

## • 最新医学综述 •

## CT 影像组学预测结节型肺腺癌侵袭性的研究进展

喻媛, 杨全

(重庆医科大学附属永川医院放射科, 重庆 402160)

**摘要:** 肺腺癌侵袭性评估一直是胸部影像研究的热点与难点, 且肺腺癌患病率和死亡率还在不断增加。影像组学是医学图像分析领域飞速发展的产物, 它能通过数字医学图像提取高通量影像组学特征, 能定量的反映较传统计算机图像特征更详细的特征, 为肺腺癌侵袭性评估提供重要信息。本文主要简谈影像组学技术的概念、步骤, 并综述影像组学在肺腺癌侵袭性研究中的进展。

**关键词:** 计算机断层成像; 影像组学; 肺腺癌; 侵袭性

**中图分类号:** R445

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.026.003

**本文引用格式:** 喻媛, 杨全. CT 影像组学预测结节型肺腺癌侵袭性的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(026): 10-15.

## Advances of Radiomics Based-on Computed Tomography to Predict the Invasiveness of Nodular Lung Adenocarcinoma

YU Yuan, YANG Quan

(Department of Radiology, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 402160)

**ABSTRACT:** The evaluation of invasiveness of lung adenocarcinoma has always been a hot and difficult point in chest imaging research, and the prevalence and mortality of lung adenocarcinoma are still increasing. As a product of the rapid development of medical image analysis, radiomics can extract high-throughput imaging features from digital medical images, quantitatively reflect more detailed features than traditional computer images, and provide important information for invasive assessment of lung adenocarcinoma. In this paper, the concept and procedure of imaging techniques are briefly introduced, and the progress of radiomics in the study of lung adenocarcinoma invasiveness is reviewed.

**KEY WORDS:** computed tomography; radiomics; lung adenocarcinoma; invasiveness

### 0 引言

将肺结节在计算机断层成像(Computed Tomography, CT)上的形态特征和定量特征等常规 CT 影像学表现与人口统计学特征相结合, 无创性评估肺腺癌侵袭性是临床常用的方法。CT 影像学特征是微观病理改变的宏观反映形式, 由于这些特征的识别受到成像设备、图像质量、观察者经验等因素的限制, 因此这些特征只能在一定程度上评估肺腺癌侵袭性, 存在局限性。影像组学(Radiomics)是近年来的研究热点, 它通过对数字影像图像进行高通量计算可获得大量客观、定量的影像组学特征, 为预测肺腺癌侵袭性提供更可靠、更有效的临床指标。这些特征都是肉眼无法识别的, 能更全面、更准确、更微观的反映肺腺癌的病理改变。本文旨在简谈影像组学技术并综述其在肺腺癌侵袭性研究中的进展。

### 1 肺腺癌发病现状和病理基础

国际癌症研究机构在 2020 年对全球癌症患病及癌症致死情况的统计显示, 肺癌是全球第二大常见的癌症(约占全球癌症总人数的 11.4%), 且全球因癌症死亡的患者中肺癌是最主要的原因(因肺癌死亡的人数约占全球因癌症死亡人数的 18%)<sup>[1,2]</sup>。同时肺癌一直是我国最常见、导致死亡人数最多的癌症<sup>[3-5]</sup>。近年研究发现, 肺腺癌的发生率逐渐超过肺鳞癌, 已成为肺癌最常见的组织学类型, 近年来患肺腺癌的患者数量及因患肺癌导致死亡的患者数量呈逐渐上升的趋势<sup>[6,7]</sup>。

2015 年, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布肺肿瘤分类方法, 其中指出, 根据是否有浸润性, 将肺腺癌分为两大类, 即浸润性病变和浸润前病变, 浸润性病变为肺腺癌发展的后期改变, 包括浸润性腺癌(Invasive Adenocarcinomas, IAC)

和微浸润性腺癌 (Minimally Invasive Adenocarcinoma, MIA)<sup>[8]</sup>, 浸润前病变为肺腺癌的早期改变, 包括原位癌 (Adenocarcinoma in Situ, AIS) 和非典型腺瘤样增生 (Atypical Adenomatous Hyperplasia, AAH)。在 2021 年新的肺肿瘤分类中作出新的调整, 将 AIS 归为腺体前驱病变并代替原来的浸润前病变, 即腺体前驱病变包括了 AAH 和 AIS<sup>[9]</sup>。AAH 和 AIS 预后良好, 临床可随诊观察, 而 MIA 和 IAC 则需手术切除, 以往的多项研究显示, MIA 和 AIS 一样, 术后 5 年复发率均为 0 或几近于 0<sup>[10-12]</sup>, 有研究显示术后 10 年复发率 <5%<sup>[13]</sup>, MIA 和 AIS 被建议有限切除, 且切除率在不断降低<sup>[14]</sup>。而 IAC 术后 5 年生存率 <90%<sup>[15]</sup>, 是预后最差的肺腺癌类型, IAC 因其侵袭性又称侵袭性腺癌。因此将 IAC 与其他类型肺腺癌区分开对于临床决策和预后判断具有重要意义。

## 2 影像组学概念

在过去的十多年时间里, 模式识别工具不断增多、数据规模也在不断扩大, 使医学图像分析领域飞速发展, 使得计算机通过对数字图像进行高通量计算提取大量的定量特征的发展, 荷兰科学家 Lambin<sup>[16]</sup> 在 2012 年首次提出影像组学的概念, 从此影像组学被越来越多的人熟知。所谓影像组学就是计算机通过对医学数字图像进行高通量计算, 快速提取大量定量的特征, 将医学数字图像转换为可供我们深入研究的高维数据的过程, 在这个过程中提取的高维数据就称为影像组学特征<sup>[17]</sup>。近年来大量研究将影像组学与机器学习算法相结合用于良恶性病变鉴别、肿瘤病理类型鉴别、淋巴结转移、基因表达、判断治疗效果及预测预后等多个方面, 显示了影像组学在临床应用巨大的价值和潜力。

## 3 影像组学分析步骤

### 3.1 图像采集

可用于提取影像组学特征的数字医学图像来源多样, 这些数字医学图像可以是 CT、磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI)、超声成像 (Ultrasonic Imaging, UI), 和正电子发射断层扫描 (Positron Emission Tomography-Computed Tomography, PET-CT) 的数字图像。由于医学图像是影像组学分析的基础, 因此采用一致的参数

采集医学图像对确保分析结果可信度是非常重要的。

### 3.2 感兴趣区标注和图像分割

感兴趣区 (Region of Interest, ROI) 是进行影像组学分析选取的分析体素, 它直接决定影像组学特征提取的偏差<sup>[18]</sup>。图像分割方法包括自动分割和手动分割。自动分割是利用算法训练计算机自动分割 ROI, 这种方式虽然快速、高效, 重复性好, 但易受干扰, 误差较大, 手动分割能避免图像伪影干扰, 更准确, 但缺点也很明显, 工作量大, 需要耗费大量人力, 耗时久, 同时不同的勾画者勾画的 ROI 之间有异质性。因此图像分割是影像组学中最关键、最具挑战性和最具争议性的组成部分。Pavic 等<sup>[19]</sup> 基于三位专家描述的 ROI 研究了观察者间变异性对手动肿瘤描绘的影响, 发现观察者之间的描述差异对放射组学分析有相关影响, 并受到肿瘤类型的强烈影响。目前应用较多的方法是自动和手动分割相结合, 且随着自动分割算法的不断发展进步<sup>[20,21]</sup>, 半自动分割不仅大大提高手动分割的效率, 增加了可重复性, 还显著提高了自动分割的准确性, 成为大样本影像组学研究的首选分割方法。Parmar 等<sup>[22]</sup> 比较了 5 位专家通过半自动分割获得的 ROI 得到的放射性特征具有更高的重现性和鲁棒性, 类内相关系数 (Intraclass Correlation Coefficient, ICC) 分别为 0.77 和 0.85。

### 3.3 特征提取和选择

影像组学特征的提取过程是非常繁杂的, 网络上有一些开源软件包可用。放射组学特征可以从二维感兴趣区或三维感兴趣体积中提取。提取的影像组学特征可分为四类: 统计类的数据 (包括基于直方图和基于纹理的数据)、由不同模型产生的特征、由不同滤波器产生的特征和描述形态的特征<sup>[23]</sup>。通常, 通过影像组学提取得到的高通量影像组学特征具有类型多样、数量众多的特点, 但部分特征之间具有相似性, 且并不是所有特征都有助于临床决策<sup>[24,25]</sup>, 且特征数量越大, 建立的模型越容易出现过拟合的问题, 因此筛选出有意义的特征是建立良好预测模型的必要条件。根据特征本身、特征与自变量的关系、特征与自变量的函数关系来选择特征筛选的方法, 主要包括方差阈值法、Pearson 相关系数法、回归和非回归模型, 此外, 还可以选择反复多次建立模型来筛选最优特征的方式<sup>[26]</sup>。

### 3.4 建立模型和预测

筛选出有意义的特征后,就可以使用筛选的特征利用机器学习算法建立模型进行预测,帮助临床决策。值得注意的是,用于筛选的特征不仅仅可以是影像组学特征,还可以纳入传统的CT影像学特征、实验室指标和人口统计学特征等,有研究显示,结合以上特征建立的模型比单独的影像组学模型具有更好的预测效能<sup>[27-30]</sup>。模型的建立通常需要反复试验不同的算法,根据研究的特点、经验等来选择算法<sup>[31]</sup>。研究结果的可靠性是需要衡量的一个非常重要的指标,因此训练好的模型必须进行内部验证和独立的外部验证,相对于内部验证,独立的外部验证与训练集无交叉,对模型产生没有影响,认为这样的数据集才能够真实的反映模型的预测效能。

## 4 影像组学预测结节型肺腺癌侵袭性

磨玻璃结节(Ground Glass Nodules, GGN)通常是早期肺腺癌在胸部CT图像上的表现<sup>[32,33]</sup>。随着病情进展,GGN内可逐渐出现实性成分,根据实性成分有无,GGN可分为纯磨玻璃结节(pure Ground Glass Nodules, pGGN)和亚实性结节(Subsolid Nodules, SN)。即使是小于6mm且稳定5年的磨玻璃结节也不应被忽视,特别是在随访中新增固体成分时<sup>[34,35]</sup>。有研究显示,表现为纯磨玻璃结节与亚实性结节的肺腺癌在临床和预后特征方面都不同<sup>[36,37]</sup>。目前研究的大部分是CT上表现为GGN(包括pGGN和SN)的肺腺癌的侵袭性。

### 4.1 预测磨玻璃结节侵袭性

影像组学评分模型对预测肺腺癌侵袭性具有良好效能,而且结合了临床特征的联合模型预测效能可得到有效提高。Hui Zheng等<sup>[38]</sup>纳入312例表现为GGN的肺腺癌,采用逻辑(Logistic)回归,分别建立临床模型、影像组学评分模型,以及将前两者结合起来的联合模型(即临床-影像组学评分模型),结果显示,单一临床或放射组学模型(训练集和测试集AUC值分别为0.86、0.80)均较临床-影像组学联合模型AUC值低,尽管前两个模型在训练集和测试集上表现出的预测能力均良好。

前期大部分研究主要集中在结节内部特征,有学者发现结节周围肺组织特征(肿瘤周围微环境)在预测淋巴结转移、术后复发风险、腺癌与肉芽肿的鉴别等多方面具有重要作用<sup>[39,40]</sup>。Linyu W等<sup>[41]</sup>

的感兴趣区不仅为结节内,还包含了结节周围的肺组织区域,该研究纳入了121例经病理确诊的肺腺癌磨玻璃结节,人工勾画结节内和结节周围(指结节周围2mm的扩张区域)ROI,采用多变量逻辑(Logistic)回归分析方法建立结节内放射模型、结节周围放射模型、结节总的放射组学模型和临床-放射组学联合模型,结果显示结节总的放射组学模型和临床-放射组学联合模型预测效能优于结节内、结节周围特征的模型。

有研究将影像组学特征与深度学习(Deep Learning, DL)结合预测肺腺癌侵袭性,并取得良好结果。Xiang Wang等<sup>[42]</sup>的研究纳入了经病理确诊的886个表现为GGN的肺腺癌,建立了三个深度学习网络,即XimaNet(基于深度学习的分类模型)、XimaSharp(分类和结节分割模型)和Deep-RadNet(深度学习和放射组学组合分类模型,即深度放射组学)预测非侵袭性腺癌和侵袭性腺癌,三个模型的AUC分别为0.785、0.778和0.889,结果显示深度放射组学模型能够更准确的评价GGN的侵袭性。Xianwu Xia等<sup>[43]</sup>将影像组学特征与DL结合预测肺腺癌侵袭性,并取得良好结果。该研究从两个中心收集了373例经手术病理证实的GGN,提出了一种基于U-Net的递归残差卷积神经网络对GGN进行分割,然后通过支持向量机(SVM)分类器建立了两种非IAC和IAC之间的分类方案,即放射组学方案和DL方案,为了提高分类性能,又采用信息融合的方法融合了这两种方案的预测分数,并将融合的方法与两位经验丰富的放射科医生的诊断性能相比较,结果显示新的融合方案(AUC=0.90)的曲线下面积高于DL方案(AUC=0.83)、放射组学方案(AUC=0.87),且新的融合方案准确性比两名放射科医生更高,为80.3%。新的融合模型整合了定量和深度特征,与单独使用DL或放射组学特征构建的模型相比,融合模型显著提高了方案的预测性能,显示DL对预测肺腺癌侵袭性是有价值的。

诺莫图(Nomogram)是一种可用于诊断或预测疾病发展或进展的方法,通过联合多种生物学指标达到诊断或预测疾病的目的,在疾病诊断、鉴别诊断、病理分型、判断预后等临床实践中应用广泛。Wei Zhao等<sup>[44]</sup>收集了626例CT上表现为 $\leq 10\text{mm}$  GGN且有病理确诊的肺腺癌,基于多变量逻辑回归模型,在训练集将影像组学特征和平

均 CT 值等 CT 影像学特征联合起来建立了诺莫图模型,该诺莫图模型在训练集和验证集中均表现出良好的识别和校准(训练集和验证集 AUC 分别为 0.716 和 0.707)。该研究不仅显示对于  $\leq 10\text{mm}$  的病灶影像组学仍有良好预测效能,还证实包含影像组学和 CT 定量特征的诺莫图模型能良好、准确的预测肺腺癌侵袭性。

#### 4.2 预测纯磨玻璃结节侵袭性

Lan Song 等<sup>[27]</sup>收集了 187 例表现为 pGGN 的肺腺癌,以 8:2 的比例,随机化分为训练集和测试集,采用 CT 平扫图像,提取高通量的计算得到定量的影像组学特征以及包括人口统计学特征、吸烟情况和反映肿瘤形态和周围信息的常规 CT 特征的临床特征,使用梯度增强回归树分类器建立临床、放射组学和临床放射组学模型,其中临床放射组学模型预测效能最好,训练集和验证集 AUC 分别为 0.934 和 0.929。YONG LI 等<sup>[45]</sup>收集了 147 个病理证实的表现为 pGGN 的肺腺癌,病理类型包括 AIS、MIA 和 IAC,采用常规的定量特征和形态特征、选择低剂量胸部 CT 和标准剂量 CT 的放射组学特征、术中冷冻切片诊断,分别建立 Logistic 回归模型,结果提示在训练集和验证集中这些模型的 AUC 值之间没有显示出明显的差异,基于低剂量胸部 CT 的定量-形态评分和放射组学特征具有良好的预测性能,可作为侵袭性生物标志物,用于评估肺癌筛查中 pGGN 的侵袭性风险。

#### 4.3 预测亚实性结节侵袭性

YunJu Wu 等<sup>[46]</sup>收集了 203 例表现为亚实性结节的肺腺癌,使用开源软件手动进行三维结节体积分割,采用常规 CT 特征、选定的放射组学特征和 3 位经验丰富的放射科医生建立诊断模型。在预测侵袭性肺腺癌方面,影像组学特征的诊断性能与定量 CT 特征(结节大小和实体成分,包括肺和纵隔窗)相似,CT 影像组学特征的 AUC 值高于常规 CT 形态学特征和 3 位经验丰富的放射科医师。该研究简化了影像组学特征,用基于 GLCM 的特征 (GLCM\_Entropy\_log10) 的列线图预测侵袭性肺腺癌病变的性能仍高于 3 位放射科医师。Feng B 等<sup>[47]</sup>收集了 100 例病理确诊为 IAC 或 MIA 的亚实性肺结节,采用 CT 平扫的数字医学图像,提取高通量的影像组学特征,采用 lasso 算法降维,筛选出影像组学特征,再结合主观的传统 CT 影像特征利用

logistic 回归建立诺莫图,诺莫图在训练集和验证集中 AUC 分别为 0.943 和 0.912,并在决策曲线中被确定为对临床有用。

## 5 总结与展望

影像组学采用高通量算法可提取大量肉眼不可见的特征,较传统 CT 影像学特征或有经验的放射科医生对侵袭性肺腺癌有更好的鉴别能力和更高的准确率。将影像组学与深度学习结合能进一步提高模型的效能。影像组学在临床应用中潜力巨大,但由于影像组学的扫描参数、特征提取算法、模型等多样,影像组学结果对其异质性较敏感,目前还没有统一的标准,因此将其应用于临床实践是巨大的挑战和机遇,仍需要我们深入研究。

## 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.
- [2] Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, et al. Cancer Statistics,2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71:7-33.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(2):115-32.
- [4] Cho J H, Choi Y S, Kim J, et al. Long-term outcomes of wedge resection for pulmonary ground-glass opacity nodules[J]. Ann Thorac Surg,2015,99(1):218-22.
- [5] 2017 年中国最新癌症数据 [J]. 中国肿瘤临床与康复,2017,06:760.
- [6] Ruiz-Cordero R, Devine WP. Targeted Therapy and Checkpoint Immunotherapy in Lung Cancer[J]. Surg Pathol Clin, 2020,13(1):17-33.
- [7] Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Abate D, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study[J]. JAMA Oncol,2019,5(12):1749-68.
- [8] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart[J]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2015.
- [9] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours:Thoracic Tumours (5th edition)[R]. IARC: Lyon, 2021.
- [10] Zhang Y, Ma XY, Shen XX, et al. Surgery for pre- and minimally invasive lung adenocarcinoma[J]. J Thorac Cardiovasc Surg,2020,163(2):456-464.
- [11] Zhang Y, Deng CQ, Fu FQ, et al. Excellent Prognosis

- of Patients With Invasive Lung Adenocarcinomas During Surgery Misdiagnosed as Atypical Adenomatous Hyperplasia, Adenocarcinoma In Situ, or Minimally Invasive Adenocarcinoma by Frozen Section[J]. *Chest*,2021,159(3):1265-1272.
- [12] Zhang Y, Fu F, Chen H. Management of Ground-Glass Opacities in the Lung Cancer Spectrum[J]. *Ann Thorac Surg*,2020,110(6):1796-1804.
- [13] Yotsukura M, Asamura H, Motoi N, et al. Long-Term Prognosis of Patients With Resected Adenocarcinoma In Situ and Minimally Invasive Adenocarcinoma of the Lung[J]. *J Thorac Oncol*,2021,16(8):1312-1320.
- [14] Liu S, Wang R, Zhang Y, et al. Precise Diagnosis of Intraoperative Frozen Section Is an Effective Method to Guide Resection Strategy for Peripheral Small-Sized Lung Adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*,2016,34(4):307-13.
- [15] Murakami S, Ito H, Tsubokawa N, et al., Prognostic value of the new IASLC/ATS/ ERS classification of clinical stage IA lung adenocarcinoma[J]. *Lung Cancer*,2015, 90 (2):199-204.
- [16] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. *Eur J Cancer*,2012,48(4):441-6.
- [17] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data[J]. *Radiology*, 2016,278(2):563-77.
- [18] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017,14(12):749-762.
- [19] Pavic M, Bogowicz M, Würms X, et al. Influence of inter-observer delineation variability on radiomics stability in different tumor sites[J]. *Acta Oncol*. 2018,57(8):1070-1074.
- [20] Yin X X, Jian Y, Zhang Y, et al. Automatic breast tissue segmentation in MRIs with morphology snake and deep denoiser training via extended Stein's unbiased risk estimator[J]. *Health Inf Sci Syst*, 2021,9(1):16.
- [21] Huang Q, Luo Y, Zhang Q. Breast ultrasound image segmentation: a survey[J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*,2017,12(3):493-507.
- [22] Parmar C, Rios Velazquez E, Leijenaar R, et al. Robust Radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation[J]. *PLoS One*,2014,9(7):e102107.
- [23] Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, et al. Introduction to Radiomics[J]. *J Nucl Med*,2020,61(4):488-495.
- [24] Haubold J, Demircioglu A, Gratz M, et al. Non-invasive tumor decoding and phenotyping of cerebral gliomas utilizing multiparametric 18F-FET PET-MRI and MR Fingerprinting[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*,2020,47(6):1435-1445.
- [25] Peng Y, Lin P, Wu L, et al. Ultrasound-Based Radiomics Analysis for Preoperatively Predicting Different Histopathological Subtypes of Primary Liver Cancer[J]. *Front Oncol*, 2020,10:1646.
- [26] 王芳,夏雨薇,柴象飞,等. 影像组学分析流程及临床应用的研究进展[J]. *中华解剖与临床杂志*.2021,02:236-241.
- [27] Song L, Xing T, Zhu Z, et al. Hybrid Clinical-Radiomics Model for Precisely Predicting the Invasiveness of Lung Adenocarcinoma Manifesting as Pure Ground-Glass Nodule[J]. *Acad Radiol*,2021,28(9):e267-e277.
- [28] Lin F, Wang Z, Zhang K, et al. Contrast-Enhanced Spectral Mammography-Based Radiomics Nomogram for Identifying Benign and Malignant Breast Lesions of Sub-1 cm[J]. *Front Oncol*,2020,10:573630.
- [29] Meng X, Shu J, Xia Y, et al. A CT-Based Radiomics Approach for the Differential Diagnosis of Sarcomatoid and Clear Cell Renal Cell Carcinoma[J]. *Biomed Res Int*,2020:7103647.
- [30] Sesti J, Paul S. Commentary: More science, less fortunetelling: Using radiomics to predict the invasiveness of lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021,162(2):488-489.
- [31] Choe J, Lee SM, Do KH, et al. Deep Learning-based Image Conversion of CT Reconstruction Kernels Improves Radiomics Reproducibility for Pulmonary Nodules or Masses[J]. *Radiology*, 2019,292(2):365-373.
- [32] Jin M G , Chang M P , Lee H J. Ground-glass nodules on chest CT as imaging biomarkers in the management of lung adenocarcinoma[J]. *AJR Am. J. Roentgenol*,2011, 196 (3):533-543.
- [33] Fan L, Wang Y, Zhou Y, et al. Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: Baseline Screening Results in Shanghai[J]. *Acad Radiol*,2019,26(10):1283-1291.
- [34] Lee HW, Jin KN, Lee JK, et al. Long-Term Follow-Up of Ground-Glass Nodules After 5 Years of Stability[J]. *J Thorac Oncol*. 2019,14(8):1370-1377.
- [35] Son J Y, Lee H Y, Kim J H, et al. Quantitative CT analysis of pulmonary ground-glass opacity nodules for distinguishing invasive adenocarcinoma from non-invasive or minimally invasive adenocarcinoma: the added value of using iodine mapping[J]. *Eur Radiol*,2016,26(1):43-54.
- [36] Ye T, Deng L, Wang S, et al. Lung Adenocarcinomas Manifesting as Radiological Part-Solid Nodules Define a Special Clinical Subtype[J]. *J Thorac Oncol*,2019,14(4):617-627.
- [37] Yip R, Li K, Liu L, et al. Controversies on lung cancers manifesting as part-solid nodules[J]. *Eur Radiol*, 2018,28(2):747-759.

- [38] Zheng H, Zhang H, Wang S, et al. Invasive Prediction of Ground Glass Nodule Based on Clinical Characteristics and Radiomics Feature[J]. *Front Genet*,2022,12:783391.
- [39] Akinci D, Antonoli T, Farchione A, Lenkovicz J, et al. CT Radiomics Signature of Tumor and Peritumoral Lung Parenchyma to Predict Nonsmall Cell Lung Cancer Postsurgical Recurrence Risk[J]. *Acad Radiol*,2020,27(4):497-50.
- [40] Beig N, Khorrani M, Alilou M, et al. Perinodular and Intranodular Radiomic Features on Lung CT Images Distinguish Adenocarcinomas from Granulomas[J]. *Radiology*, 2019,290(3):783-792.
- [41] Wu L, Gao C, Xiang P, et al. CT-Imaging Based Analysis of Invasive Lung Adenocarcinoma Presenting as Ground Glass Nodules Using Peri- and Intra-nodular Radiomic Features[J]. *Front Oncol*, 2020,27(10):838.
- [42] Wang X, Li Q, Cai J, et al. Predicting the invasiveness of lung adenocarcinomas appearing as ground-glass nodule on CT scan using multi-task learning and deep radiomics[J]. *Transl Lung Cancer Res*,2020,9(4):1397-1406.
- [43] Xia X, Gong J, Hao W, et al. Comparison and Fusion of Deep Learning and Radiomics Features of Ground-Glass Nodules to Predict the Invasiveness Risk of Stage-I Lung Adenocarcinomas in CT Scan[J]. *Front Oncol*,2020,10:418.
- [44] Zhao W, Xu Y, Yang Z, et al. Development and validation of a radiomics nomogram for identifying invasiveness of pulmonary adenocarcinomas appearing as subcentimeter ground-glass opacity nodules[J]. *Eur J Radiol*,2019,112:161-8.
- [45] Li Y, Liu J, Yang X, et al. Prediction of invasive adenocarcinomas manifesting as pure ground-glass nodules based on radiomic signature of low-dose CT in lung cancer screening[J]. *Br J Radiol*,2022,20:20211048.
- [46] Wu YJ, Liu YC, Liao CY, et al. A comparative study to evaluate CT-based semantic and radiomic features in preoperative diagnosis of invasive pulmonary adenocarcinomas manifesting as subsolid nodules[J]. *Sci Rep*, 2021,18;11(1):66.
- [47] Feng B, Chen X, Chen Y, et al. Differentiating minimally invasive and invasive adenocarcinomas in patients with solitary sub-solid pulmonary nodules with a radiomics nomogram[J]. *Clin Radiol*,2019,74(7):570.e1-570.e11.

(上接第 9 页)

- [29] Perzborn E, Roehrig S, Straub A, et al. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010,30(3):376-381.
- [30] Bai Y, Deng H, Shantsila A, et al. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Stroke*, 2017,48(4):970-976.
- [31] 王长江, 费爱丽, 朱航, 等. 我院非瓣膜性房颤患者抗凝治疗现状调查分析[J]. *中国药房*, 2017,28(11):1459-1462.
- [32] Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans[J]. *Drug Metab Dispos*, 2008,36(2):386-399.
- [33] Paczyńska M, Kurnicka K, Lichodziejewska B, et al. Acute pulmonary embolism treatment with rivaroxaban results in a shorter duration of hospitalisation compared to standard therapy: an academic centre experience[J]. *Kardiol Pol*,2016,74(7):650-6.
- [34] Proietti M, Romanazzi I, Romiti G F, et al. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Stroke*, 2018,49(1):98-106.
- [35] Hill N R, Sandler B, Bergrath E, et al. A Systematic Review of Network Meta-Analyses and Real-World Evidence Comparing Apixaban and Rivaroxaban in Nonvalvular Atrial Fibrillation[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020,26:1421670004.
- [36] 李欣, 刘璐, 柳志红, 等. 口服抗凝剂在非瓣膜性房颤伴慢性肾功能不全患者中的应用进展[J/OL]. *协和医学杂志*, 2022,13(2):302-307.
- [37] Spinthakis N, Gue Y, Farag M, et al. Apixaban enhances endogenous fibrinolysis in patients with atrial fibrillation[J]. *Europace*.2019,21(9):1297-1306.
- [38] Perreault S, Dragomir A, Côté R, et al. Comparative effectiveness and safety of high-dose rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation: A propensity score-matched cohort study[J]. *Pharmacotherapy*, 2021,41(4):379-393.