌疗效方面是有效的。Yang W等^[9]研究发现ADC值是预测侵袭性宫颈癌淋巴结状态简单有效的指标,且最小ADC比值(最小ADC值/肿瘤ADC值)是区分有无淋巴血管浸润的最佳指标。双指数模型在宫颈癌方面的研究也越来越多,Winfield

作者介绍:曹媛, Email: cy3141592653@163.com,

研究方向:妇科恶性肿瘤放化疗。

通信作者:樊晓妹, Email: fanxiaomei2006@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81771462)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210514.0840.008.html>

(2021-05-16)

JM^[10]发现 D^* 值和 f 值可以区分肿瘤的分化程度,鉴别鳞癌与腺癌,但具体数值仍待进一步研究。Wang YC 等^[11]研究发现治疗前 ADC 值或 D 值较高的宫颈癌可能对新辅助化疗更有效,可以用来预测新辅助化疗的疗效。近年来,肿瘤间质比(tumor-stroma ratio, TSR)被认为是宫颈癌的一个独立预后因素,用来预测宫颈癌的疗效^[12]。有研究发现, D 值与 TSR 呈密切负相关, f 值与 TSR 呈中度负相关^[13]。这是由于基质贫乏的肿瘤细胞填充更密集,从而限制了水的扩散,降低了 D 值。而 f 值反映了未成熟血管和微血管通透性的血管生成过程,这与毛细血管网络的丰度和毛细血管的通透性有关,也与间质体积和间质流体压力有关,血管体积、间质体积和间质流体压力等可能导致 TSR 变化,然而详细的互动机制有待进一步探索。低氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1 α , Hif-1 α)的表达与肿瘤放化疗疗效密切相关^[14]。由于 D 值与细胞密度、组织学分级和肿瘤间质比有关,与肿瘤缺氧密切相关, f 值反映可能导致缺氧的微血管及间质特征,如血管体积、间质体积和间质流体压力。Hif-1 α 高表达组的 D 值或 f 值高于低表达组^[15]。由于 D^* 巨大的标准差、数据不稳定性和对信噪比的依赖,很难准确地建模和测量,其与 Hif-1 α 表达之间没有相关性。另有研究显示,由于 f 值与血流灌注及肿瘤缺氧有关,低 f 值与宫颈癌放化疗后的不良预后相关^[16]。

1.3 不足

ADC 值测量需要人工设定和放置感兴趣区域(region of interest, ROI),并多次测量取平均值,必然会由于主观意识产生误差。另外,扩散敏感因子 b 值是影响成像相关参数的一个重要因素,目前部分研究认为 b 值选择在 500~1 000 s/mm² 是合理的^[17],但仍缺乏一个固定的标准。

2 动态增强扫描 MRI

2.1 基本原理

动态增强扫描 MRI(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)是经静脉注射造影剂后在特定时段对病变进行多次扫描,获取一系列磁共振图像。造影剂在不同组织中的分布量、分布时间及清除速度各不相同。在肿瘤组织中,由于新生毛细血管的基底膜不完整,通透性较大,增强扫描通常呈“速升速降型”或“速升缓降型”,而正常组织通常为“缓慢上升型”或“平台型”。DCE-MRI 建立了多种药代动力学模型,Tofts 双室模型最优。它通过时间信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC)获得的接受者操作特性曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)下面积,得到定量参数转运系数(K_{trans})、容积分数(V_e)与速率常数(K_{ep})。在组织毛细血管具有较高通透性时, K_{trans} 主要代表单位体积组织的血浆流量,而通透性低时, K_{trans} 反映单位体积组织渗透表面积。 K_{trans} 值越高表明组织代谢越快,其恶性程度也可能越高。 V_e 表示每单位体积组织的血管外-细胞外间隙容积,通过计算可获得

$$K_{ep}=K_{trans}/V_{e0}$$

2.2 DCE-MRI 在预测宫颈癌复发及转移方面的应用

DCE-MRI 通过反映肿瘤的局部微循环,在预测治疗效果方面的价值已被证实。Zheng XM 等^[18]对 85 例宫颈癌患者的 MRI 参数分析显示残余组具有较低的 K_{trans} 和较高的 ADC、 D 和 V_e , D 、 K_{trans} 、 V_e 和分期是独立预后因素。Feng Y 等^[19]对 38 例宫颈癌患者在 NACT(新辅助化疗前)1 周和后 4 周接受 DCE-MRI 和 DWI 检查,得出了区分显著反应组和非显著反应组的最佳阈值为治疗前 K_{trans} (0.702 0/min) 和 DK_{trans} (0.043 7/min),定量参数(治疗前 K_{trans} 、 DK_{trans} 和治疗前 K_{trans}) 与治疗前 ADC 联合应用可更准确地预测治疗效果。广泛缺氧的肿瘤对多种疗法抵抗,易于进展和转移扩散,在治疗前进行评估可以为高度缺氧的患者提供额外的治疗以提高生存率,为氧合良好的肿瘤患者减少治疗剂量以减少副作用。Gaustad JV 等^[20]发现 K_{trans} 反映血流低灌注时自然发生的缺氧及治疗引起的缺氧,而不能反映治疗引起的需氧细胞灭活引起的缺氧(即增加的低氧分数而不减少血液灌注)及组织间液压增高引起的转移潜能。

2.3 不足

由于不同机构选择的机器、扫描时像及具体参数不同,DCE-MRI 仍缺乏一个标准化的参数测量,随着技术的不断发展及标准化,它的应用将更加广泛。

3 酰胺质子转移加权成像

3.1 基本原理

酰胺质子转移加权成像(amide proton transfer weighted imaging, APTWI)是由 Zhou JY 等^[21]于 2003 年提出的一种 MR 分子成像技术,它利用特定的射频脉冲使组织中游离蛋白质/多肽中的酰胺质子饱和,然后利用酰胺质子和水质子之间的化学交换,将难以检测的酰胺质子浓度变化转化为可检测的水信号变化,通过检测游离蛋白和多肽的含量来反映病变的特征。以往研究发现 APTWI 信号与细胞增殖^[22]呈正相关,APTWI 信号的增加提示肿瘤细胞在增殖和异常蛋白合成方面具有潜力。

3.2 APTWI 在预测宫颈癌复发及转移方面的应用

APTWI 技术评估宫颈癌组织学特征的相关研究尚处于早期阶段。He YL 等^[23]研究证明三维 TSE APTWI 在宫颈癌的鉴别中是可行的,宫颈癌的 APT 值明显高于正常宫颈。Li BB 等^[24]研究表明,APTWI 可能比 IVIM 衍生参数(ADC、 D 、 D^* 和 f) 在预测宫颈癌分化方面表现出更好的性能,低分化的宫颈鳞癌比高分化的具有更低的 APT 值。另有研究表明,APT 信号与蛋白质表达之间存在密切关系,APT 图像的异质性可能表现为肿瘤内部的不同成分^[25]。高信号强度的 APT 可能代表肿瘤的活跃代谢、大量蛋白质的产生及肿瘤血管生成。APT 信号相对较低时则可能是肿瘤的纤维成分,病变组织中肿瘤

细胞丰富的区域往往有更密集的信号,这限制了扩散。APT 在宫颈癌诊断评估方面的价值有待进一步研究。

3.3 不足

APTWI 序列的分辨率和信噪比较差,容易受各种类型伪影的影响,导致一些小病变的低质量图像。APT 效应与水的 T1 成像、磁化转移效应的背景、组织的含水量有关,但信号来源仍不清楚,需进一步确定 APT 在肿瘤成像中的机制。

4 弥散峰度成像

弥散峰度成像(diffusional kurtosis imaging,DKI)是由 Jensen JH 等^[26]于 2005 年首次提出的基于水分子在组织中非高斯分布理论的新型扩散成像技术。DKI 在原有扩散成像模型的基础上引入四阶三维张量概念,对水分子在组织中扩散特性的反映更准确。主要参数包括弥散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)的传统扩散参数(平均扩散率 MD、轴向扩散系数 DA、径向扩散系数 DR 和部分各向异性 FA)和 DKI 的特征性参数(平均扩散峰度值 MK、径向峰度 RK、轴向峰度 aAK)。MK 反映所有相同梯度方向上多个 b 值的平均扩散峰度值,是最重要的一个参数,它与微观结构的复杂程度密切相关,MK 值越大表明组织微观结构越复杂。MD 反映分子整体的弥散水平,与组织细胞密度有关,MD 值越大表明组织内水分子弥散受限程度越小。

近年来,MR 弥散峰度成像作为 DWI 的一个延伸,已越来越多地应用于宫颈癌。Meng N 等^[27]的研究显示与 APTWI 相比,DKI 具有更好的诊断性能,与病理分级和分期的相关性更高。主要由于不同类型宫颈癌的游离蛋白/多肽含量的差异小于水分子扩散的差异。其次,虽然已经确定了影响水分子在组织中扩散的各种因素,但引起微环境中蛋白质和多肽含量变化的因素仍需进一步探索。Wang P 等^[28]对 DKI 的扩散指数和峰度指数进行了初步研究,发现 MD 的减少和 MK 的增加可以区分组织分化的程度,在鉴别宫颈肿瘤和子宫肌层方面,MD 可能优于其他参数。然而,有研究得到不同的结果。Wang MD 等^[29]的结果显示,虽然 MD 和 MK 能区分组织分化,但它们在分离宫颈癌不同临床病理特征方面的作用有限,只有 MD 能够区分组织学亚型和 FIGO 分期(FIGO I/II 和 FIGO III/IV)。

在 DKI 的研究中应用较多的参数为 K 值及 D 值,其他参数的价值有待进一步挖掘。此外,DKI 扫描中使用的 b 值数量和值目前仍缺乏统一的标准。DKI 在宫颈癌诊断、评估预测等方面仍具有巨大的潜在价值。

5 MR 血氧水平依赖成像

缺氧是宫颈癌预后不良的重要因素,通过增加放射抵抗性和促进转移蛋白基因表达影响治疗效果^[30]。此外,肿瘤缺

氧可诱导增殖和抑制分化、坏死或凋亡^[31]引起侵袭性表型的发展。近来,非侵入性成像技术如血氧水平依赖磁共振在预测宫颈癌的治疗反应方面展现了潜在价值^[32]。它利用顺磁性脱氧血红蛋白 T2 信号的增加来量化肿瘤附近灌注微血管的氧合状态。较高的脱氧血红蛋白浓度将导致质子的 T2* 弛豫时间减少和周围组织去相。因此,高 R2* 值代表较高的脱氧血红蛋白水平及较低的血氧水平。

近来有研究显示,血氧水平依赖成像(blood oxygen level dependent magnetic resonance imaging,BOLD-MRI)是评估宫颈癌同步放化疗早期变化的一种可重复性技术^[33]。Lee J 等^[34]发现宫颈癌治疗前的肿瘤 R2* 值是预测疾病进展和生存的独立因素,R2* 高于截止值患者的无进展生存时间明显低于截止值的患者。另有研究发现肿瘤 R2* 与患者的肿瘤缩小百分比呈显著负相关,并可能显示同步放化疗的早期生理变化^[35]。Li XS 等^[36]对 40 例宫颈癌患者在放疗治疗前后 2 周进行肿瘤氧张力测量发现治疗前氧合状态比治疗后 2 周的氧合状态或在治疗期间氧合的变化对治疗效果的预测更敏感。R2* 值反映肿瘤的血液氧合状态,还受到血流量、血红蛋白水平、血容量和血管的影响。然而这些变化在 R2* 值和肿瘤氧合生理之间的关系尚不清楚。

6 MR 波普成像

MR 波普成像(magnetic resonance spectroscopy,MRS)通过测量活体组织代谢物的化学成分和含量来进行评估,目前常用的是氢质子(¹H)波谱技术。通过 ¹H 在 MRS 谱线中共振峰的位置可以判断化合物的成分,通过共振峰的峰高和面积可以进行化合物的浓度分析。

MRS 对宫颈癌疗效评价最重要的代谢物为胆碱和脂质。Booth SJ 等^[37]认为,MRS 可能具有表征妇科恶性肿瘤的能力,11 例(73%)宫颈癌患者中有 8 例出现胆碱峰。另有研究表明,MRS 可检测到宫颈肿瘤脂质水平升高,并且与肿瘤负荷无关,被证明可用于区分早期浸润性和非浸润性宫颈病变^[38]。目前,MRS 对肿瘤治疗反映预测方面的研究很少,Lyng H 等^[39]认为宫颈肿瘤的凋亡活性与 MRS 谱中的脂质代谢物有关,而肿瘤细胞分数和肿瘤细胞密度与胆碱、肌酸、牛磺酸、葡萄糖和乳酸代谢物有关,MRS 可用于探讨细胞凋亡在恶性疾病过程中的作用,并可以通过检测治疗诱导的细胞凋亡来预测宫颈癌的治疗反应。然而部分研究认为 MRS 在诊断及评估宫颈癌疗效方面的价值有限。Allen JR 等^[40]指出 ¹H-MRS 在显示正常组织和宫颈肿瘤组织时有可重复性的光谱差异,然而对于微小病灶复发的信号显示仍然很差,需要行进一步研究并进行活检,以验证 MRS 在区分疾病未控或复发与坏死、纤维化方面的准确性。Rizzo S 等^[41]对宫颈癌患者治疗前和治疗期间 CHO/H₂O 比值变化进行检测,结果显示在应答者和非应答者之间没有显著差异。基于这些相互矛盾的结果,MRS

作为宫颈癌治疗反应的早期预测因子作用有限,其价值仍有待更多研究进行证实。

7 计算机辅助检测的发展

近年来,计算机辅助检测(computer-aided design, CAD)技术在医学影像分析领域发展迅速^[42]。CAD 技术能够将医学影像图像转变为定量化数据,构成高维度数据矩阵,通过建立计算机自主学习模型,探究影像图片特征与疾病生物学特征以及预后的深层次联系^[43]具有良好的可信度。常用的 CAD 方法包括神经网络(BP、DNN、CNN 等)以及相关智能算法(SVM、决策树、随机森林等),Matlab 提供的神经网络工具箱功能非常强大,包罗各种目前比较流行的算法,使用简单,应用相关智能计算方法能显著提高医学影像技术对各种疾病诊断及预后的预测能力。Li X 等^[44]使用 CNN 对来自国内多家医院的超声成像数据进行训练及验证,提高甲状腺癌诊断的准确性。Xie F 等^[45]利用 BP 神经网络对数字皮肤镜图像进行学习训练,提供了黑色素瘤良恶性分类诊断的新方法。Wang R 等^[46]的研究中,基于支持向量机 SVM 的分析,建立前瞻性临床数据预测模型,对前列腺癌临床特征数据和来自多参数磁共振的前列腺癌影像数据进行分析,并结合临床随访数据进行验证,提高了对前列腺癌预后的预测能力。然而, CAD 技术在宫颈癌方面的应用尚不成熟,需要进一步探究其用于宫颈癌放疗后复发与转移预测能力的临床价值。

复发转移性宫颈癌是威胁女性健康的一个重要因素。新兴 MRI 技术通过对宫颈癌疗效的预测,以指导个体化治疗的选择,从而降低复发率,延长生存期。目前部分研究尚处于初级阶段,仍需一些具有明确终点的大样本、前瞻性研究以评估其临床价值。随着功能 MRI 技术的进一步发展和不断完善,相信必将带来更成熟的应用前景。

参 考 文 献

- [1] Castanon A, Landy R, Pesola F, et al. Prediction of cervical cancer incidence in England, UK, up to 2040, under four scenarios: a modelling study[J]. *Lancet Public Health*, 2008, 3(1): e34-e43.
- [2] Johnson HC, Lafferty EI, Eggo RM, et al. Effect of HPV vaccination and cervical cancer screening in England by ethnicity: a modelling study[J]. *Lancet Public Health*, 2008, 3(1): e44-e51.
- [3] Li N, Sun Q, Yu Z, et al. Nuclear-targeted photothermal therapy prevents cancer recurrence with near-infrared triggered copper sulfide nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(6): 5197-5206.
- [4] Valentini AL, Miccò M, Gui B, et al. The PRICE study: the role of conventional and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in assessment of locally advanced cervical cancer patients administered by chemoradiation followed by radical surgery[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(6): 2425-2435.

- [5] Türkbeý B, Aras Ö, Karabulut N, et al. Diffusion-weighted MRI for detecting and monitoring cancer: a review of current applications in body imaging[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2012, 18(1): 46-59.
- [6] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders[J]. *Radiology*, 1986, 162(2): 401-407.
- [7] Vidić I, Egnell L, Jerome NP, et al. Modeling the diffusion-weighted imaging signal for breast lesions in the b=200 to 3 000 s/mm² range: quality of fit and classification accuracy for different representations[J]. *Magn Reson Med*, 2020, 84(2): 1011-1023.
- [8] Fu ZZ, Peng Y, Cao LY, et al. Value of apparent diffusion coefficient(ADC) in assessing radiotherapy and chemotherapy success in cervical cancer[J]. *Magn Reson Imaging*, 2015, 33(5): 516-524.
- [9] Yang W, Qiang JW, Tian HP, et al. Minimum apparent diffusion coefficient for predicting lymphovascular invasion in invasive cervical cancer[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 45(6): 1771-1779.
- [10] Winfield JM, Orton MR, Collins DJ, et al. Separation of type and grade in cervical tumours using non-mono-exponential models of diffusion-weighted MRI[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(2): 627-636.
- [11] Wang YC, Hu DY, Hu XM, et al. Assessing the early response of advanced cervical cancer to neoadjuvant chemotherapy using intravoxel incoherent motion diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a pilot study[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2016, 129(6): 665-671.
- [12] Li X, Wang P, Li D, et al. Intravoxel incoherent motion MR imaging of early cervical carcinoma: correlation between imaging parameters and tumor-stroma ratio[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(5): 1875-1883.
- [13] Wu WC, Yang SC, Chen YF, et al. Simultaneous assessment of cerebral blood volume and diffusion heterogeneity using hybrid IVIM and DK MR imaging: initial experience with brain tumours[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(1): 306-314.
- [14] Senchukova MA, Makarova EV, Shurygina EI, et al. Morphological characteristics and clinical significance of different types of tumor vessels in patients with stages I-IIA of squamous cervical cancer[J]. *Oncol*, 2020, 2020: 3818051.
- [15] Li XS, Wu SD, Li DC, et al. Intravoxel incoherent motion combined with dynamic contrast-enhanced perfusion MRI of early cervical carcinoma: correlations between multimodal parameters and HIF-1 α expression[J]. *Magn Reson Imaging*, 2019, 50(3): 918-929.
- [16] Du S, Sun H, Gao S, et al. Relationship between ¹⁸F-FDG PET metabolic parameters and MRI intravoxel incoherent motion (IVIM) histogram parameters and their correlations with clinicopathological features of cervical cancer: evidence from integrated PET/MRI[J]. *Clin Radiol*, 2019, 74(3): 178-186.
- [17] Namimoto T, Awai K, Nakaura T, et al. Role of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of gynecological diseases[J]. *Eur Radiol*, 2009, 19(3): 745-760.
- [18] Zheng XM, Guo WQ, Dong JN, et al. DCE-MRI pharmacokinetic parameter maps for cervical carcinoma prediction[J]. *Magn Reson Imaging*, 2020, 72: 159-166.
- [19] Feng Y, Liu H, Ding YY, et al. Combined dynamic DCE-MRI and

- diffusion-weighted imaging to evaluate the effect of neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer[J]. Tumori, 2020, 106(2): 155–164.
- [20] Gaustad JV, Hauge A, Wegner CS, et al. DCE-MRI of tumor hypoxia and hypoxia-associated aggressiveness[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(7): 1979.
- [21] Zhou JY, Payen JF, Wilson DA, et al. Using the amide proton signals of intracellular proteins and peptides to detect pH effects in MRI[J]. Nat Med, 2003, 9(8): 1085–1090.
- [22] Sagiya K, Mashimo T, Togao O, et al. *In vivo* chemical exchange saturation transfer imaging allows early detection of a therapeutic response in glioblastoma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(12): 4542–4547.
- [23] He YL, Li Yi, Lin CY, et al. Three-dimensional turbo-spin-echo amide proton transfer-weighted mri for cervical cancer: a preliminary study[J]. Magn Reson Imaging, 2019, 50(4): 1318–1325.
- [24] Li BB, Sun HZ, Zhang SY, et al. The utility of APT and IVIM in the diagnosis and differentiation of squamous cell carcinoma of the cervix: a pilot study[J]. Magn Reson Imaging, 2019, 63: 105–113.
- [25] Scheidegger R, Wong ET, Alsop DC. Contributors to contrast between glioma and brain tissue in chemical exchange saturation transfer sensitive imaging at 3 Tesla[J]. Neuroimage, 2014, 99: 256–268.
- [26] Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, et al. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging[J]. Magn Reson Med, 2005, 53(6): 1432–1440.
- [27] Meng N, Wang X, Sun J, et al. Application of the amide proton transfer-weighted imaging and diffusion kurtosis imaging in the study of cervical cancer[J]. Eur Radiol, 2020, 30(10): 5758–5767.
- [28] Wang P, Thapa D, Wu G, et al. A study on diffusion and kurtosis features of cervical cancer based on non-Gaussian diffusion weighted model[J]. Magn Reson Imaging, 2018, 47: 60–66.
- [29] Wang M, Peruchio JAU, Chan Q, et al. Diffusion kurtosis imaging in the assessment of cervical carcinoma[J]. Acad Radiol, 2020, 27(5): e94–e101.
- [30] Brown JM, Giaccia AJ. The unique physiology of solid tumors: opportunities (and problems) for cancer therapy[J]. Cancer Res, 1998, 58(7): 1408–1416.
- [31] Lyng H, Sundfor K, Trope C, et al. Disease control of uterine cervical cancer: relationships to tumor oxygen tension, vascular density, cell density, and frequency of mitosis and apoptosis measured before treatment and during radiotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(3): 1104–1112.
- [32] Gui B, Miccò M, Valentini AL, et al. Prospective multimodal imaging assessment of locally advanced cervical cancer patients administered by chemoradiation followed by radical surgery—the “PRICE” study 2: role of conventional and DW-MRI[J]. Eur Radiol, 2019, 29(4): 2045–2057.
- [33] Choi SH, Kim CK, Park JJ, et al. Assessment of early therapeutic changes to concurrent chemoradiotherapy in uterine cervical cancer using blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging[J]. J Comput Assist Tomogr, 2016, 40(5): 730–734.
- [34] Lee J, Kim CK, Gu KW, et al. Value of blood oxygenation level-dependent MRI for predicting clinical outcomes in uterine cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy[J]. Eur Radiol, 2019, 29(11): 6256–6265.
- [35] Kim CK, Park SY, Park BK, et al. Blood oxygenation level-dependent MR imaging as a predictor of therapeutic response to concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer: a preliminary experience[J]. Eur Radiol, 2014, 24(7): 1514–1520.
- [36] Li XS, Fan HX, Fang H, et al. Value of R2* obtained from T2*-weighted imaging in predicting the prognosis of advanced cervical squamous carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 42(3): 681–688.
- [37] Booth SJ, Pickles MD, Turnbull LW. *In vivo* magnetic resonance spectroscopy of gynaecological tumours at 3.0 Tesla[J]. BJOG, 2009, 116(2): 300–303.
- [38] Mahon MM, Cox IJ, Dina R, et al. ¹H magnetic resonance spectroscopy of preinvasive and invasive cervical cancer: *in vivo-ex vivo* profiles and effect of tumor load[J]. J Magn Reson Imaging, 2004, 19(3): 356–364.
- [39] Lyng H, Sitter B, Bathen TF, et al. Metabolic mapping by use of high-resolution magic angle spinning ¹H MR spectroscopy for assessment of apoptosis in cervical carcinomas[J]. BMC Cancer, 2007, 7: 11.
- [40] Allen JR, Prost RW, Griffith OW, et al. *In vivo* proton (¹H) magnetic resonance spectroscopy for cervical carcinoma[J]. Am J Clin Oncol, 2001, 24(5): 522–529.
- [41] Rizzo S, Buscarino V, Origgi D, et al. Evaluation of diffusion-weighted imaging (DWI) and MR spectroscopy (MRS) as early response biomarkers in cervical cancer patients[J]. Radiol Med, 2016, 121(11): 838–846.
- [42] Henriksen EL, Carlsen JF, Vejborg IM, et al. The efficacy of using computer-aided detection (CAD) for detection of breast cancer in mammography screening: a systematic review[J]. Acta Radiol, 2019, 60(1): 13–18.
- [43] Xing F, Xie Y, Su H, et al. Deep learning in microscopy image analysis: a survey[J]. IEEE Trans Neural Netw Learn Syst, 2018, 29(10): 4550–4568.
- [44] Li X, Zhang S, Zhang Q, et al. Diagnosis of thyroid cancer using deep convolutional neural network models applied to sonographic images: a retrospective, multicohort, diagnostic study[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(2): 193–201.
- [45] Xie F, Fan H, Li Y, et al. Melanoma classification on dermoscopy images using a neural network ensemble model[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2017, 36(3): 849–858.
- [46] Wang R, Wang J, Gao G, et al. Prebiopsy mp-MRI can help to improve the predictive performance in prostate cancer: a prospective study in 1 478 consecutive patients[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(14): 3692–3699.