

体素内不相干运动扩散加权成像参数与早期宫颈癌肿瘤基质比的相关性

何子福, 贾 方

(空军军医大学第一附属医院, 陕西 西安 710032)

摘要: [目的] 探讨体素内不相干运动 (intravoxel incoherent motion, IVIM) 扩散加权成像 (diffusion-weighted imaging, DWI) 参数与早期宫颈癌肿瘤基质比 (TSR) 的相关性。[方法] 2021 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 1 日期间选择 77 例早期宫颈癌患者纳入研究。患者均接受 IVIM-DWI 成像, 并测量 D、D* 和 f 值参数。根据 TSR 将肿瘤分为基质丰富组和基质贫乏组, 对两组的 IVIM 参数进行比较。采用多元回归分析 IVIM 参数与 TSR 之间的关系。[结果] 基质丰富肿瘤的 D 值和 f 值显著性低于基质贫乏肿瘤 ($P=0.018, 0.015$)。D 值与 TSR 呈密切负相关 ($r=-0.642, P=0.015$), f 值与 TSR 呈中度负相关 ($r=-0.503, P=0.028$)。D 值和 f 值在区分基质丰富和基质贫乏肿瘤的 ROC 曲线下面积分别为 0.834 (95%CI: 0.617~0.906) 和 0.677 (95%CI: 0.576~0.794)。多元回归分析显示, 肿瘤大小 ($P=0.007$)、TSR ($P=0.008$)、组织学分级 ($P=0.012$) 和组织类型 ($P=0.031$) 与 D 值相关。肿瘤大小 ($P=0.011$)、TSR ($P=0.021$) 和组织类型 ($P=0.037$) 与 f 值相关。[结论] IVIM-DWI 获得的 D 值和 f 值可以反映早期宫颈癌的 TSR 特征。

关键词: 体素内不相干运动; 扩散加权成像; 宫颈癌; 肿瘤基质比

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)12-1031-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.12.B010

Correlation of Intravoxel Incoherent Motion Diffusion Weighted Imaging Parameter and Tumor Stroma Ratio in Early Cervical Cancer

HE Zi-fu, JIA Fang

(The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: [Objective] To investigate the association of parameters derived from intravoxel incoherent motion (IVIM) diffusion-weighted imaging (DWI) with tumor stroma ratio (TSR) in early-stage cervical cancer. [Methods] Between January 2021 and December 2021, 77 patients with early-stage cervical cancer were enrolled in this study. All patients underwent IVIM-DWI imaging, and D, D*, and f-values were measured. Tumors were divided into stromal-rich and stromal-poor group according to TSR, and the IVIM parameters of the two groups were compared. Multivariate regression was used to analyze the relationship between IVIM parameters and TSR. [Results] Stromal-rich tumor had significantly lower D and f value than stromal-poor tumor ($P=0.018, 0.015$). The D value and f value were negatively correlated with TSR ($r=-0.642, P=0.015; r=-0.503, P=0.028$). The areas under the ROC curve (AUC) of D and f value for distinguishing stromal-rich and stromal-poor tumor were 0.834 (95%CI: 0.617~0.906) and 0.677 (95%CI: 0.576~0.794), respectively. Multiple linear regression analysis showed tumor size ($P=0.007$), TSR ($P=0.008$), histological grade ($P=0.012$) and histological type ($P=0.031$) were independently associated with D value, tumor size ($P=0.011$), TSR ($P=0.021$) and histological type ($P=0.037$) were independently associated with f-value. [Conclusion] D value and f value obtained from IVIM-DWI can reflect the TSR characteristics of early cervical cancer.

Subject words: intravoxel incoherent motion; diffusion weighted imaging; cervical cancer; tumor stroma ratio

肿瘤基质主要由细胞外基质、巨噬细胞、内皮细胞和癌相关成纤维细胞组成^[1]。多项研究表明, 肿瘤基

质在肿瘤的形成、进展、侵袭和转移中起关键作用^[1-2]。

最近, 肿瘤基质比 (tumor stroma ratio, TSR) 已被确定为一些实体瘤的独立预后因素, 如宫颈癌、消化系统癌和乳腺癌^[3-4]。因此, 定量估计 TSR 的非侵入性成

基金项目: 陕西省自然科学基金 (2020-Z-194)

通信作者: 贾 方, E-mail: lnx1995@163.com

收稿日期: 2022-04-25; **修回日期:** 2022-10-10

像技术将有助于监测治疗效果和预测肿瘤的预后。扩散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 已被认为是评估 TSR 的有用工具, 其反映组织微观结构, 例如细胞结构和细胞膜的完整性^[5]。然而, 纯分子扩散和微循环灌注同时对单指数 DWI 模式的 ADC 值有影响, 这可能会阻碍 ADC 值表征肿瘤微观结构的能力^[5]。体素内不相干运动 (intravoxel incoherent motion, IVIM) 理论使得使用多个 b 值 DWI 数据分离组织的纯水扩散和微循环灌注成为可能^[6]。在低 b 值下, 获得的数据主要表示灌注, 而在高 b 值下捕获的数据表示转化扩散^[7]。与单指数 DWI 模式相比, IVIM-DWI 可以更准确地评估肿瘤的微观结构。这种成像方法已被证明对于区分良性和恶性肿瘤以及预测对化疗的反应有用^[8]。然而, 目前较少研究分析宫颈癌的 IVIM-DWI 参数与组织学特征 (包括 TSR) 之间的关系。本研究旨在探讨 IVIM-DWI 在估计早期宫颈癌患者 TSR 中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2021 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 1 日期间选择空军军医大学第一附属医院早期宫颈癌患者 77 例纳入研究。纳入标准如下: (1) 活检病理证实为宫颈癌, FIGO 分期为 II B; (2) 患者计划接受手术; (3) 患者未接受术前放疗; (4) 手术后获得详细的组织病理学结果; (5) MR 检查和手术之间的时间间隔小于 7 d。排除标准包括核磁共振成像禁忌证、成像失败、患者不依从性和转向其他治疗。患者均被告知并签署同意参与这项研究。

1.2 核磁共振技术

MR 检查均使用具有 8 通道相控阵体线圈的 3.0T MRI 扫描仪 (Discovery MR 750, GE Healthcare) 进行。患者均以俯卧位成像。首先, 执行常规的 MRI 序列; 然后进行 IVIM-DWI 序列。常规 MRI 序列包括轴向脂肪抑制 T1WI (TR/TE 170/2.8 ms) 和 T2WI (TR/TE 3 500/70 ms)。主要参数如下: 层厚 5.0 mm; 层间间隙 0.5 mm; 视野 (FOV) 34 cm×34 cm; 矩阵大小 269×384。IVIM-DWI 序列是通过使用 STIR 脂肪饱和、单次、自旋回波平面回波成像获得。选择了 0、10、20、30、50、70、100、150、200、400、800、1 000、1 500、

2 000 和 2 500 s/mm² 的 15 个 b 值。激发次数分别为 1、3、3、3、3、2、2、2、3、3、5、6、6、8 和 8。其他主要参数如下: TR/TE 3 000/93.6 ms, 视野 (FOV) 34 cm×34 cm, 矩阵 128×160, 层厚 5 mm, 层间间隙 0.5 mm, 接收带宽 250 kHz 和平行成像因子 2。

1.3 核磁共振图像分析

原始成像数据被传输到 GEAW 4.6 工作站进行进一步分析。图像由两名经验丰富的放射科医师独立处理和分析。如果病变表现为多灶性, 则仅选择索引病变进行成像分析。在 DCE MR 图像的引导下, 在肿瘤最大横径切片的 b 值 1 000 s/mm² 的 DWI 图像上手动放置感兴趣区域 (ROI)。ROI 应尽可能地覆盖肿瘤区域, 并应避开可识别的坏死、出血和囊性区域。此外, 当肿瘤较小时, ROI 应包含至少 5 个像素。在 IVIM 模型中, 信号强度与 b 因子的关系由下式确定^[9]: $S_b = (1-f) \times \exp(-b \cdot D) + f \times \exp[-b(D^* + D)]$ 。D* 是与灌注相关扩散相关的伪扩散系数, D 是反映纯分子扩散的真实扩散系数, f 是代表微循环体积分数的灌注分数^[9]。IVIM 参数的计算基于 D* 显著大于 D 的假设, 并且 D* 对高 b 值 (>200 s/mm²) 下的信号衰减的影响可以忽略。

1.4 组织病理学分析

在 MRI 图像的引导下, 将肉眼可见肿瘤的手术标本连续切成 5 mm 厚的切片, 并用苏木精-伊红 (HE) 染色。选取肿瘤区最大横径切面进行病理分析。根据 Hauge 等^[10]使用的方法估算 TSR, 并按百分比评分如下: 基质丰富组 (<50% 肿瘤百分比) 和基质贫乏组 (≥50% 肿瘤百分比)。用电子卡尺在显示病变最大横截面积的图像切片上测量肿瘤的最大直径。组织学分级包括两组: 一组包括 1 级和 2 级 (分化良好/中度), 另一组包括 3 级和 4 级 (分化差)^[11]。

1.5 统计学处理

采用统计软件 SPSS 22.0 进行数据分析。通过计算一致性相关系数 (CCC) 评估观察者间对成像参数测量的一致性。用于观察者间协议的 CCC 限值标准如下^[12]: 良好 (CCC ≥ 0.75)、中等 (0.4 < CCC < 0.75)、差 (CCC ≤ 0.4)。Shapiro-Wilk 检验用于确定数据是否符合正态分布。当数据满足正态性和方差齐性条件时, 使用 t 检验对数据进行统计分析。在其他条件下, 使用 Mann-Whitney U 检验进行比较。Spearman 等级相关性用于确定 IVIM-DWI 参数与包括 TSR 在

内的组织学特征之间的相关性。采用受试者操作特征(ROC)分析以确定 IVIM-DWI 参数区分基质丰富和基质贫乏肿瘤的能力,并计算截断值、灵敏度和特异度。截断值定义为到 ROC 坐标系左上角的距离最短。采用多元线性回归分析以确定与 D 或 f 值独立相关的变量。统计显著性设定为 $P<0.05$ 。

2 结果

2.1 TSR 临床病理因素比较

在 77 例早期宫颈癌患者中,31 例基质丰富,46 例基质贫乏。基质丰富组和基质贫乏组在肿瘤大小、年龄、组织类型、FIGO 分期、组织学分级方面无显著性差异($P>0.05$)(Table 1)。

2.2 IVIM 参数与组织参数的关系

观察者间对 D、D* 和 f 值测量具有良好一致性($CCC=0.944、0.912、0.936$)。基质丰富肿瘤的 D 值($P=0.018$)和 f 值($P=0.015$)显著性低于基质贫乏肿瘤。腺癌的 D 值($P=0.021$)和 f 值($P=0.031$)低于鳞癌,D* 值高于鳞癌($P=0.042$)。分化差肿瘤的 D 值显著性低于分化良好/中度肿瘤($P=0.022$)。肿瘤 ≥ 4 cm 者 D 值($P=0.036$)和 f 值($P=0.045$)显著性低于肿瘤 <4 cm(Table 2)。

2.3 IVIM 参数与 TSR 的关系

D 值与 TSR 呈密切负相关($r=-0.642, P=0.015$),f 值与 TSR 呈中度负相关($r=-0.503, P=0.028$)(Figure 1)。D 值区分基质丰富和基质贫乏肿瘤的 ROC 曲线下面积为 0.834 (95%CI:0.617~0.906)。当 D 值的截断值设置为 $0.630\times 10^{-3} \text{ mm}^2$ 时,灵敏度和特异度分别为 87.1%和 74.2%。f 值用于区分基质丰富和基质贫乏肿瘤的 ROC 曲线下面积为 0.677 (95%CI:0.576~0.794)。当 f 值的截断值设置为 26.8%时,灵敏度和特异度分别为 76.1%和 61.3% (Figure 2)。

2.4 多元线性回归分析 IVIM 相关参数

多元线性回归分析显示,

肿瘤大小($P=0.007$)、TSR($P=0.008$)、组织学分级($P=0.012$)和组织类型($P=0.031$)与 D 值相关。肿瘤大小($P=0.011$)、TSR($P=0.021$)和组织类型($P=0.037$)与 f 值相关(Table 3)。

3 讨论

探索 IVIM 参数与 TSR 的关系对于阐明 IVIM-DWI 在早期宫颈癌 TSR 测量中的价值具有重要意义。本研究表明,基质丰富和基质贫乏的肿瘤之间 D 和 f 值存在显著性差异。D 值和 f 值分别随着 TSR 的增加呈下降趋势。本研究在 MR 方案中有几个优点:首先,b 值的优化对于图像有足够信噪比是必要的^[12]。因此,我们将上限设置为最大 b 值,以便信噪比足以支持可靠的非线性拟合回归分析;最小 b 值尽

Table 1 Comparison of clinicopathological factor according to TSR

Parameter	TSR		Statistics	P
	Stroma-rich (n=31)	Stroma-poor (n=46)		
Age(years old)	43.0 $\pm$ 9.0	41.0 $\pm$ 6.0	0.875	0.379
Tumor size(cm)				
≥ 4	10	11	0.650	0.420
<4	21	35		
Pathological type				
Squamous cell carcinoma	17	24	0.053	0.818
Adenocarcinoma	14	22		
FIGO stage				
I	20	36	1.764	0.184
II	11	10		
Histological grade				
Well/moderate	20	28	0.105	0.746
Poor	11	18		

Table 2 Comparison of IVIM parameter according to histological parameter

Parameter	D		D*		f	
	Value ($10^{-3}/\text{mm}^2$)	P	Value ($10^{-3}/\text{mm}^2$)	P	Value(%)	P
Tumor stroma ratio						
Stroma-rich	0.70 $\pm$ 0.38	0.018	12.01 $\pm$ 6.63	0.071	37.05 $\pm$ 11.34	0.015
Stroma-poor	0.42 $\pm$ 0.24		10.23 $\pm$ 5.09		20.32 $\pm$ 6.34	
Pathological type						
Squamous cell carcinoma	0.71 $\pm$ 0.29	0.021	9.11 $\pm$ 4.23	0.042	35.23 $\pm$ 10.21	0.031
Adenocarcinoma	0.57 $\pm$ 0.32		12.21 $\pm$ 6.23		25.67 $\pm$ 6.23	
Histological grade						
Well/moderate	0.73 $\pm$ 0.31	0.022	11.23 $\pm$ 4.23	0.106	31.23 $\pm$ 10.23	0.076
Poor	0.45 $\pm$ 0.25		9.79 $\pm$ 5.34		28.62 $\pm$ 9.04	
Tumor size(cm)						
≥ 4	0.55 $\pm$ 0.23	0.036	10.26 $\pm$ 6.02	0.092	26.23 $\pm$ 9.03	0.045
<4	0.90 $\pm$ 0.15		8.01 $\pm$ 5.24		35.23 $\pm$ 8.34	

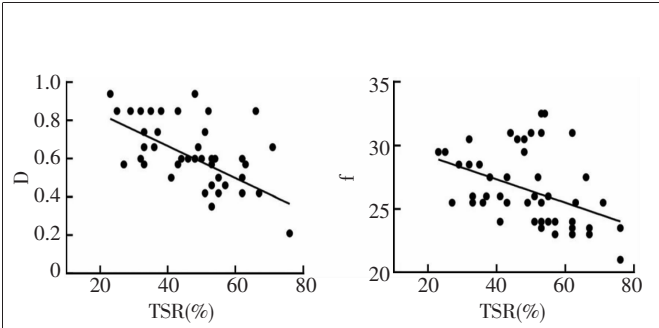


Figure 1 Correlation of intravoxel incoherent motion parameter and tumor stroma ratio

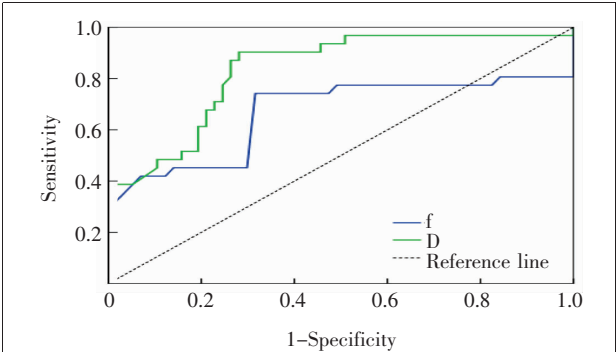


Figure 2 ROC curve of intravoxel incoherent motion parameters to distinguish stromal-rich and stromal-deficient tumor

Table 3 Multiple linear regression analysis of D value and f value

Parameter	B	β'	Std error	t	P	95%CI	R ²
Constant	75.480		14.816	5.095	0.000		
D							
Tumor size	-0.013	-0.331	0.000	2.856	0.007	-0.021~-0.010	0.329
Tumor stroma ratio	-0.021	-0.319	0.008	2.744	0.008	-0.033~-0.012	0.307
Histological grade	-0.113	0.047	0.022	2.615	0.012	-0.219~-0.011	0.263
Pathological type	-0.050	0.064	0.018	1.984	0.031	-0.184~-0.175	0.459
f							
Tumor size	-0.032	-0.198	0.006	2.574	0.011	-0.006~-0.001	0.413
Tumor stroma ratio	-0.013	-0.319	0.007	2.407	0.021	-0.022~-0.004	0.327
Pathological type	-0.048	0.052	0.004	2.281	0.037	-0.179~-0.118	0.251

可能小,可以忽略D*的影响;其次,在 $b=1\,000\text{ s/mm}^2$ 的图像上放置ROI,因为 $1\,000\text{ s/mm}^2$ 被认为是显示肿瘤和正常组织之间清晰边界的最佳b值^[12];最后,根据之前的几项研究^[13-14],TSR 50%值被用来对富含基质丰富和基质贫乏的肿瘤进行分类,因为该值被认为最适合预测和分层实体肿瘤的结果。

本研究表明,基质贫乏的肿瘤中D值显著性低于基质丰富的肿瘤,且D值与TSR呈密切负相关。D值区分基质丰富和基质贫乏肿瘤的ROC曲线下面积为0.834。可能的解释是基质贫乏肿瘤具有更高的细胞性,细胞堆积更密集,从而导致水扩散受限和D值降低^[12]。与单指数DWI模型^[14]相比,IVIM技术导出的D值可以避免来自小血管的灌注效应的不利影响,即可以消除ADC对微观灌注和扩散的影响。Mi等^[15]研究显示ADC值与TSR之间Spearman相关系数为-0.545。本研究发现D值与TSR之间的Spearman相关系数为-0.642。因此,与单指数DWI得出的ADC值相比,D值与TSR的相关性更密切(-0.638 vs -0.545),表明D值可能更适合宫颈癌TSR的测量。

f值反映未成熟血管新生血管的过程和微血管的通透性,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液压力有关^[16]。本研究发现,基质丰富肿瘤的f值高于基质贫乏肿瘤,并且f值与宫颈肿瘤的TSR呈中度负相关。f值用于区分基质丰富和基质贫乏肿瘤的ROC曲线下面积为0.677。这一结果表明,一些微血管或间质特征,如血管体积、间质体积和间质液压力,可能有助于分析TSR的变化,确切的机制需要进一步探索。

D*值反映了微循环灌注产生的伪扩散系数,主要与微循环灌注时毛细血管的长度和血流速度有关^[17]。本研究表明,基质丰富肿瘤的D*值略高于基质贫乏的肿瘤,但差异未达到统计学意义。理论上,D*值存在一定的技术局限性,例如标准偏差大、数据不稳定性及其对信噪比的依赖性^[18]。因此,D*较难准确地建模和测量,这可能是D*值与TSR无显著性相关的主要原因。

本研究还探讨了IVIM参数与其他组织学特征之间的关系以更好地了解IVIM参数在早期宫颈癌TSR测量中的价值。我们发现大肿瘤的D值和f值低于小肿瘤,这一发现与Hirata等^[19]获得的结果相似。Hirata等^[19]研究了ADC值与食管肿瘤基质之间的关系,发现较低的ADC值与肿瘤大小之间存在相关性。此外,本研究发现腺癌的D值低于鳞癌,可能是腺癌的基质百分比低于鳞状细胞癌,因此发生了

水扩散限制的增加。我们还发现分化差肿瘤的 D 值显著性低于分化良好/中度肿瘤,这与先前研究结果一致^[20],可能的解释是细胞密度和有丝分裂随着组织学分级的增加而增加,导致水扩散限制减少和 D 值降低。

综上所述,IVIM-DWI 获得的 D 值和 f 值可以反映早期宫颈癌的 TSR 特征,这对于阐明疾病机制、制定宫颈癌治疗和预测预后等临床应用有帮助。

参考文献:

- [1] 罗安,朱欣彦,胡晔东,等. 基于肿瘤基质评分的胃癌预后基因分析[J]. 同济大学学报(医学版),2020,41(4):418-425.
Luo A,Zhu XY,Hu YD,et al. Prognostic gene analysis of gastric cancer based on tumor stroma score [J]. Journal of Tongji University(Medical Science),2020,41(4):418-425.
- [2] 王剑锋,高磊,周天,等. 基质细胞在肿瘤微环境中作用的研究进展[J]. 癌症进展,2020,18(14):1417-1423.
Wang JF,Gao L,Zhou T,et al. Research progress on the role of stromal cells in the tumor microenvironment[J]. Cancer Progress,2020,18(14):1417-1423.
- [3] Kemi N,Eskuri M,Herva A,et al. Tumour-stroma ratio and prognosis in gastric adenocarcinoma[J]. Br J Cancer,2018,119(4):435-439.
- [4] Kemi N,Eskuri M,Kaupila JH. Tumour-stroma ratio and 5-year mortality in gastric adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep,2019,9(1):16018.
- [5] Mayer P,Jiang Y,Kuder TA,et al. Diffusion kurtosis imaging-a superior approach to assess tumor-stroma ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cancers,2020,12(6):1656.
- [6] Li X,Wu S,Li D,et al. Intravoxel incoherent motion combined with dynamic contrast-enhanced perfusion MRI of early cervical carcinoma: correlations between multi-modal parameters and HIF-1 α expression[J]. J Magn Reson Imaging,2019,50(3):918-929.
- [7] Zhang H,Zhou Y,Li J,et al. The value of DWI in predicting the response to synchronous radiochemotherapy for advanced cervical carcinoma: comparison among three mathematical models[J]. Cancer Imaging,2020,20(1):8.
- [8] 王子,葛宇曦,胡晔东,等. IVIM 参数联合扩散加权成像形态特征对直肠中分化腺癌肌层外突的诊断价值[J]. 实用放射学杂志,2021,37(1):75-79.
Wang Z,Ge YX,Hu SD,et al. Diagnostic value of IVIM parameters combined with diffusion-weighted imaging morphological features in rectal moderately differentiated adenocarcinoma with muscular protrusion[J]. Journal of Practical Radiology,2021,37(1):75-79.
- [9] Zhu Y,Li X,Wang F,et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted magnetic resonance imaging in characterization of axillary lymph nodes: preliminary animal experience[J]. Magn Reson Imaging,2018,52:46-52.
- [10] Hauge A,Wegner CS,Gaustad JV,et al. Diffusion-weighted MRI-derived ADC values reflect collagen I content in PDX models of uterine cervical cancer[J]. Oncotarget,2017,8(62):105682-105691.
- [11] Qu Y,Liu Y,Su M,et al. The strategy on managing cervical lymph nodes of patients with maxillary gingival squamous cell carcinoma[J]. J Craniomaxillofac Surg,2019,47(2):300-304.
- [12] Chen H,He Y,Zhao C,et al. Reproducibility of radiomics features derived from intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI of cervical cancer[J]. Acta Radiol,2021,62(5):679-686.
- [13] Zunder SM,Perez-Lopez R,de Kok BM,et al. Correlation of the tumour-stroma ratio with diffusion weighted MRI in rectal cancer[J]. Eur J Radiol,2020,133:109345.
- [14] Cai C,Hu T,Gong J,et al. Multiparametric MRI-based radiomics signature for preoperative estimation of tumor-stroma ratio in rectal cancer[J]. Eur Radiol,2021,31(5):3326-3335.
- [15] Mi HL,Suo ST,Cheng JJ,et al. The invasion status of lymphovascular space and lymph nodes in cervical cancer assessed by mono-exponential and bi-exponential DWI-related parameters[J]. Clin Radiol,2020,75(10):763-771.
- [16] Kato H,Esaki K,Yamaguchi T,et al. Predicting early response to chemoradiotherapy for uterine cervical cancer using intravoxel incoherent motion MR imaging [J]. Magn Reson Med Sci,2019,18(4):293-298.
- [17] Gurney-Champion OJ,Klaassen R,Froeling M,et al. Comparison of six fit algorithms for the intra-voxel incoherent motion model of diffusion-weighted magnetic resonance imaging data of pancreatic cancer patients[J]. PLoS One,2018,13(4):e0194590.
- [18] Yang HJ,Xi YL,Guan XN,et al. Evaluation of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detection of bowel inflammation in patients with Crohn disease[J]. J Comput Assist Tomogr,2019,43(5):755-761.
- [19] Hirata A,Hayano K,Ohira G,et al. Volumetric histogram analysis of apparent diffusion coefficient for predicting pathological complete response and survival in esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy[J]. Am J Surg,2020,219(6):1024-1029.
- [20] Liu B,Ma WL,Zhang GW,et al. Potentialities of multi-b-values diffusion-weighted imaging for predicting efficacy of concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer patients[J]. BMC Med Imaging,2020,20(1):97.