

能谱 CT 定量指标在鉴别诊断非小细胞肺癌转移淋巴结与非转移淋巴结中的价值

沈静娴¹, 谢传森¹, 习勉², 张贇¹, 赵磊, 刘施亮², 吴沛宏¹, 刘孟忠^{2*}

(中山大学肿瘤防治中心//华南肿瘤学国家重点实验室//肿瘤医学协同创新中心 1.影像与微创介入中心;
2.放射治疗科, 广东广州 510060)

摘要:【目的】评估能谱 CT 定量指标鉴别诊断非小细胞肺癌(NSCLC)转移淋巴结与非转移淋巴结的价值。【方法】对 48 例非小细胞肺癌转移淋巴结($n = 34$)与非转移淋巴结($n = 40$)的 CT 平扫、动脉期及静脉期能谱定量指标进行比较。【结果】转移淋巴结平扫及动脉期碘基物质密度、平扫及动脉期有效原子序数、平扫及动脉期标化有效原子序数、动脉期标化碘基物质密度均低于非转移淋巴结组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 依据动脉期标化有效原子序数 < 0.7278 , 诊断淋巴结为恶性的正确几率分别为 83.3%。依据动脉期标化碘基物质密度 > 0.1574 , 诊断淋巴结为良性的正确几率分别为 86.7%。【结论】能谱 CT 定量指标对鉴别诊断非小细胞肺癌转移淋巴结与非转移淋巴结提供定量分析, 提高非小细胞肺癌的淋巴结分期。

关键词: 非小细胞肺癌; 淋巴结转移; 体层摄影术, X 线计算机; 能谱成像

中图分类号: R445.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2014)05-0738-06

Differentiating Metastatic Lymph Nodes from Non-Metastatic Lymph Nodes in Non-Small-Cell Lung Cancer: the Value of Spectral CT Quantitative Indicators

SHEN Jing-xian¹, XIE Chuan-miao¹, XI Mian², ZHANG Yun¹, ZHAO Lei², LIU Shi-liang²,
WU Pei-hong¹, LIU Meng-zhong²

(1.Department of Radiology, 2.Department of Radiation Oncology State Key Laboratory of Oncology in South China//Cancer Center, Sun Yat-sen University// Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China)

Abstract: 【Objectives】 To evaluate the value of spectral CT quantitative indicators in the differential diagnosis of metastatic and non-metastatic lymph node in NSCLC. 【Methods】 48 patients with NSCLC were enrolled including metastatic lymph nodes group ($n = 34$) and non-metastatic lymph nodes group ($n = 40$). Unenhanced, arterial phase and venous phase enhanced spectral CT quantitative indicators were compared between metastatic and non-metastatic lymph nodes. 【Results】 Iodine Concentrations, effective Z value, normalized effective Z value of metastatic lymph node group were statistically lower than that of non-metastatic lymph node group both in unenhanced phase and in arterial phase, same result was found as well as normalized Iodine Concentrations in arterial phase ($P < 0.05$). The accuracy of using normalized effective Z value in arterial phase < 0.7278 as criteria to get a diagnosis of metastatic lymph node was 83.3%. The accuracy of using normalized Iodine Concentrations in arterial phase > 0.1574 as criteria to get a diagnosis of non-metastatic lymph node was 86.7%. 【Conclusions】 Spectral CT quantitative indicators can provide quantitative analysis in differential diagnosis of metastatic and non-metastatic lymph node in NSCLC, and improving the diagnostic accuracy of N staging of NSCLC.

Key words: non-small-cell lung cancer; lymph node metastasis; tomography, X-ray computed; gemstone spectral imaging

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2014, 35(5): 738-743]

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 尽管近年肺癌在诊断和治疗方面取得了一些进步, 但肺癌总的 5 年生存率仍低于 15%^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的 TNM 分期中关于

淋巴结分期是肺癌诊断中的一个重要步骤, 是决定分期、治疗方案以及评价治疗效果的重要因素^[2]。CT 是目前评价肺癌最重要的影像学手段, 是国内评估纵隔淋巴结最常用的无创性检查方

收稿日期: 2014-06-20

基金项目: 广东省医学科研基金(A2013218)

作者简介: 沈静娴, 博士研究生, 主治医师, E-mail: shenjx@sysucc.org.cn; * 通信作者: 刘孟忠, 教授, 研究方向: 肺与食管肿瘤的研究, E-mail: Liuzmz@sysucc.org.cn

法。目前国际上通用的CT诊断肺癌淋巴结转移的标准是:CT横轴位淋巴结的短轴直径 $\geq 10\text{ mm}$ ^[3-4]。由于诊断标准单一化,在一定程度上限制了其诊断的准确性^[5]。宝石CT能谱成像(gemstone spectral imaging, GSI)实现物质的分离,并获得碘基物质密度(iodine concentrations, IC)、有效原子序数(effective Z value, EffZ)等定量参数,从而放大不同组织来源的细微差别^[6]。目前,国内外利用能谱CT诊断肺癌淋巴结转移的文献报道非常少,仅饶艳莺^[7]等利用双能CT研究显示纵隔淋巴结碘浓度与淋巴结转移具有相关性,但是其病例数偏少,淋巴结的选取不规范,而且只有动脉期的数据,没有平扫和静脉期的数据。本研究旨在探讨能谱CT定量指标鉴别诊断非小细胞肺癌转移淋巴结与非转移淋巴结的价值。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

2013年1月至2013年11月来我院就诊的患者中,对因临床怀疑肺占位并未行淋巴结或者肺占位活检的患者进行胸部GSI平扫和动脉期、静脉期增强扫描,并将符合以下条件者纳入本次研究。

纳入标准:①CT检查图像清晰,无明显运动伪影,图像可做进一步分析;②病理确诊非小细胞肺癌;③所有的非转移淋巴结均经病理证实(纵隔镜或者纵隔淋巴结清扫术显示一个区的淋巴结全是阴性,而且CT图像上清晰显示该区至少有一个淋巴结最大短径 $\geq 5\text{ mm}$,最大短径的定义为淋巴结最长径的最大垂直径);④转移淋巴结经病理证实(包括纵隔镜、纵隔淋巴结清扫术、锁骨上窝淋巴结活检或者经支气管细针穿刺活检)、或者临床证实(按照recist1.1标准^[8];基线单个淋巴结CT扫描最大短径须 $\geq 15\text{ mm}$,化疗后短径缩小超过30%)。

共有48例患者纳入本研究,其中男性11例,女性37例,年龄(57.4 ± 10.76)岁。其病理类型分别为:鳞癌13例,腺癌32例,淋巴上皮瘤样癌2例,大细胞神经内分泌癌1例,32例患者行肺癌切除及纵隔淋巴结清扫术。结合治疗前CT图像,一共有40个非转移淋巴结和34个转移淋巴结符合入组标准,其中40个非转移淋巴结均经手术切除病理确诊,9个转移淋巴结经手术切除病理确诊,6个转移淋巴结经锁骨上窝淋巴结活检病理确诊,

5个转移淋巴结经支气管细针穿刺病理确诊,14个转移淋巴结经临床确诊。依照国际肺癌研究联合会第7版标准对入组淋巴结进行准确分区^[9],I区淋巴结6个,II区淋巴结1个,IV区淋巴结16个,V区淋巴结11个,VI区淋巴结3个,VII区淋巴结15个,X区淋巴结22个。

1.2 方 法

所有患者均在GSI扫描模式下行平扫+双期增强扫描。扫描范围自肺尖到肝顶,完全覆盖肺组织。增强扫描时采用美国Medrad公司Stellent双筒高压注射器,于左肘静脉注射碘必乐(300 mg/mL),1.2 mg/kg,流速4 mL/s,动脉期与静脉期的延迟时间分别约30 s和60 s。GSI扫描参数:管电压140 kV和80 kV,0.5 ms瞬时切换,管电流0~550 mA自动调制,准直0.625 mm,转速0.6 s,螺距0.983。图像重建:平扫和双期增强扫描均重建4组图像,包括5 mm层厚混合能量图像,5 mm层厚70 keV单能量图像,1.25 mm层厚70 keV单能量图像及1.25 mm层厚GSI数据图像。

1.3 数据采集和整理

病理确诊的淋巴结依据淋巴结病理标本获取的位置在CT图像中选择相对应的淋巴结,临床确诊的转移淋巴结则依据治疗前基线与最佳疗效CT图像对照选择对应的淋巴结。运行GSI Viewer处理软件,在单个淋巴结内勾画圆形感兴趣区(region of interest, ROI),避开淋巴结坏死、囊变及钙化区,运用同步选取圆形功能,保证同一淋巴结在平扫、动脉期及静脉期的各组重建图像中所选的ROI大小、形态、位置均一致(图1A、B),测量采集到IC及EffZ(图1C~F)。同时置圆形ROI于相同层面降主动脉轴位断面,至少覆盖主动脉断面面积的80%。所有组织均重复3次采集,获取每个淋巴结及参照用降主动脉的3组定量数据。并取其均值。

为了消除患者体质量、血管因素等对研究带来的影响,以降主动脉ROI对应的IC及有效原子序数为参照,计算各淋巴结的标化碘基物质密度及标化有效原子序数。标化碘基物质密度(Normalized Iodine Concentrations, NIC)=淋巴结碘基物质密度/降主动脉碘基物质密度标化;有效原子序数(Normalized Effective-Z, NeffZ)=淋巴结有效原子序数/降主动脉有效原子序数。

1.4 统计方法

采用SPSS 16.0统计软件包进行数据分析,定

量数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。转移淋巴结组与非转移淋巴结组的 GSI 平扫、动脉期、静脉期的 IC, NIC, EffZ 及 NeffZ 的均数差异比较均用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义, 运用接受者操作特性曲线 (receiver operating characteristic, ROC), 得出鉴别转移淋巴结与非转移淋巴结的各能谱 CT 定量指标临界值, 并计算各能谱 CT 定量指标的敏感度、特异度、阳性预测值及阴性预测值。

2 结 果

2.1 非小细胞肺癌转移淋巴结与非转移淋巴结各能谱 CT 定量指标比较

非小细胞肺癌转移淋巴结组与非转移淋巴结组在 CT 平扫、动脉期及静脉期所测得的 IC, NIC, EffZ 及 NeffZ 差异性比较结果见表 1。从表 1 可见, 平扫及动脉期 IC、平扫及动脉期 EffZ、平扫及动脉期 NeffZ、动脉期 NIC 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 转移淋巴结组的上述各能谱 CT 定量指标值均低于非转移淋巴结组。同时可见, 转移淋巴结与非转移淋巴结在静脉期的各 GSI 指标值差异均无统计学意义(图 1)。

2.2 能谱 CT 定量指标对转移淋巴结及非转移淋巴结的鉴别诊断能力分析

选择转移淋巴结与非转移淋巴结组间差异有统计学意义的能谱 CT 定量指标进行 ROC 曲线分析(图 2、3), 按照各能谱 CT 定量指标的诊断阈值、敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值见表 2。如表显示, 有统计学诊断意义的各能谱 CT 定量指标鉴别转移与非转移淋巴结的阳性预测值与阴性预测值差别不大。阳性预测值最高为动脉期

表 1 非小细胞肺癌转移与非转移淋巴结各能谱 CT 定量指标比较

Table 1 Comparison of spectral CT quantitative indicators between metastatic and non-metastatic lymph node in NSCLC ($\bar{x} \pm s$)

Spectral CT quantitative indicators	Non-metastatic lymph node ($n = 40$)	Metastatic lymph node ($n = 34$)	P value
IC in UP	2.33 \pm 2.94	0.37 \pm 2.097	0.002
NIC in UP	0.82 \pm 2.81	0.86 \pm 3.18	0.959
EffZ in UP	7.71 \pm 0.21	7.57 \pm 0.15	0.002
NeffZ in UP	1.02 \pm 0.02	1.00 \pm 0.03	0.003
IC in AP	12.61 \pm 6.31	7.81 \pm 4.86	<0.001
NIC in AP	0.18 \pm 0.10	0.10 \pm 0.06	<0.001
EffZ in AP	8.34 \pm 0.36	8.04 \pm 0.29	<0.001
NeffZ in AP	0.77 \pm 0.05	0.72 \pm 0.04	<0.001
IC in VP	16.29 \pm 6.04	15.37 \pm 7.28	0.554
NIC in VP	0.36 \pm 0.12	0.35 \pm 0.13	0.779
EffZ in VP	8.46 \pm 0.56	8.50 \pm 0.39	0.804
NeffZ in VP	0.86 \pm 0.06	0.86 \pm 0.04	0.511

UP: unenhanced phase; AP: arterial phase; VP: venous phase

NeffZ, 即依据动脉期 NeffZ < 0.7278 , 诊断淋巴结为转移淋巴结的正确几率为 83.3%。阴性预测值最高为动脉期 NIC, 即依据动脉期 NIC > 0.1574 , 诊断淋巴结为非转移淋巴结的正确几率为 86.7%。

3 讨 论

CT 是目前临床上非小细胞肺癌 TNM 分期最常用的一种无创的检查法。但是, 其对肺癌区域淋巴结转移判断的标准及其准确性存在较大争

表 2 能谱 CT 定量指标对非小细胞肺癌转移淋巴结与非转移淋巴结的鉴别诊断能力

Table 2 The ability of spectral CT quantitative indicators for differentiating metastatic and non-metastatic lymph node in NSCLC

Spectral CT Quantitative Indicators	Area under ROC curve	diagnostic threshold	Sensitivity / %	Specificity / %	positive predictive value / %	negative predictive value / %
NIC in AP	0.764	0.1574	91.2	57.5	68.2	86.7
NeffZ in AP	0.760	0.7278	50.0	90.0	83.3	64.3
EffZ in AP	0.738	8.2658	82.4	57.5	66.0	76.6
IC in AP	0.732	10.770(mg/mL)	82.4	60.0	67.3	77.3
NeffZ in UP	0.717	1.0073	70.6	77.5	75.8	72.5
EffZ in UP	0.704	7.765	91.2	42.5	61.3	82.3
IC in UP	0.700	2.982(mg/mL)	91.2	42.5	61.3	82.8

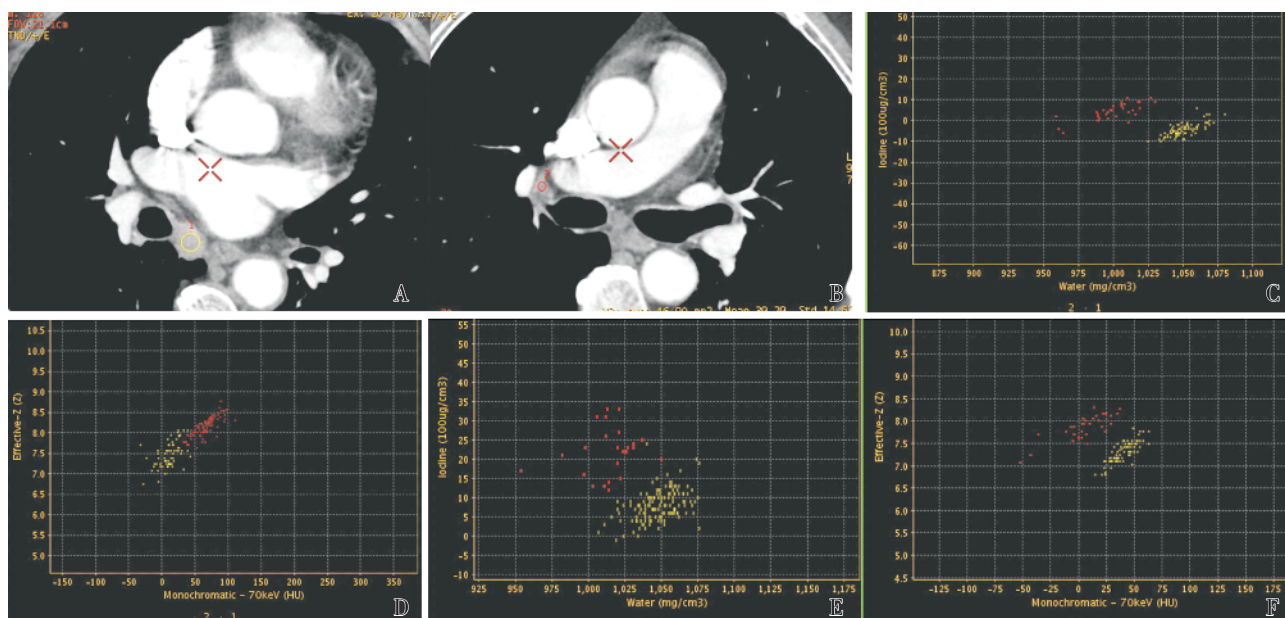


图 1 非小细胞肺癌转移淋巴结、非转移淋巴结 ROI 的勾画及其对应的平扫及动脉期能谱定量指标散点图

Fig.1 ROI of metastatic lymph node and non-metastatic lymph node of NSCLC, and the corresponding GSI scatterplot images in unenhanced, arterial phase

A: ROI of metastatic lymph node (yellow circle).B: ROI of non-metastatic lymph node (red circle).C: Iodine/water concentration scatterplot image of metastatic lymph node (yellow plots) and non-metastatic lymph node (red plots) in unenhanced phase.D: EffZ scatterplot image of metastatic lymph node (yellow plots) and non-metastatic lymph node (red plots) in unenhanced phase.E: Iodine/water concentration scatterplot image of metastatic lymph node (yellow plots) and non-metastatic lymph node (red plots) in arterial phase.F: EffZ scatterplot image of metastatic lymph node (yellow plots) and non-metastatic lymph node (red plots) in arterial phase.

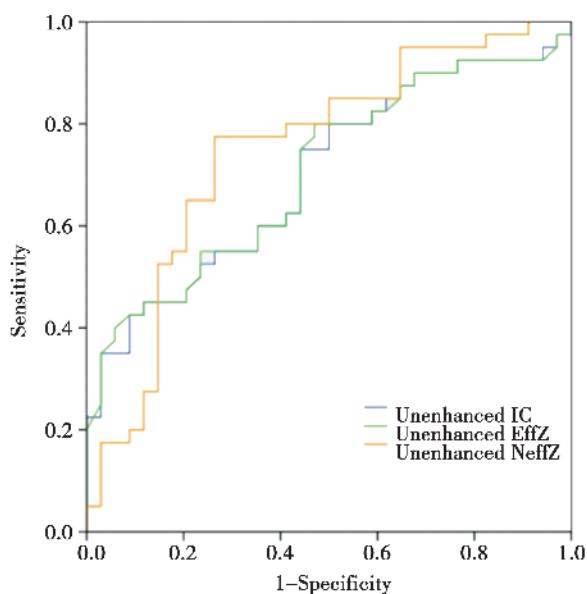


图 2 转移淋巴结与非转移淋巴结能谱 CT 平扫各定量指标 ROC 曲线分析

Fig.2 ROC of spectral CT quantitative indicators for differentiating metastatic and non-metastatic lymph node in unenhanced phase

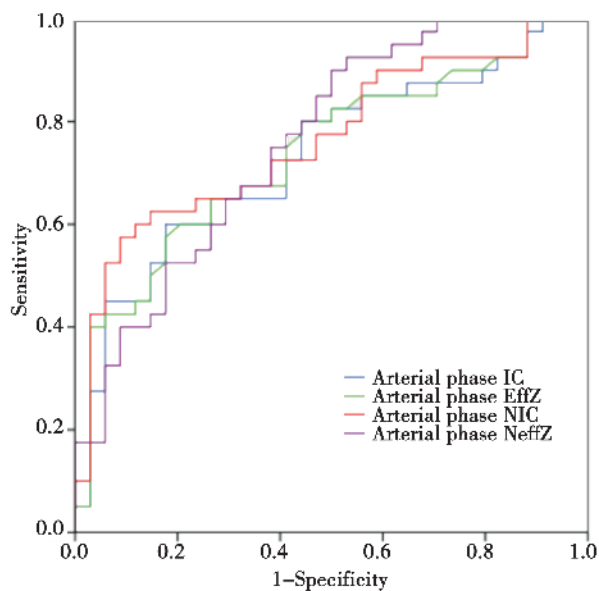


图 3 转移淋巴结与非转移淋巴结能谱 CT 动脉期各定量指标 ROC 曲线分析

Fig.3 ROC of spectral CT quantitative indicators for differentiating metastatic and non-metastatic lymph node in arterial phase

议^[10]。诊断标准的单一性导致假阳性和假阴性结果的存在^[11]。能谱成像 CT 通过四大平台:40 ~ 140 keV 水平的单能量图像、不同病变和人体组织对于 X 线的特征性的能谱曲线、不同的基物质对该病变或组织的 EffZ, 被越来越多地应用于病变的定性定量分析^[6, 12-14]。

本组资料结果显示:转移淋巴结组平扫 EffZ、平扫标准化原子序数及平扫 IC 均低于非转移淋巴结组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。这一结果与 Li 等^[13]的甲状腺良恶性结节切除标本的 GSI 定量测定结果基本相同。能谱 CT 双 kV 技术能够得到单能量的图像,任何物质的 X 线吸收系数可由任意 2 个基物质的 X 吸收系数来决定,因此可将一种物质的衰减转化为产生同样衰减的 2 种物质的密度,这样可以实现物质组成分析与物质的分离^[15],通常选择衰减高低不同的物质组成基物质对,由于 CT 增强造影采用碘造影剂,因此,本研究采用碘水配对。平扫显示转移淋巴结的 IC 明显低于非转移淋巴结组,间接反映其水基密度高于非转移淋巴结。Li 等^[13]把恶性甲状腺结节 IC 低于良性结节归结于恶性结节摄碘功能下降或消失,良性结节摄碘功能反而升高。但是,非小细胞肺癌肺癌区域淋巴结不存在摄碘功能。因此,本研究结果可能与肿瘤刺激周围基质内淋巴管扩大,水含量增多^[16],和转移淋巴结细胞坏死增多,细胞内液外渗导致结合水增多有关^[17],有待于进一步研究。EffZ 表达的是混合的物质原子序数,是一个描述测量区域组成成分的定量指标,水的 EffZ 是 7.42。本组研究 CT 平扫非转移淋巴结组与转移淋巴结组的 EffZ 均值分别为 7.71 ± 0.21 和 7.57 ± 0.15 ,这可能与转移淋巴结细胞内脂质增多,研究发现恶性肿瘤细胞内脂质成分增多(或者富脂质细胞)^[18]、淋巴管扩大水含量增多导致其 EffZ 偏低相关。

增强动脉期主要反映的是肿瘤的组织血流灌注情况。转移淋巴结与非转移淋巴结的外源性碘浓度差异显著增加,能谱 CT 定量指标能较好的显示淋巴结内部的碘浓度差异。本组资料显示转移淋巴结组动脉期 IC 及 NIC、动脉期 EffZ 及 NeffZ 均低于非转移淋巴结组,差异具有统计学意义。这个可能与原发恶性肿瘤释放血管生成因子,在肿瘤组织到达之前经淋巴管刺激区域的前哨淋巴结,引起局部形态学和功能学的改变有关,其表现为血管和淋巴管的再构造,其导致前哨淋巴结血管增生,成为

一个富血管的组织^[16],而且恶性肿瘤新生微血管血管壁不完整,导致血管壁通透性增加,会导致组织血供增多,对应的 IC 增高^[19-20]。而转移淋巴结则虽然血管增生,新生血管大部分是畸形血管,走行扭曲僵直、部分瘤内血管团紊乱,容易导致肿瘤组织缺血缺氧坏死,肿瘤细胞不断侵犯新生血管的不完整管壁,导致血管管腔的狭窄,癌细胞不断增殖后的堆积容易导致小动脉和中动脉管腔的闭塞及管壁坏死,导致肿瘤细胞变性坏死^[21],血供反而差于非转移淋巴结,因此,IC 低于非转移淋巴结组,NIC 主要是减少患者血流动力学及造影剂剂量分布的差异,因此,其差异更显著,该结果与饶艳莺等^[7]研究结果相似。增强后淋巴结内碘的含量明显增加,碘值对 EffZ 的影响的比重就相应增加,因此,动脉期 EffZ 的差异较平扫更为显著。

增强扫描静脉期主要反映组织血流的廓清,但是转移淋巴结组与非转移淋巴结组所有的能谱 CT 定量指标差异均无统计学意义。这可能与静脉期影响淋巴结内血液引流的因素较多且复杂相关,一方面前哨淋巴结内及周围淋巴管扩大,廓清速度较快,而转移淋巴结微血管多扭曲并且通透性增高,造成对比剂易漏出至周围组织间隙,而非通过正常血管壁的渗透作用,使大部分对比剂于首次通过微血管时(即动脉期)即已进入血管外间隙,廓清速度较快,另一方面肿瘤细胞浸润或者破坏了淋巴管,导致对比剂排空减慢。

本研究结果显示,增强静脉期所有能谱 CT 定量指标均没有统计学意义。在差异有统计学意义的能谱 CT 定量指标中,有统计学诊断意义的各能谱 CT 定量指标鉴别转移与非转移淋巴结的阳性预测值与阴性预测值差别不大,阳性预测值最高为动脉期 NeffZ,阴性预测值最高为动脉期 NIC,因此,淋巴结能谱 CT 动脉期各定量指标对鉴别非小细胞肺癌转移淋巴结与非转移淋巴结的诊断价值最高。但是动脉期的图像质量有时会受到对比剂伪影的干扰,因此,平扫的 EffZ、EeffZ、IC 是值得参考的。

综上所述,能谱 CT 定量指标诊断非小细胞肺癌淋巴结转移的敏感性高,特异性良好,有助于鉴别诊断非小细胞肺癌转移淋巴结与非转移淋巴结,提高非小细胞肺癌的淋巴结分期,依据动脉期 NeffZ < 0.7278 , 诊断淋巴结为转移淋巴结的正确几率为 83.3%。依据动脉期 NIC > 0.1574 , 诊断淋巴结为非转移淋巴结的正确几率为 86.7%。但

是,本研究存在一定的局限性,首先由于追求 ROI 勾画的准确性,限制淋巴结直径不小于 5 mm,而且有一部分转移淋巴结是通过临床证实,按照 recist1.1 标准,要求直径 > 15 mm,导致入组淋巴结存在统计偏差,没能评价能谱 CT 定量指标与淋巴结短径的联合诊断能力。其次,入组病例数有限,淋巴结数目偏少。

参考文献

- [1] Pirozynski M. 100 years of lung cancer[J]. *Respir Med*, 2006, 100(12): 2073-2084.
- [2] Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 15(1): 4-9.
- [3] Takamochi K, Nagai K, Yoshida J, et al. The role of computed tomographic scanning in diagnosing mediastinal node involvement in non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 119(6): 1135-1140.
- [4] Lau CL, Harpole DJ. Noninvasive clinical staging modalities for lung cancer[J]. *Semin Surg Oncol*, 2000, 18(2): 116-123.
- [5] Dwamena BA, Sonnad SS, Angbaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s: meta-analytic comparison of PET and CT[J]. *Radiology*, 1999, 213(2): 530-536.
- [6] Boll D T, Patil N A, Paulson E K, et al. Focal cystic high-attenuation lesions: characterization in renal phantom by using photon-counting spectral CT: improved differentiation of lesion composition [J]. *Radiology*, 2010, 254(1): 270-276.
- [7] 饶艳莺,杨文洁,刘博,等. 双能 CT 对肺癌淋巴结分期的可行性研究: 碘浓度与纵隔淋巴结转移的相关性分析[J]. *放射学实践*, 2013, 28(7): 759-762.
Rao YY, Yang WJ, Liu B, et al. Dual energy CT scanning to evaluate the mediastinal lymph node metastases in lung cancer: correlation of weighted iodine concentration and mediastinal lymph node metastases [J]. *Radiol Pract*, 2013, 28(7): 759-762.
- [8] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline version 1.1[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [9] Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(5): 568-577.
- [10] Kamiyoshihara M, Kawashima O, Ishikawa S, et al. Mediastinal lymph node evaluation by computed tomographic scan in lung cancer[J]. *J Cardiovasc Surg: Torino*, 2001, 42(1): 119-124.
- [11] Loehe F, Kobinger S, Hatz R A, et al. Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72(1): 225-229.
- [12] Lv P, Lin XZ, Li J, et al. Differentiation of small hepatic hemangioma from small hepatocellular carcinoma: recently introduced spectral CT method[J]. *Radiology*, 2011, 259(3): 720-729.
- [13] Li M, Zheng X, Li J, et al. Dual-energy computed tomography imaging of thyroid nodule specimens: comparison with pathologic findings[J]. *Invest Radiol*, 2012, 47(1): 58-64.
- [14] Yu Y, Lin X, Chen K, et al. Hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia of the liver: differentiation with CT spectral imaging [J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(6): 1660-1668.
- [15] Wang X, Meier D, Taguchi K, et al. Material separation in X-ray CT with energy resolved photon-counting detectors[J]. *Med Phys*, 2011, 38(3): 1534-1546.
- [16] Qian CN, Berghuis B, Tsarfaty G, et al. Preparing the "soil": the primary tumor induces vasculature reorganization in the sentinel lymph node before the arrival of metastatic cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(21): 10365-10376.
- [17] Leu AJ, Berk DA, Lymboussaki A, et al. Absence of functional lymphatics within a murine sarcoma: a molecular and functional evaluation [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(16): 4324-4327.
- [18] Chetty R. Thyroid follicular adenoma composed of lipid-rich cells[J]. *Endocr Pathol*, 2011, 22(1): 31-34.
- [19] Moding EJ, Clark DP, Qi Y, et al. Dual-energy micro-computed tomography imaging of radiation-induced vascular changes in primary mouse sarcomas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(5): 1353-1359.
- [20] Pang LF, Zhang H, Lu W, et al. Spectral CT imaging of myocardial infarction: preliminary animal experience [J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(1): 133-138.
- [21] Offersen BV, Pfeiffer P, Hamilton-Dutoit S, et al. Patterns of angiogenesis in nonsmall-cell lung carcinoma [J]. *Cancer*, 2001, 91(8): 1500-1509.