

유방암에서 ^{18}F -FDG PET의 임상 이용

아주대학교 의과대학 핵의학교실
윤준기

Clinical Application of ^{18}F -FDG PET in Breast Cancer

Joon-Kee Yoon, M.D.

Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

^{18}F -FDG PET in combination with conventional imaging modalities could help avoid unnecessary biopsy for the primary mass, and it also has a high diagnostic accuracy in patients with dense breasts. In the assessment of metastasis, ^{18}F -FDG PET was useful to select patients who required sentinel lymph node biopsy and to detect extra-axillary lymph node metastasis and distant metastasis. To increase the sensitivity for osteoblastic bone metastasis, bone scintigraphy should be added. In the detection of recurrence, ^{18}F -FDG PET showed a higher diagnostic accuracy than tumor marker or computed tomography, and therefore it can be used in routine breast cancer follow-up. ^{18}F -FDG PET has been reported that it correctly predicted the response of neoadjuvant chemotherapy on as early as 8th day of treatment. Therefore, it is useful for the early detect of therapeutic response in advanced breast cancer. (Nucl Med Mol Imaging 2008;42(suppl 1):76-90)

Key Words: ^{18}F -FDG, PET, breast cancer

서 론

유방암은 우리나라에서 가장 흔한 여성암이다(보건복지부 암발생통계집 2007). 미국에서는 연간 200,000명이 새로 발생하고 40,000이 사망하며, 일생동안 1/8의 여성이 유방암에 걸린다. 인구 비례로 보면 미국의 4분의 1 수준이고 일본과 세계적인 발생률보다는 약간 낮지만, 현재 급격히 증가하고 있는 추세이며 이러한 추세는 앞으로도 한동안 지속될 전망이다. 유방암은 나이가 들수록 발병율이 증가하며, 40세 여성의 250명 중 1명이 매년 유방암으로 진단 받는다. 나이, 가족력, 내-외적 난소호르몬 노출이 중요한 위험인자이다. *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* 등이 유방암 발생에 관여하는 유전자이며, 핵의 에스트로젠(estrogen), 프로제스테론(progesterone) 수용체는 유방암의 호르몬 치료에 대한 반응을 결정하는 중요한 인자이다. 40세 이상은 1년 또는 2년에 한 번 유방촬영술(mammography)을 이용한 정기검진이 필요하며, 필요 시 미세흡인천자, 초음파를 이용한 조직생검, 절제생검(excisional biopsy)을

이용한 조직검사를 시행한다. CT (computed tomography), MR (magnetic resonance imaging), PET (positron emission tomography), 핵의학 스캔은 최근에 유방 영상의 평가에 사용되고 있는 검사법이다.

상피내암종(lobular carcinoma in situ)은 tamoxifen을 예방적으로 사용하면서 추적관찰 한다. I-II기 조기 유방암에서 유방촬영술 이외의 영상 검사는 국소진행성 질환을 시사하는 특별한 증상이나 징후가 있을 경우에 시행하며, 종양의 크기, 호르몬 수용체, 액와림프절 전이, 조직학적 아형, 종양의 분화도와 나이가 중요한 예후인자이다. 최근에 전초림프절 생검과 면역염색법의 사용이 증가하고 있으며, I, II 액와림프절 절제가 병기 결정에 중요하다. 수술은 유방보존술 또는 변형 근치적유방절제술을 사용하며, 림프절 전이가 있을 경우 보조적항암치료 또는 호르몬 치료를 하는데, 이는 조기 유방암에서 생존율을 높인다.

국소진행성유방암(III 기, T3N1, T0-3N2-3, T4N0-3)에서는 항암치료-수술-방사선 치료의 다면적 치료가 필요하다. 수술이 불가능한 유방암이나 염증성 유방암에서도 수술 전 항암치료 또는 호르몬 치료가 필요하다.

유방보존수술을 받은 경우를 제외하고 국소재발은 대개 전신재발을 의미하며, 치료는 수술과 함께 방사선 치료, 항암화학요법이 사용된다. 전이성 유방암은 비록 일부에서는 장기간의 무병생존이 가능하지만, 기본적으로는 완치가 불가능하

• Address for reprints: Joon-Kee Yoon, M.D., Department of Nuclear Medicine & Molecular Imaging, Ajou University, School of Medicine, San 5, Wonchun-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea
Tel: 82-31-219-4303, Fax: 82-31-219-5950
E-mail: jkoon3@empal.com

며, 치료는 고식적이다. 치료의 선택은 무병 기간, 수용체의 유무, HER2상태, 전이의 위치, 신체활동도, 나이, 이전의 전신(항암)치료력 등이 고려된다.

유방암 평가에서의 임상적 요구

1. 진단 및 감별진단

유방암의 1차적인 선별검사는 유방촬영술과 초음파이다. 유방촬영술은 유방실질의 종양을 진단하는데 예민도가 높은 검사법이지만, 악성과 양성을 구분하지 못하여 불필요한 조직검사를 시행하게 하고, 액와림프절의 진단이나 조밀유방에서의 진단에는 역할이 적다. 초음파는 추가적인 형태적 정보를 주지만, 정확한 종양의 성질을 알아낼 수는 없다. CT는 국소림프절의 미세전이를 찾지 못하는 단점이 있으며, 자기공명유방촬영술(MRM)은 음성예측도가 100%로 높은 반면, 특이도는 유방촬영술과 차이가 없다고 알려져 있다. 미세흡인천자 또는 정위적생검(stereotactic core biopsy)도 정확한 방법이지만 표본오차에 의해 영향을 받는다.

2. 병기 결정 및 예후 예측

액와림프절의 전이여부는 유방암에서 가장 중요한 예후인자다. 따라서, 액와림프절 절제가 생존율을 높이지는 않지만, 국소치료 및 정확한 조직학적 병기결정을 위해 일반적으로 시행되고 있다. 하지만, 이는 비용, 합병증 등의 문제가 있어, 비침습적이면서 비슷한 정도의 정보를 제공할 수 있는 검사법이 필요하다.

종격동 또는 내유림프절 전이는 국소진행성 또는 재발성 유방암에서 흔하게 발견되고, 임상적 평가와 기존영상법에 의해 국소 질환으로 분류되었던 유방암 환자에서 치료 실패와, 원격 전이의 원인이 된다. 하지만, 종격동림프절과 내유림프절 전이가 있을 경우 예후가 나쁘다는 여러 보고에도 불구하고, 임상적으로 잠재성이고, 수술 또는 병기 결정시 정기적으로 이 부위에 대한 조직 검사를 하지 않으며, 내유림프절의 경우 최적의 검사법이 정립되어 있지 않아, 이에 대한 비침습적이고 정확한 검사법이 필요하다.

국소진행성 유방암(5cm 이상, 고정된 액와림프절 전이, 염증성 유방암, 피부 또는 흉벽침범)은 예후가 나쁘다. 특히, 여러 진단검사법에서 음성으로 확인되더라도, 단기간 내에 원격 전이를 일으키는 경우가 있어, 국소치료법의 유용성에 대해 의문이 제기되고 있다. 따라서, 국소진행성 유방암의 정확한 병기결정을 위한 검사법이 필요하다.

수술 전 병기결정 단계에서 유방암의 예후 예측은 주로, 이학적 검사, 유방촬영술, 초음파를 이용한 종양의 크기 측정과

액와림프절 전이 여부를 반영한 임상병기에 의존한다. 이러한 기존 평가법에 의해 일정 부분 도움을 받을 수는 있으나, 좀 더 정확도가 높은 평가법이 필요하다. 특히, 예후가 좋은 환자의 경우에는 불필요한 수술 전 보조항암치료를 피할 수 있으므로, 이들 환자를 선별해 내기 위한 예후 평가법이 필요하다.

3. 재발 평가 및 재발 시 병기 결정

유방암의 국소재발은 유방절제술 또는 유방보존술을 받은 후 10년 이내에 최대 35%에서 발생하며, 주로, 유방과 흉벽을 침범하는 반면 액와림프절과 쇄골상림프절의 침범은 상대적으로 드물다. 국소재발은 추가적인 국소방사선치료나 전신항암치료, 또는 외과적 절제술을 필요로 하므로, 정확한 진단이 중요하고, 이는 증상의 원인을 밝힘으로써 치료 부작용에 대한 적절한 증상 치료를 시행할 수 있게 한다. 하지만, 신체검진은 수술과 방사선 치료의 지연효과(운동제한, 통증, 반흔 형성, 섬유화, 림프부종 등) 때문에 제한적이고, 증상이나 징후도 치료에 의한 부작용과 잘 구분되지 않는다. CT나 MR은 림프절의 재발이나, 수술 또는 방사선치료를 받은 부위의 재발의 진단에 대해서 부정확하다. 시험적 액와절개술은 일부에서 악성종양의 재발을 확진 할 수 없는 경우도 있으며, 반흔 조직에 의한 부작용을 악화시킬 수도 있다. 종양표지자(CA15.3, CEA)는 추적관찰 시의 약 2/3에서 임상적 증상이나 검사법에 비해 수개월 먼저 상승되는 것으로 알려져 있다. 하지만, 특이도가 낮고, 재발의 숫자나 위치를 알 수 없는 단점이 있다.

따라서, 적절한 치료를 받은 유방암 환자에서 재발이 의심되는 증상이 나타나거나, 증상 없이 종양표지자가 증가되는 경우, 치료 방침 결정을 위한 신뢰할 만한 재발 평가 검사가 필요하다.

4. 치료 효과 판정 및 예측

국소진행성 유방암은 전체 유방암의 약 15-25%를 차지하며, 재발율이 높고 예후가 나쁘다. 따라서, 종양의 병기를 낮추고, 잠재암(occult metastasis)을 제거하기 위해 전보조화학요법(neoadjuvant chemotherapy)이 사용되고 있다. 전보조화학요법은 염증성 유방암은 물론 비염증성 국소진행성 유방암에서도 무병생존율을 유의하게 증가시킨다. 이 경우 치료반응에 대한 조기평가는 비효과적인 치료를 중단하여, 치료의 부작용을 피하기 위해서 중요하다. 일반적으로 항암치료의 반응을 평가하는 데는 임상적 평가, 일반X선 검사, 초음파, CT, MR등이 사용되고 있으나 종양의 크기와 부피 변화에 근거하여 판단하므로, 치료에 대한 반응이 나타나기까지 수차례의 항암치료가 필요하고, 비특이적인 효과(부종, 괴사, 섬유화)에

Table 1. ¹⁸F-FDG PET in the Diagnosis and Differential Diagnosis of Breast Cancer

참고 문헌	근거 수준	연구 형태	대상수 (PET)	대상자군 특성	PET영상법 및 판정기준	PET 진단능 분석 결과	기존 검사들의 진단능	대상군에 미친 영향
1+	메타분석	606	축진/ mammo상 유방종괴	감쇠보정(+)	* 예/특 = 88/79%			
2++	전향적	117	축진/mammo/USG상 유방종괴 치료력: 6명-유방보존술 연령=57	일반 PET 감쇠보정(+) 육안판독	* 예/특/양/음 = 93/75/92/78%(환자별) 94/94/92/96% (병변별)			
2++	전향적	200	임상적으로 액와림프절(-) 연령=52세 (25-74)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안판독, SUV	* 예 = 100% * 종양크기, 침윤성, 액와림프절 침범, 조직학적 악성도가 SUV와 관련			
2++	전향적	152	연령=51(24-80)	일반 PET 감쇠보정(+) SUVmax, ΔSUV(%)	* SUVmax, ΔSUVmax, T/B ratio - all p < 0.001 (invasive vs non-invasive vs normal breast)			
2+	전향적	46	I,II - 18 III,IV - 28 연령 50세(25-69)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안판독	* 예 = 83.8% (I,II) 95.5%(III,IV)	Mammo = 58.3%(I,II) 90.5%(III,IV)		
2+	전향적	51명 (72 종괴)	축진/mammo상 유방종괴 수술력: 9명 연령=50 (27-74)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안판독, SUV	* 예/특 = 84/84% 또는 68/97% 평균SUV = 3.3 (0.4-9.5)			
2+	전향적 pilot	25	임상적, 방사선학적, 조직학적 유방암 진단 연령=68	감마카메라PET 감쇠보정(-) 육안판독	* 예 = 96%(24/25)	USG = 88% Mammo = 60%		
2+	후향적	32	임상적으로 액와림프절(-) 연령=58 (29-77)	감마카메라 PET 감쇠보정(+) 육안분석	* 예 = 78.7% (22/32)			
2+		45	비유방암 환자 연령=54 (42-77)	SUV	* 조밀유방 (우/좌) 평균 SUV= 0.39/0.36 최대 SUV =0.93/0.86			
2+	전향적	124	조직학적으로 확인된 유방암 59세 (32-94)	일반 PET 감쇠보정(+) DUR, 육안판독	* 원발병소의 예민도 = 100%			
2+	전향적	49	원발병소의 SUVmax값이 2.5이하인 유방암 연령=56(53-59)	PET/CT 감쇠보정(+)	* SUVmax가 증가/변화 없는 경우 = 75.5% * delta SUVmax의 예민도=75.5%			
2+	후향적	116(lesions)	연령 = 52(32-79)	C-PET 감쇠보정(+) SUV > 2.5	* 유방암: 양성종양 = 85/31 * 예/특/양/음/정 = 48/97/98/40/61% * 위음성과 관련있는 인자 - 종양의 크기 < 1cm - 종양의 조직학적 등급			
2+	전향적	57 lesions	임상적, 조직학적 진단 받은 유방암 연령 = 55(32-77)	일반 PET 감쇠보정(+) average SUV	* 유방암 중 FDG 변화: 33(85%) - 상승, 6(15%) - 변화 없음 또는 감소 * 염증성 병변의 FDG 변화: 3(17%) - 상승, 15(83%) - 변화 없음 또는 감소 * SUV change = 3.75% 의 진단적 성능 - 예/특 = 82/83% AUC = 0.87			
2-	전향적 pilot	14	축진/mammo/USG상 유방종괴 연령 49 (35-66)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안판독, SUV	* dynamic MRI의 k21,ke1과 SUV 연관성 없음 * 원발종괴에 대한 진단적 성능 차이 없음.	dynamic MRI		
2-	전향적	10	연령=56(41-74)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안판독	* 예/특/양/음 = 80/100/100/80%	* USPIO MR - 100/80/80/100%		
2-	후향적	21	수술 전 (6) , 수술 후 (15) 연령=52(30-76)	PET/CT 감쇠보정(+) 육안분석	* 수술 전 진단 = 5/6 * 재발(예/특) = 33/92% * 전이(예/특) = 100/90% * 총진단 = 95/92%	<Breast MRI> * 수술전 진단 = 4/6 * 재발 = (예/특) = 89/83% * 총 진단 = (예/특) = 86/86%		
2++	전향적	88	ER(-)PR(-)HER2(-)(n=29) ER(+PR(+))HER2(-)(n=59) 연령 = triple(-)그룹= 52(33-75) non-triple(-) 그룹 = 52(32-77)	일반 PET 감쇠보정(+) SUVmax1(early), SUVmax2(delay)	* triple (-) group 예=100% SUVmax1 = 7.27/ SUVmax2 = 8.29 * non-triple(-) group SUVmax1 = 2.68 / SUVmax2 = 2.84 * ≥ 2 cm, SUVmax1: triple(-) > non-triple(-) * < 2 cm, SUVmax1: triple(-) > non-triple(-) * grade 3, SUVmax1: triple(-) > non-triple(-)			

예: 예민도, 특: 특이도, 정:정확도, 양:양성예측도, 음:음성예측도, 위양: 위양성율

의해 치료반응이 드러나지 않을 수 있다. 또한, 정확도를 높이기 위해 여러 가지 검사를 동시에 시행해야 하는 단점이 있다 (임상적 평가 + 1개 이상의 영상검사). 따라서, 단일 검사법으로 전보조화학요법의 반응을 조기에 평가할 수 있는 검사법이 필요하다.

에스트로젠 수용체 양성인 진행성 유방암의 경우, 호르몬 치료의 반응도가 항암치료의 반응도와 동일한 것으로 알려져 있다. 호르몬 치료에 대한 반응을 평가하는 임상적 방법은 무병생존율, 원격전이, 에스트로젠-프로게스테론 수용체의 양과 발적 현상이 있다. 이 중 발적현상은 임상적으로 5% 이내에서만 발견되고, 중양의 악화와 구분되지 않는다는 단점 때문에 잘 이용되지 않고 있다. 따라서, 호르몬 치료에 대한 반응을 예측하는 방법으로서 발적현상을 평가할 검사법이 필요하다.

문헌 검토

1. 진단 및 감별진단(Table 1)

임상적으로 유방암이 의심되는 51명(72종괴)을 대상으로 한 두 연구에서 FDG-PET은 원발종괴의 악성/양성을 구분하는 데 있어 높은 예민도/특이도 (각각 84/84%, 94/94%)를 보였다. 반면 정량분석에서는 한 연구에서 악성종양의 평균 SUV가 3.3으로 선종(2.1), 염종(2.3), 섬유선종(1.2)과 비교하여 의미 있게 높았던 반면, 다른 연구에서는 섬유선종의 종양/배경비가 7.6으로 유방암(5.9)보다도 높았다. 그 외 연구들에서 PET의 진단적 예민도는 84~100%로 보고되었는데, 임상병기를 I/II와 III/IV로 구분하여 분석했을 때도 83.8%, 95.5%의 높은 예민도를 보였다. PET의 원발종괴에 대한 진단적 성능을 평가한 메타분석에서(13연구, 606명), PET의 예민도/특이도는 88/79%였고, 위음성률은 유병률에 따라 변화했는데, 유병률 50%일 때 12%, 75%일 때 29%였다. 이는 PET 만을 유방암의 진단적 검사로 시행했을 때, 71~88%의 환자들은 PET으로 인해 불필요한 조직생검을 피할 수 있지만, 반면, 약 12~29%의 환자들의 진단은 지연될 가능성이 있다는 결과이다. 따라서, PET만으로 조직생검을 완전히 대체할 수는 없었다. 감마카메라 PET을 이용한 유방암의 진단적 성능에 관한 연구는, 보고자에 따라 예민도에 차이가 있었지만, 초음파(88%)와 유방촬영술(60%)에 비해 높게 나타났다(이 연구에서 PET의 예민도는 96%). C-PET을 이용한 연구에서는 예민도가 48%로 낮게 나왔지만 특이도는 97%로 높았다. 이 외에 동적MR영상과 PET의 진단적 성능을 비교한 연구에서는, 두 검사간 진단적 성능에 차이가 없었고, 동적MR의 변수들과 PET의 SUV와는 연관성이 없었다. 또한, 조밀유방이 PET의 진단적 성능에 미치는 영향을 분석한 한 연구에서, 정상 조밀

유방의 SUV는 최대 1.39정도로 일반적인 악성의 기준인 최대 SUV 2.5보다 훨씬 낮아, PET이 양성과 악성을 구분하는데 영향을 주지 않을 것으로 보고되었다. 최근에는, dual time point imaging법을 이용한 연구들이 보고되었는데, 이 방법은 유방암의 진단적 예민도를 높였으며, 특히, 원발병소의 최대 SUV값이 2.5이하일 때 유용했다. 또한, dual time point imaging법은 염증성 병변과의 감별에도 도움이 되므로 특이도를 높일 가능성도 제시되었다. 유방암의 FDG 섭취도는 ER, PR, HER2가 모두 음성인 군에서 ER(+), PR(+), HER2(-)인 군에 비하여 유의하게 높았다.

2. 병기 결정 및 예후 예측(Table 2)

1) 액와림프절 전이의 진단

1995년부터 2001년까지 보고된 초기 보고들에서 PET의 진단적 예민도는 79~90%, 특이도는 75~97%로 높았다. 특히, 음성예측도는 88~100%로 PET은 상당수의 환자에서 불필요한 액와림프절 절제를 피할 수 있을 것으로 예상되었다. 임상병기(예민도 20~57%), 유방촬영술(8%)와 비교했을 때 PET의 진단적 예민도는 월등하게 높았으며, 액와림프절 전이의 크기에 상관없이 86~94.2%의 높은 예민도를 보였다. 원발종양의 크기가 2 cm 이상일 경우(예민도/특이도=94/100%), 전이된 림프절이 5개 이상일 경우(예민도=100%; 2-5개일 경우=67%; 1개일 경우=25%) 예민도가 높았다. 액와림프절 전이 진단의 예민도/특이도가 임상병기에 따라 다르다고 분석한 연구도 있었는데, I/II기에서는 45/57%의 낮은 예민도/특이도를 보인 반면, III/IV기에서는 83.3%로 예민도가 높았다. 반면, 최근의 연구들은 주로 임상적으로 액와림프절이 축진되지 않는 초기 유방암 환자들을 대상으로 PET의 액와림프절 전이에 대한 진단적 성능을 평가했는데, PET의 특이도는 93~100%로 높았으나, 예민도는 20~90%로 매우 다양했다. 일부 연구에서 예민도가 낮은 이유는 크기가 작은 림프절 전이와 현미경적 전이 때문이다. 따라서, 이들 연구의 결과에 따르면, PET은 음성예측도가 낮아 전초림프절 생검을 대신할 수 없었다. 대신, PET의 특이도는 1례의 연구(80%)를 제외하고는 모두 91~100%으로 높았으며, 여러 연구에서 PET은 불필요한 전초림프절 생검을 피하고, 액와림프절 절제가 필요한 환자를 미리 선별하는데 도움이 됨을 제시했다.

2) 원격전이 및 액와외림프절 전이의 진단

PET은 원격전이 진단에 있어서, 86~87%의 예민도와 83~90%의 특이도로, 기존영상법(흉부X선, 복부초음파, 뼈스캔)의 조합과 비교하여 예민도와 음성예측도가 높았다(86/83% vs. 36/53%). PET은 피부변화에 대한 특이도가

Table 2. ¹⁸F-FDG PET in the Initial Staging and Prognosis Evaluation of Breast Cancer

참고 문헌	근거 수준	연구 형태	대상수 (PET)	대상자군 특성	PET영상법 및 판정기준	PET 진단능 분석 결과	기존 검사들의 진단능	대상군에 미친 영향
액와림프절								
3	1+	전향적	200	임상적으로 액와림프절(-) 1군 -100명, 액와림프절 절제 2군- PET음성이면 전초림프절 생검 연령 52세 (25-74)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석 SUV	* 액와림프절 예/특 - 1군 = 91/100% - 2군 = 77/96% - 전체 = 84/98% - T1/T2 예 = 69/91% * 내유림프절 = 15/200		
18	1+	전향적 다기관	363	침습성 유방암 액와림프절 절제 예정	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석(4단계)	* 예/특/양/음 = 61/80/62/79% - SUV (1.8) 기준; 양/예=90/32%	*신체계측 예/특/양/음 = 20/93/61/68%	
19	2++	전향적	81	수술 가능 유방암 연령= 53 (32-78)	일반 PET 감쇠보정(+) SUVmax	* 무병생존율(SUV = 4) - 고SUV군 vs. 저SUV군 = 75.0 vs. 95.1% * 액와림프절 전이; 예/특=60/96%	*액와림프절 전이 - 이학적 검사 예/특 = 43/91%	
20	2-	전향적	24	3 cm 이하의 유방암, 임상적 액와림프절(-) 연령=56	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석	* 예/특/양/음 = 20/93/67/62%	전초림프절 생검: FN = 0	
8	2+	후향적	32	임상적 액와림프절(-) 연령=58 (29-77)	감마카메라PET 감쇠보정(+) 육안분석	* 예/특/양/음 = 20/100/100/59%	전초림프절 생검: FN = 6.6%	
21	2++	전향적	70	수술 가능 유방암 연령=58	일반 PET 감쇠보정(-) 육안분석(4단계)	* 예/특 = 25%/97% FP = 18 단일림프절 전이 = 10% 여러림프절 전이 = 50%		
22	2++	전향적	183	연령=57(32-81)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석 SUV>1.8	* 예/특/정 육안 = 58/95/83% SUV = 36/100/79% * 액와림프절 양성율 PET(+) = 50% (6/12) USG(+) = 80% (4/5) both(+) = 100% (28/28)	USG=54/99/85% PET+USG=64/94/85%	
23	2++	전향적	275	임상/초음파 검사에서 액와림프절 전이(-) 액와림프절 절제 (150), PET(-)후 전초림프절 생검(125) 연령=56(24-87)	일반 PET 감쇠보정(+) SUVmax	* 액와림프절 예/특 = 84.5/98.5% group I (150) = 90.1/98.7% group II (125) = 78.9/98.1% * 액와림프절 = 28 - internal mammary LN = 21 - secondary malignancy = 5 - hematogenous mets = 2		
24	2-	전향적	31	침습성 유방암 연령=65(47-88)	일반 PET 육안분석	* 예/특/양/음 = 43/94/86/67%		
25	2-	전향적	18	연령=45(22-58)	일반 PET, 감쇠보정(+) 육안분석,SUV	* 예/특 = 50/100	전초림프절생검> 예/특 = 83/100	
5	2+	전향적	46	I,II - 18 III,IV - 28 연령=50 (25-69)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석(5단계)	* 예/특/양/음 = 43/57/50/50%(I,II) 83.3/?/100/?(III,IV)		
26	2++	전향적	167	액와림프절 절제 예정 연령=58 (28-84)	일반 PET, 감쇠보정(+) 육안분석	* 예/특/양/음 = 94/86/84/95% * 21-50 mm = 예(98%), 10 mm 이하 - 특(88%)	임상적 평가의 예민도 = 20%	
27	2++	전향적	72	연령=56 (29-84)	일반 PET, 감쇠보정(+) 육안분석 SUV	* 예/특 = 85/91% * NO: 예/특 = 70/92% N1a: 예/특 = 86/100% N1b-II; 예/특 = 10/67%		
28	2+	전향적	50	연령=67 (26-89)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석	* n=45 * 예/특 = 90/97%	액와림프절 임상병기> 예/특 = 57/90%	
10	2+	전향적	124	연령=59 (32-94)	일반 PET, 감쇠보정(+) DUR, 육안분석	* 예/특/양/음 = 100/75/69/100%	액와림프절 임상병기> 10/124 Mammo> 4/124	
6	2+	전향적	41	연령=49 (18-74)	일반 PET, 감쇠보정(+) 육안분석, SUV	* n = 31 예/특/양/음 = 79/96/84/88% * >2 cm ; 예/특 = 94/100%	임상검진> 예/특/양/음 = 58/85/70/73%	추가적인 정보제공 = 12(29%)

참고 문헌	근거 수준	연구 형태	대상수 (PET)	대상자군 특성	PET영상법 및 판정기준	PET 진단능 분석 결과	기존 검사들의 진단능	대상군에 미친 영향
29	2+	전향적	39	II, III기 유방암 연령=53(32-81)	PET/CT 감쇠보정(+), 육안분석	* 액와외 림프절 전이=3/39 * 원격전이 = 4/39		병기변경 =7(18%) 치료변경 =5(13%)
30	2+	전향적	236	임상적 액와림프절(-) 연령=49 (24-79)	PET/CT, 감쇠보정(+) SUVmax > 1.2	* 예/특/양 = 37/96/88%	<전초림프절 생검> 예/특/양=96/100/100 %	
31	2+	후향적	54	연령=54(28-88)	일반 PET, 감쇠보정(+) SUV	* ROC curve 분석 - 액와림프절의 진단 역치 (SUV) = 2.3 - 예/특/양/음 = 60/100/100/53%		
32	2+	후향적	80	임상적 액와림프절(-) 연령=52 (32-79)	일반 PET, 감쇠보정(+) 육안분석	* 예/특/양/정 = 44/95/89/72% * 최소 진단 크기는 8 mm	<SNB> * 예민 = 35/36	
예후 예측								
33	2+	후향적	133	연령=55(34-82)	일반 PET, 감쇠보정(+) 육안분석	* PET의 임상결과에 대한 예측 - progression: 69% - stable or improved: 80% (재발군:60/92%) * PET 결과와 임상 결과와의 연관성 - 임상병기 보정후 p = 0.04(OR=2.5) - 치료방법 보정후 p < 0.01(OR=4.34)		치료방침에 영향 = 74%
34	2-	전향적	23		SUVmax	* 원발종양의 범위 PET의 정확도=43.5% * 림프절 전이; 예/특/정=60/94/87% * 원격전이; 1 false positive, no metastasis * 예후; high SUVmax - worse prognosis	<원발종양의 범위> MRI의 정확도=91%	
35	2++	전향적	53	국소진행성 유방암 수술전 항암치료 시행 연령=47(32-76)	일반 PET 감쇠보정(+)	* BF, FDG K1 변화: 독립적 예후인자 BF 5% 증가 -> 유병률 67% 증가		
36	2++	전향적	271	연령=51(24-80)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석 SUVmax	* 원발병소의 SUVmax는 TNM stage에 비례 * 액와림프절 전이(+) = 4.1 액와림프절 전이(-) = 2.8 * 액와림프절 진단 예민도 - 41% pN1, 67% pN2, 100% pN3 * 액와림프절 진단 특이도 - 89% pN0 * 액와외림프절, 원격전이의 예민도 = 22/24 - 액와외림프절 없는 원격전이 = 5/24		* TNM stage 상승 = 9.2%(22/240)
37	2+	후향적	152	연령=54(34-81)	PET/CT 감쇠보정(+) SUVmax	* high SUV와의 연관성 - tumor size (> 2), Nuclear grade, ER(-) * 예후인자로서의 SUVmax값= 4 -> 10년 재발/사망률 high SUV군 = 29.5/13.4% low SUV군 = 51.0/33.3%		
38	2-	후향적	37	연령=56(32-78)	PET/CT 감쇠보정(+) peak SUV at 1hr and 2 hr	* 관련 있는 요소 (p value for early/delayed phase) - nuclear grade (0.02/0.02) - mitotic count (0.002/0.001) - Ki-67 LI (0.01/0.006)		
39	2+	후향적	114	중등도 또는 고위험군 유방암 (치료전 = 73, 치료후=41) 연령=59(32-83)	일반 PET 감쇠보정(+)	* 병기변화 = 44% - T stage = 2 - N3/SCL/IM LN = 24/15/18 - Dist. Meta = 22		* 치료방침 변화 = 32%
원격 전이 및 기타								
40	1+	메타분석	184 patients, 1207 lesions	* CT, MR, 조직, 임상관찰로 확인된 빠진(6 studies) 연령=28-83		* 환자별 예/특/AUC PET = 81(70-89)/93(84-97)/0.08 BS= 78(67-86)/79(40-95)/0.43 * 병변별 예/특/AUC PET = 67(28-93)/98(87-100)/0.09 BS = 88(82-92)/87(29-99)/0.81		

참고 문헌	근거 수준	연구 형태	대상수 (PET)	대상자군 특성	PET영상법 및 판정기준	PET 진단능 분석 결과	기존 검사들의 진단능	대상군에 미친 영향
41	2++	후향적	141	초기병기결정(72), 재병기결정(69) 내측: 56세, 외측: 57세	일반 PET 육안분석	* 액와의 림프절 전이 내측 - 61.9, 외측 - 10.1%		
42	2++	후향적	55	뼈스캔과 PET을 1개월이내에 동시촬영한 유방암 환자 중 뼈전이가 발견된 환자 연령 = 59(29-83)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석	* PET의 예/특/양 = 80/88/83% * 뼈스캔/PET의 예민도 - osteoblastic = 100/56% (p<0.05) - osteolytic = 70/100% - mixed = 84/95%, - invisible = 25/88% (p<0.05) * SUVmean: OB/OL/Mix/Inv = 1.7/4.1/3.0/2.3	* 뼈스캔의 예/특/정 = 78/82/80%	
43	2+	전향적	15	8 재병기결정 7 초기병기결정	일반 PET 감쇠보정(투과)	* 예/특 = 17/100% - osteoblastic = 9/143 (6%) - osteolytic = 18/20 (90%)	뼈SPECT> 예/특 = 85/96% 골형성전이 = 132/143(92%) 골파괴전이 = 7/20 (35%)	
44	2+	후향적	119	국소진행성 유방암(n=69), 임상적으로 전이 의심(n=60) 연령=55(28-89)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석	* 원격전이 - 예/특 = 87/83%	* CT의 예/특 = 83/85% * chest PA, 복부초음파, 뼈스캔의 예/특 = 43/98%	
45	2+	후향적	50	최초진단 또는 유방암의 병력이 있으면서 전이 여부를 평가 연령=55 (28-89)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석	* 예/특/양/음 = 86/90/93/83%	흉부X선, 복부초음파, 뼈스캔 - 36/95/91/53%	
46	2+	전향적	46	I,II - 18 III,IV - 28 연령=50 (25-69)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석	*피부변화에 대한 특이도 - I,II기 / III, IV기 = 100/75% *반대편 유방전이의 특이도 - I,II / III, IV기 = 100/100%		
47	2+	후향적으로 추정	51	49세 (29-79)	일반 PET, 감쇠보정(+) 육안분석	* 예/특 = 77/98% * 뼈스캔보다 우수 (p=0.04, McNemar)	뼈스캔> 예/특 = 78/81%	
48	2-	후향적	28	국소진행성 유방암 연령=46(29-68)	일반 PET, 감쇠보정(+) 육안분석, SUV	* PET 양성예측도=7/28	흉부X선 (13), CT(15) 의 양성예측도 = 1/28	
49	2-	전향적	80	수술 가능한 유방암 연령 = 51(26-80)	PET/CT, 감쇠보정(+) 육안분석	* TP = 8/80 * 추가병변 = 4 * FP = 2	* TP = 8/80 * 추가병변 = 0 * FP = 12	치료 방침 영향=4(5%)
50	3	letter	1	흑색종 수술 후		* 추적 관찰 중 좌측 유방에 상피내암종 발견		
51	4	후향적 (설문 조사)	50 설문 조사	유방암으로 PET 처방 낸 의사	일반 PET 감쇠보정(투과) 또는 감쇠보정(-)	* 병기상승 = 28% * 병기하강 = 8%		다른치료법으 로 변경 = 28%, 같은치료법 내 변경 = 30%

예: 예민도, 특: 특이도, 정:정확도, 양:양성예측도, 음:음성예측도, 위양: 위양성률

III/IV, I/II기에서 각각 75, 100%로 보고되었으며, 반대편 유방전이에 대해 병기와 상관없이 특이도가 100%로 높았다. 원격전이의 위치별로 분석했을 때, PET은 폐전이와 종격동림프절 전이에 대해 흉부X선 촬영보다는 높았지만, 간전이에 대해서는 복부초음파와 비슷했다. 최근의 한 메타분석에 의하면, FDG PET은 환자별 예민도, 특이도가 81%, 93%로 뼈스캔의 78%, 79%에 비해 특이도가 높았으며, 뼈 전이의 양상에 따라 분류한 한 연구에서, 골형성 전이에 서는 뼈스캔의 예민도가 PET에 비해서 높았으나(100% vs. 56%), 골용해성 전이(70% vs. 100%)와 혼합형 전이(84% vs. 95%), 병변이 관찰되지 않는 경우(25% vs. 88%)에서는 PET이 뼈스캔에 비해 예민도가 더 높았다. 또 다른 연구에서도 PET은 뼈 SPECT

에 비해 골형성 전이에서의 예민도가 낮았으며(8% vs. 92%), 골용해성 전이에서는 높았다(90% vs. 35%). 또한, FDG PET은 전초림프절 생검으로 진단할 수 없는 액와외림프절 전이의 진단에 유용했다.

3) 병기결정에 미치는 영향

다른 진단법과의 비교에서 PET은 임상 검진만을 시행하는 경우와 비교하여 29%의 환자에서 추가적인 정보를 제공할 수 있었으며, PET은 액와림프절 전이 진단에의 정확도가 초음파와 유사했지만(83% vs. 85%), PET으로는 병기 결정이 가능하다는 장점이 있어, 초음파가 PET을 대신할 수는 없었다. 일련의 연구에서 PET은 9.2~44%의 환자에서 병기를 변경

Table 3. ¹⁸F-FDG PET in the Recurrence Detection and Restaging of Breast Cancer

참고 문헌	근거 수준	연구 형태	대상수 (PET)	대상자군 특성	PET영상법 및 판정기준	PET 진단능 분석 결과	기존 검사들의 진단능	대상군에 미친 영향
52	1+	메타분석 (7 후향적, 6 전향적, 5 모름)	18 연구에서 808명 (1013 병변)	재발/전이 의심 연령 18-79	일반 PET	* PET(환자)의 예/위양/정 = 90.3/12.7/86% * PET(병변)의 예/위양/정 = 85.1/6.9/89.1%		
53	2++	전향적	125	재발 의심 연령=50 (23-85)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석	* 확진된 환자에서의 진단적 성능: 예/특=94/91%		치료방침 변경 = 32% 지지 = 27% 영향없음 = 41%
54	2++	전향적	27	재발/전이 의심 연령=46(28-62)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석 SUV	* 환자별; 예/특 = 94/80% * 병변별; 예/특 = 96/85% * 의심되지 않았던 재발/전이 = 30/55%		치료방침 변경 = 13(48%)
55	2++	후향적	25 (146 bone lesion)	재발이 확인/의심되는 유방암 연령=58(39-74)	PET/CT 감쇠보정(+) SUVmax	* FDG PET의 예민도 - osteolytic(93.5%), - mixed(81.8%), - osteoblastic(61%)	* osteolytic(77), osteoblastic(41), mixed-pattern(11), no change(17) on CT	
56	2+	후향적	73명(79 병변)	재발/전이 의심 연령=50 (26-75) 여 72 남 1	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석 종격동혈액풀 이상	* 예/특 = 85/90%	CT> 예/특 = 50/83% vs. 39/83% (PET추적 포함)	추가진단 = 30%(10/33)
57	2+	전향적	32	국소재발(19), 흉벽재발(5), 반대측유방재발(8)의심 연령=57 (32-76)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석	* 예/특/정 = 100/72/84% * MRI에서 포함되지 않는 추가병변 = 5	MRI> 예/특/정 = 79/94/88%	
58	2+	후향적	60	임상적/방사선학적으로 재발 의심 연령=55 (30-79)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석	* 국소재발; 예/특/정 = 89/84/87% * 원격전이; 예/특/정 = 100/97/98%	종양표지자> 예 = 58%(11/19) 특 = 67%(4/6)	
59	2+	후향적	30	재발 의심 증상 없이 종양표지자가 상승 연령 = 38-65	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석	* 예/정 = 96%, 90%	기존영상법은 모든 환자에서 재발이 없거나, 명확하지 않음 (equivocal)	
60	2+	전향적	38	재발 의심 증상 없이 종양표지자가 상승 연령=58 (35-80)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석 SUV	* 예/특/양/음/정 = 92/75/89/82/187% * 병변별 PET의 예민도=89%		치료방침변경=24/38(63%)
61	2+	모름	73	정기 추적관찰 (38) 재발 의심 (35)		* 예/특/양/음 = 81/98/75/98%		
62	2+	후향적	58	재병기결정 연령 = 53(29-80)	PET/CT 감쇠보정(+) 육안분석	* PET의 정확도 = 79% (46/58), * overstage/understage = 7/5 * PET/CT의 정확도=90% - overstage/understage = 4/2 * PET vs PET/CT; p = 0.059		
63	2+	후향적	23	II(9),III(14) 기 임상적으로 재발 의심	육안분석	* 예/특/정=81/100/87% * 양/음 - II기 = 100/83% - III기 = 100/50% * 기존의 영상법에 대한 추가 진단 = 2		
64	2+	후향적	44	재발 의심 연령=56(36-80)	PET/CT 감쇠보정(+) 육안분석 SUVmax	* 재발의 진단율 (all p> 0.05) - PET/CT = 91% - PET + CT = 86% - PET or CT alone = 82%		치료방침 변화 PET + CT = 2 PET = 4 CT = 5
65	2+	전향적	33	재발 의심 연령=55(24-79)	PET/CT 감쇠보정(+) 육안분석 SUVmax > 2.5	* 재발율 = 20/33, 186 lesions * 국소재발/림프절/원격전이 = 2/21/147 * 예/특 = 91/90%	<WB-MRI의 진단적 성능> * 국소재발/림프절/원격전이 = 2/16/154 * 예/특 = 93/86%	
66	2-	전향적	10	재발 의심되는 임상증상 연령=41-71	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석 SUVmax	예 = 100% (9/9)	MR> 예 = 4/9 (44%)	추가치료=9 증상치료=1

참고 문헌	근거 수준	연구 형태	대상수 (PET)	대상자군 특성	PET영상법 및 판정기준	PET 진단능 분석 결과	기존 검사들의 진단능	대상군에 미친 영향
67	2-	전향적		고위험군 유방암 - 병기결정 - 재병기결정 연령 = 58(29-80)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석	* 원발암 = 5/17 * 재발 = 43 (22 - 국소, 21- 원격) * 기존 영상법에 대한 추가정보 - 2 (원발), 3 (재발)		치료방침영향 = 5
68	2-	후향적	165	다양한 임상적 상황 연령 = 52(30-88)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석	* 액와림프절 전이 예/특 = 28/86% * 재발 예/특 = 89/88%		
69	2-	후향적	32	종양표지자 증가 통상적인 영상법(-) 연령=61(41-84)	일반 PET 감쇠보정(+) 육안분석	* CA15-3 비교 - PET(+) vs. PET (-) group = 100 vs 65 * PET 양성과 doubling time - 11/16 PET (+) -> 0 < DT < 180		
70			39	종양표지자 증가		* 예 = 95% (병변), 94%(환자) 위음성 = 1 위양성; 폐감염, 퇴행성뼈변화, recon artifact	기존영상법> 예 = 18.2%	
71	4	문헌 고찰				* 추적관찰에서 기존영상법의 조합을 대체할 수 있는 단일검사법 * 증상 없이 종양표지자가 증가되는 경우 신뢰할만한 정보를 제공할 수 있는 검사		

예: 예민도, 특: 특이도, 정:정확도, 양:양성예측도, 음:음성예측도, 위양: 위양성율

하였으며, 13~74%의 환자에서 치료 방침을 변경시켰다.

3. 재발 평가 및 재발 시 병기 결정(Table 3)

최근의 한 메타분석은 재발이 의심되는 유방암 환자에서 FDG PET의 예민도/정확도를 90/86%(환자별), 85/89%(병변별)로 보고했다. 임상적, 종양표지자 또는 방사선학적으로 재발의 의심되는 환자에서의 PET의 진단적 성능은 예민도 81-100%, 특이도 72-98%로 보고되었으며, 재발이 의심되는 환자와 정기적으로 추적 관찰하는 환자를 포함한 한 연구(73명)에서 PET의 예민도는 81%로 재발이 의심되는 환자들만을 대상으로 했을 때보다 약간 낮았지만, 특이도(98%)와 음성예측도(98%)는 매우 높아서, PET은 정기 추적 관찰하는 환자에서도 재발의 진단에 유용했다. 유방암으로 치료 받은 후 증상 없이 종양표지자가 상승한 환자들을 대상으로 한 연구에서도 PET의 예민도는 92~96%, 특이도는 75~90%로 예민도가 높았다. 특히, CA15-3이 60이상으로 증가했을 경우 PET에서 재발성 병변을 진단할 가능성이 높았다. PET으로 치료방침이 변경되거나 추가적인 진단이 가능한 경우는 30~63%였으며, 특히 진단 당시 국소질환이었던 경우에 더 유용했다. 재발의 위치에 따라 분석했을 때, PET은 국소 재발(92%), 림프절 재발(91%) 뿐 아니라, 뼈(93%), 폐와 간(100%) 전이에서도 정확도가 높았다. 종격동 및 내유림프절에 대한 PET의 진단적 예민도는 85%로 CT의 50%에 비해 높았

으며, 신체검진과 기존영상법으로 국소질환으로 판정 받았던 33명의 환자 중에 PET으로 종격동/내유림프절 전이가 발견된 환자는 약 30%(10/33)였다. 재발이 의심되는 유방암 환자에서 PET과 MR의 진단적 성능은 정확도 비교와 McNemar 테스트에서 차이가 없는 것으로 밝혀졌으나, PET과 MR간의 일치도는 낮았고, PET은 MR에서 포함되지 않는 영역의 병변을 추가로 찾아낼 수 있었다(5/32). 한편, 최근에 도입된 PET/CT는 기존의 PET에 비해 재발의 진단율(PET/CT=91%, PET+CT=86%, PET 또는 CT 단독=82%)을 의미 있게 높일 뿐 아니라, 더 많은 환자의 치료 방침 결정에 도움을 줄 수 있었다. 또한, PET/CT는 PET에 비해 재병기결정의 정확도도 높았다(90% vs. 79%).

4. 치료 효과 판정 및 예측(Table 4)

국소진행성유방암 환자를 대상으로 수술 전 보조항암치료의 효과를 평가한 다수의 연구에서 치료 반응군과 무반응군 간의 FDG 섭취도 변화에 뚜렷한 차이를 보여, 항암치료에 대한 반응을 정확히 예측할 수 있었다. SUV 변화의 역치 10-79%를 기준으로 했을 때 예민도와 특이도는 각각 61-100%, 74-96%였다. 항암치료 횟수에 따른 Schelling등의 분석에서, 1차 치료 후 치료 반응 예측에 대한 정확도는 88%, 2차 치료 후에는 91%였으며, 1, 2차 모두 음성예측도가 높았다(100%, 94%). 각각 61/96%와 89/95%였으며 3차 치료 후에 진단적 성능이

Table 4. ¹⁸F-FDG PET in the Response Evaluation of Breast Cancer

참고 문헌	근거 수준	연구 형태	대상수 (PET)	대상자군 특성	PET영상법 및 판정기준	PET 진단능 분석 결과	기존 검사들의 진단능	대상군에 미친 영향
18	2++	전향적	11	국소진행성 유방암 (IIIb-IV) 항암, 호르몬, 방사선, 수술 연령 25-70	일반 PET, 감쇠보정(+) 0, 8, 21, 42, 63일 SUVmax, 파트락	* 반응군은 63일째 SUV가 52%로 감소 무반응군 = 81% * 반응군의 SUV: - 8/21/42/63일 = 78/68/60/52% * FDG influx (K): 0.19 -> 0.14 * phosphorylation(k3): 0.55 -> 0.29 (8일)	유방촬영술; PET에 비해 반응군에서 변화가 늦게 나타남.	
72	2++	전향적	22	국소진행성유방암 (>3cm) 수술전 보조항암치료 연령 50(41-60)	일반 PET, 감쇠보정(+) 0, 1 (=14), 2 (=20)회 항암치료 후 최대, 평균 SUV	* 반응군과 무반응군의 SUV 차이 (p<0.05) * 1차 치료 후 (55% 기준) - 예/특/정/양/음 = 100/85/88/75/100% 2차 치료 후 - 예/특/정/양/음 = 83/94/91/83/94%	임상적 평가; 예/특 = 85/35%	
73	2++	전향적	31	비염증성 국소진행성/ 3 cm 이상 연령=49 (31-72)	일반 PET, 감쇠보정(+) 0, 1, 4회 항암치료 후 DUR, 파트락분석	* 원발병소 - 1차 항암치료 후 (21일) 완전관해 예측 (예/특 = 91/74%) * 림프절전이 - 1차 항암치료 후 DUR 반응군/무반응군=44/24% - 1차 치료 후 파트락K값 반응군/무반응군=55/20%	임상적판단: 완전관해의 정확한 예측법 (p<0.01)	
74	2++	전향적	50	비염증성 국소진행성/ 3 cm 이상 수술 전 보조항암치료 연령 46(27-68)	일반 PET, 감쇠보정(+) 항암치료전, 최종치료후 최대 SUV 감쇠율	* 감쇠율과 조직학적 평가의 연관성 (p = 0.0006) * 경계선(=79%)의 예측도; AUC = 0.838, 예/특= 85.2/82.6%	* 감쇠율과 임상적 평가는 연관성이 없음 (p>0.05)	
55	2++	후향적	25 (146 bone lesions)	재발이 확인/의심되는 유방암 연령=57.6(39-74)	PET/CT 감쇠보정(+) SUVmax	* 치료 - 호르몬(8), 항암(18), 방사선(17) * 뼈 전이 치료 후 반응 - osteolytic(80.5%), mixed(54.5%), osteoblastic (52%)	* FDG 섭취 감소가 CT change보다 먼저 발생	
75	2++	전향적	47	국소진행성 유방암 수술 전 항암치료(1 cycle) 연령=48±9	일반 PET 감쇠보정(+) ΔSUV(%)	* optimum cutoff values - ΔSUVmax, ΔSUVmax-BSA-G = 60% - ΔSUVave=40%, ΔSUVave-BSA-G = 50% * pCR예측도 - ΔSUVmax-BSA-G = 87% - ΔSUVave = 87%, ΔSUVave-BSA-G = 89%		
76	2++	전향적	64	II, III기 유방암 수술전 항암치료 연령=49(33-75)	PET/CT, 감쇠보정(+) SUV 1,2,3,6 cycle 후	* 반응군의 94%에서 SUV값이 배경수준 으로 감소 * cutoff = 60% - 1 cycle후 예/특/음 = 61/96/68% - 2 cycle 후 = 89/95/85% - 3 cycle 후 = 88/73/83%	<초음파> 예/특/음 = 64/43/55% <유방촬영술> = 31/56/45%	
77	2++	전향적	47	전이성 유방암 고용량 항암치료(최대 3회) + 자가줄기세포 이식 연령=44(26-60)	NaI PET 감쇠보정(+) 육안분석	* CR = 17(37%), PR = 16(35%) * CR by PET = 72% * survival - CMR vs. non-CMR = 24 mo vs. 10 mo (p<0.001) * 다변량분석 - 사망에 대한 상대위험도=5.3		
78	2+		96	진행된 유방암 (> 3cm or T3-4 or N2) 수술전 항암치료 연령=51±10	일반 PET 감쇠보정(+) SUVmax, SUVmean 1차 항암치료 후	* TBR > 5 인 tumor 만 reponse 군 감별 * mean SUV로 low reponse의 77%, high reponse의 100%를 감별		
79	2+		45	수술 전 항암치료(3 cycle)	T/TN ratio	* FDG 변화 - baseline = 3.23 ± 0.63 - post-CTX = 2.31 ± 0.49 * correlation with AI index: r=0.850, p <0.0001 * 20% 역치의 예측력 예/특/양/음/정 = 91/83/94/77/92%	<Apoptosis index> * baseline = 2.81 ± 0.76% post-CTX = 17.31 ± 6.85%	
80	2+	후향적	28	뼈전이가 주 소견인 유방암	일반 PET 감쇠보정(+) ΔSUV(%)	* ΔSUV(%) 변화와 악화기간이 연관성 높음 * 최초 SVU 값이 크면, skeletal-related event 발생 기간이 짧다.		
81	2+	전향적	13	전이성 유방암	0, 8일, 6차 후 촬영 SUV	* 반응군의 SUV 감소 8일째 =74.5% 6주후 = 15.7% * 무반응군: SUV 감소 없음		

참고 문헌	근거 수준	연구 형태	대상수 (PET)	대상자군 특성	PET영상법 및 판정기준	PET 진단능 분석 결과	기존 검사들의 진단능	대상군에 미친 영향
82	2+	전향적	40	국소진행성/재발성/전이성 에스트로젠 수용체(+) tamoxifen 단일 치료 연령= 58(36-82)	일반PET 감쇠보정(+) SUV	* SUV 변화 반응군 vs 무반응군 = 28.4% vs. -10.1% (p = 0.002) * 경계값 (=10%)의 예측율; 양/음 = 91/94%		
83	2+	전향적	37	국소진행성/전이성 유방암 수술전 보조항암치료(31) 연령=52(33-72)	일반 PET 감쇠보정(+) 파트락 분석	* 포도당대사가 높을 수록 항암치료 반응 감소 * 대사/혈류비는 완전관해의 예측인자 (p=0.05)	CR 20, PR; 7, NR; 4	
84	2+	후향적	61	수술,항암,방사선치료 후 연령=54(32-91)	일반 PET 감쇠보정(11) 육안분석	* 양/음 = 93/84% * 그룹간 무병생존율의 차이; p<0.001	기존검사법; 양/음 = 85/59% 그룹간 무병생존율의 차이; (p = 0.04)	
85	2+	전향적	35	국소진행성 유방암 수술전보조항암치료 연령 49(32-76)	일반 PET FDG/O-15 water	* 대사율 감소; 반응군 > 무반응군 (p=0.05) * 혈류; 반응군/무반응군(p<0.005)		
86	2+	전향적	20 (105 병변)	III,IV (국소진행성 유방암) 재발(+/-전이) 연령=51(31-77)	일반PET 감쇠보정(+) 8일, 1, 3, 6, 차 후 파트락 분석, SUV SKM (단순동적분석)	* 파트락 10-60 (r=0.98) * 파트락 10-45 (r=0.97) * SKM40-60 (0.96) * SUVlbm (0.96)		
87	2+	전향적	35	국소진행성 유방암 수술전보조항암치료 연령=49(32-76)	일반 PET FDG/O-15 water k1,k2,k3,ki	K1: mCR, PR 유의하게 감소 NR에서는 증가		
88	2+	전향적	11	전이성 유방암 -3상 임상시험 연령=18-70	일반 PET, 감쇠보정(+) 3회,6회 항암치료 후 육안분석, SUV	* 반응군의 SUV 변화 - 3회(28%), 6회(54%) * 생존율도 유의하게 차이. * 육안관찰로도 모두 감별	기존영상법은 3회 치료후 3명에서 잘못 감별	
89	2-	후향적	24	빠진이한 유방암 환자 연령=45	일반 PET 감쇠보정(투과) 기저, 치료 후	총임상적평가와 연관성 (p<0.01) 중앙표지자와 연관성 (p<0.01)	CA 27.29	
90	2-	후향적	7	수술전 항암치료(2 cycle) 연령=45(32-64)	일반 PET 감쇠보정(+) SUVmax	* Cho integral value와 SUVmax의 연관성 항암치료전; r=0.65 (P= 0.12) 항암치료중; r=0.80 (P= 0.03), 항암치료후; r=0.99 (P= 0.001), 감소율(reduction rate); r=0.84, P= 0.02.		
91	4	문헌 고찰	150여명			* FDG 섭취와 항암치료반응은 연관성 높다.		

예: 예민도, 특: 특이도, 정:정확도, 양:양성예측도, 음:음성예측도, 위양: 위양성을

더 높아지지는 않았다. 항암치료에 따른 SUV의 변화를 평가한 연구에서는 반응군의 SUV값이 치료 후 8일 쯤 약 21% 감소하였으며, 21일, 42일, 60일에는 각각 32%, 40%, 48%로 지속적으로 감소하여, 무반응군의 60일 쯤 감소율(19%)에 비해 유의한 차이를 보였으며, Gennari 등도 반응군의 SUV값이 치료 후 8일쯤에 74.5%, 6주쯤에 15.7%로 감소함을 보고했고, 또 다른 연구들에서도 PET은 1차 항암치료 후에 항암치료에 대한 반응을 조기 평가하는데 유용함을 제시하였다. 한편, FDG 섭취도의 변화는 임상적 평가보다는(p>0.05) 조직학적 평가와 높은 연관성을 보였으며(p = 0.0006), 초음파나 유방촬영술에 비해 예측도가 높고 예측 시기가 빨랐다. 또한, 생존분석에서도 FDG 변화가 있던 군은 변화가 없던 군에 비해 유의하게 생존기간이 길고, 무병생존율도 높았으며, 다변량 분석에서 고용량 항암치료 후 FDG 변화는 치료 반응에 대한 독립적 예측 인자였다. 치료 후 SUV의 감소는 반응군의 원발병소 뿐 아니라 림프절에서도 확인할 수 있었으며, 빠진이의 항암

치료에 대한 반응을 예측하는데도 유용했다. 조직학적 분석에서 FDG 섭취도는 세포사(apoptosis)와도 밀접한 관련이 있었다. 최근에는 PET으로 포도당 대사와 혈류를 동시에 분석하거나, 동적영상의 FDG 유입율, 인산화율 등으로 항암치료에 대한 반응을 예측한 보고들도 있었다. PET은 대사발적(metabolic flare) 현상으로부터 tamoxifen 치료에 대한 반응을 예측하는 데도 활용할 수 있다.

결론

PET은 유방암의 진단에 대한 단일 검사로 시행했을 경우에는 음성예측도가 충분히 높지 않아, 조직생검을 대체할 수 없다. 하지만, 기존영상법(유방촬영술, 초음파 등)과 같이 시행했을 경우 기존영상법의 단점인 악성/양성을 구분하는 능력을 보완할 수 있어, 많은 환자들에서 불필요한 조직생검을 피할 수 있을 것이다. 또한, 조밀 유방에서도 악성과 양성을

구분하는 진단적 성능이 떨어지지 않는 장점이 있다(권고수준 B).

PET은 액와림프절 진단에 있어 전초림프절 생검을 대신할 수는 없지만, 특이도와 양성예측도가 높아 불필요한 전초림프절 생검을 피할 수 있고, 기존의 평가법에 비해 원격 전이, 종격동림프절 및 내유림프절 전이에 대한 진단적 성능이 우수하며, 예후 인자로서도 의미가 있다. 골형성전이에서는 뼈스캔을 함께 시행하는 것이 예민도를 높일 수 있다(권고수준 A).

PET의 재발에 대한 진단적 성능은 종양표지자나 CT에 비해서도 우수하며, 특히, 임상적 또는 기존평가법으로 재발이 의심되지 않는 경우에도 예민도와 특이도가 높다. 따라서, 임상적, 종양표지자, 방사선학적 검사에서 재발이 의심되는 경우 뿐 아니라, 정기적인 추적 관찰에서도 PET은 재발의 진단에 도움이 된다(권고수준은 A 또는 B).

FDG의 변화는 항암치료 반응군과 무반응군에서 유의한 차이가 있어, 치료에 대한 반응군을 선별하는데 유용하며, 기존의 평가법에 비해 우수하고 예후와의 연관성도 높다. 또한, 항암치료에 대한 조기반응을 예측하는데도 유용하여 치료 후 8 일째부터 FDG 섭취가 유의하게 감소했다(권고수준 B).

References

- Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95:361-76.
- Schirmermeister H, Kuhn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Horster T, Nussle K, et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001;28:351-8.
- Zomoza G, Garcia-Velloso MJ, Sola J, Regueira FM, Pina L and Beorlegui C. 18F-FDG PET complemented with sentinel lymph node biopsy in the detection of axillary involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:15-9.
- Mavi A, Urhan M, Yu JQ, Zhuang H, Houseni M, Cermik TF, et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging detects breast cancer with high sensitivity and correlates well with histologic subtypes. *J Nucl Med* 2006;47:1440-6.
- Danforth DN, Jr., Aloj L, Carrasquillo JA, Bacharach SL, Chow C, Zujewski J, et al. The role of 18F-FDG-PET in the local/regional evaluation of women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;75:135-46.
- Avril N, Dose J, Janicke F, Bense S, Ziegler S, Laubenbacher C, et al. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 1996;14:1848-57.
- Marshall C, Mustafa S, Wheatley DC, Eremin JE, El-Sheemy M, Jibril JA, et al. A comparison of 18F-FDG gamma camera PET, mammography and ultrasonography in demonstrating primary disease in locally advanced breast cancer. *Nucl Med Commun* 2004;25:721-5.
- Barranger E, Grahek D, Antoine M, Montravers F, Talbot JN and Uzan S. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:622-7.
- Vranjesevic D, Schiepers C, Silverman DH, Quon A, Villalpando J, Dahlbom M, et al. Relationship between 18F-FDG uptake and breast density in women with normal breast tissue. *J Nucl Med* 2003;44:1238-42.
- Utech CI, Young CS and Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1588-93.
- Zytoon AA, Murakami K, El-Kholy MR, El-Shorbagy E and Ebied O. Breast cancer with low FDG uptake: Characterization by means of dual-time point FDG-PET/CT. *Eur J Radiol* 2008;
- Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnell M and Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;98:267-74.
- Kumar R, Loving VA, Chauhan A, Zhuang H, Mitchell S and Alavi A. Potential of dual-time-point imaging to improve breast cancer diagnosis with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005;46:1819-24.
- Brix G, Henze M, Knopp MV, Lucht R, Doll J, Junkermann H, et al. Comparison of pharmacokinetic MRI and [18F] fluorodeoxyglucose PET in the diagnosis of breast cancer: initial experience. *Eur Radiol* 2001;11:2058-70.
- Stadnik TW, Everaert H, Makkat S, Sacre R, Lamote J and Bourgain C. Breast imaging. Preoperative breast cancer staging: comparison of USPIO-enhanced MR imaging and 18F-fluorodeoxyglucose (FDC) positron emission tomography (PET) imaging for axillary lymph node staging--initial findings. *Eur Radiol* 2006;16:2153-60.
- Iagaru A, Masamed R, Keesara S and Conti PS. Breast MRI and 18F FDG PET/CT in the management of breast cancer. *Ann Nucl Med* 2007;21:33-8.
- Basu S, Chen W, Tchou J, Mavi A, Cermik T, Czerniecki B, et al. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer* 2008;112:995-1000.
- Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE and Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:277-85.
- Inoue T, Yutani K, Taguchi T, Tamaki Y, Shiba E and Noguchi S. Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [(18)F]2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:273-8.
- Fehr MK, Hornung R, Varga Z, Burger D, Hess T, Haller U, et al. Axillary staging using positron emission tomography in breast cancer patients qualifying for sentinel lymph node biopsy. *Breast J* 2004;10:89-93.
- van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, Comans EF, Pijpers R, Boom RP, van Geldere D, et al. Determinants of diagnostic performance of [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Ann Surg* 2002;236:619-24.
- Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Omata J, Fukatsu K, Kondo N, et al. Utility of 18F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/

- computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:165.
23. Gil-Rendo A, Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Regueira FM, Beorlegui C and Cervera M. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with sentinel lymph node biopsy for evaluation of axillary involvement in breast cancer. *Br J Surg* 2006;93:707-12.
 24. Guller U, Nitzsche EU, Schirp U, Viehl CT, Torhorst J, Moch H, et al. Selective axillary surgery in breast cancer patients based on positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: not yet! *Breast Cancer Res Treat* 2002;71:171-3.
 25. Yang JH, Nam SJ, Lee TS, Lee HK, Jung SH and Kim BT. Comparison of intraoperative frozen section analysis of sentinel node with preoperative positron emission tomography in the diagnosis of axillary lymph node status in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:1-6.
 26. Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregni E, Gerali A, Giovanazzi R, et al. Axillary Lymph Node Staging in Breast Cancer by 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-Positron Emission Tomography: Clinical Evaluation and Alternative Management. *Journal of National Cancer Institute* 2001;93:630-5.
 27. Crippa F, Agresti R, Seregni E, Greco M, Pascali C, Bogni A, et al. Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. *J Nucl Med* 1998;39:4-8.
 28. Smith IC, Ogston KN, Whitford P, Smith FW, Sharp P, Norton M, et al. Staging of the axilla in breast cancer: accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Ann Surg* 1998;228:220-7.
 29. Groheux D, Moretti JL, Baillet G, Espie M, Giacchetti S, Hindie E, et al. Effect of (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical Stage II and III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:695-704.
 30. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, Fernandez JR, Rotmensz N, Viale G, et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol* 2007;18:473-8.
 31. Chung A, Liou D, Karlan S, Waxman A, Fujimoto K, Hagiike M, et al. Preoperative FDG-PET for axillary metastases in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2006;141:783-8; discussion 8-9.
 32. Kumar R, Zhuang H, Schnall M, Conant E, Damia S, Weinstein S, et al. FDG PET positive lymph nodes are highly predictive of metastasis in breast cancer. *Nucl Med Commun* 2006;27:231-6.
 33. Santiago JF, Gonen M, Yeung H, Macapinlac H and Larson S. A retrospective analysis of the impact of 18F-FDG PET scans on clinical management of 133 breast cancer patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:61-7.
 34. Uematsu T, Kasami M and Yuen S. Comparison of FDG PET and MRI for evaluating the tumor extent of breast cancer and the impact of FDG PET on the systemic staging and prognosis of patients who are candidates for breast-conserving therapy. *Breast Cancer* 2008;
 35. Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Livingston RB, Linden HM, Specht JM, et al. Tumor Metabolism and Blood Flow Changes by Positron Emission Tomography: Relation to Survival in Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008;
 36. Cermik TF, Mavi A, Basu S and Alavi A. Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:475-83.
 37. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Shigekawa T, Fukatsu K, Kondo N, et al. Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:250-8.
 38. Shimoda W, Hayashi M, Murakami K, Oyama T and Sunagawa M. The relationship between FDG uptake in PET scans and biological behavior in breast cancer. *Breast Cancer* 2007;14:260-8.
 39. Klaeser B, Wiederkehr O, Koeberle D, Mueller A, Bubeck B and Thuerlimann B. Therapeutic impact of 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pre- and postoperative staging of patients with clinically intermediate or high-risk breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18:1329-34.
 40. Shie P, Cardarelli R, Brandon D, Erdman W and Abdulrahim N. Meta-analysis: comparison of F-18 Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Nucl Med* 2008;33:97-101.
 41. Tran A, Pio BS, Khatibi B, Czernin J, Phelps ME and Silverman DH. 18F-FDG PET for staging breast cancer in patients with inner-quadrant versus outer-quadrant tumors: comparison with long-term clinical outcome. *J Nucl Med* 2005;46:1455-9.
 42. Nakai T, Okuyama C, Kubota T, Yamada K, Ushijima Y, Taniike K, et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1253-8.
 43. Uematsu T, Yuen S, Yukisawa S, Aramaki T, Morimoto N, Endo M, et al. Comparison of FDG PET and SPECT for detection of bone metastases in breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1266-73.
 44. Mahner S, Schirrmacher S, Brenner W, Jenicke L, Habermann CR, Avril N, et al. Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1249-54.
 45. Dose J, Bleckmann C, Bachmann S, Bohuslavizki KH, Berger J, Jenicke L, et al. Comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and "conventional diagnostic procedures" for the detection of distant metastases in breast cancer patients. *Nucl Med Commun* 2002;23:857-64.
 46. Danforth DN, Jr., Aloj L, Carrasquillo JA, Bacharach SL, Chow C, Zujewski J, et al. The role of 18F-FDG-PET in the local/regional evaluation of women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;75:135-46.
 47. Ohta M, Tokuda Y, Suzuki Y, Kubota M, Makuuchi H, Tajima T, et al. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with 99Tcm-MDP bone scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2001;22:875-9.
 48. Bellon JR, Livingston RB, Eubank WB, Gralow JR, Ellis GK, Dunnwald LK, et al. Evaluation of the internal mammary lymph nodes by FDG-PET in locally advanced breast cancer (LABC). *Am J Clin Oncol* 2004;27:407-10.
 49. Port ER, Yeung H, Gonen M, Liberman L, Caravelli J, Borgen P, et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scanning affects surgical management in selected patients with high-risk, operable breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:677-84.
 50. Vincenzi B, Calvieri A, Santini D, Altomare V and Tonini G. Occasional FDG PET recognition of in situ breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18:1584-5.

51. Yap CS, Seltzer MA, Schiepers C, Gambhir SS, Rao J, Phelps ME, et al. Impact of whole-body 18F-FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med* 2001;42:1334-7.
52. Isasi CR, Moadel RM and Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90:105-12.
53. Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, Gralow J, Linden H, Ellis G, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:479-86.
54. Kim TS, Moon WK, Lee DS, Chung JK, Lee MC, Youn YK, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of recurrent or metastatic breast cancer. *World J Surg* 2001;25:829-34.
55. Du Y, Cullum I, Illidge TM and Ell PJ. Fusion of metabolic function and morphology: sequential [18F]fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography studies yield new insights into the natural history of bone metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3440-7.
56. Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, Vesselle H, Eary JF, Shanley TJ, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3516-23.
57. Goerres GW, Michel SC, Fehr MK, Kaim AH, Steinert HC, Seifert B, et al. Follow-up of women with breast cancer: comparison between MRI and FDG PET. *Eur Radiol* 2003;13: 1635-44.
58. Kamel EM, Wyss MT, Fehr MK, von Schulthess GK and Goerres GW. [18F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:147-53.
59. Liu CS, Shen YY, Lin CC, Yen RF and Kao CH. Clinical impact of [(18)F]FDG-PET in patients with suspected recurrent breast cancer based on asymptotically elevated tumor marker serum levels: a preliminary report. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32: 244-7.
60. Suarez M, Perez-Castejon MJ, Jimenez A, Domper M, Ruiz G, Montz R, et al. Early diagnosis of recurrent breast cancer with FDG-PET in patients with progressive elevation of serum tumor markers. *Q J Nucl Med* 2002;46:113-21.
61. Siggelkow W, Zimny M, Faridi A, Petzold K, Buell U and Rath W. The value of positron emission tomography in the follow-up for breast cancer. *Anticancer Res* 2003;23:1859-67.
62. Fueger BJ, Weber WA, Quon A, Crawford TL, Allen-Auerbach MS, Halpern BS, et al. Performance of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography and integrated PET/CT in restaged breast cancer patients. *Mol Imaging Biol* 2005;7:369-76.
63. Wolford RM, Li BD, Johnson LW, Turnage RH, Lilien D, Ampil F, et al. The role of whole-body fluorine-18-FDG positron emission tomography in the detection of recurrence in symptomatic patients with stages II and III breast cancer. *World J Surg* 2006;30:1422-7.
64. Veit-Haibach P, Antoch G, Beyer T, Stergar H, Schleucher R, Hauth EA, et al. FDG-PET/CT in restaging of patients with recurrent breast cancer: possible impact on staging and therapy. *Br J Radiol* 2007;80:508-15.
65. Schmidt GP, Baur-Melynk A, Haug A, Heinemann V, Bauerfeind I, Reiser MF, et al. Comprehensive imaging of tumor recurrence in breast cancer patients using whole-body MRI at 1.5 and 3 T compared to FDG-PET-CT. *Eur J Radiol* 2008;65:47-58.
66. Hathaway PB, Mankoff DA, Maravilla KR, Austin-Seymour MM, Ellis GK, Gralow JR, et al. Value of combined FDG PET and MR imaging in the evaluation of suspected recurrent local-regional breast cancer: preliminary experience. *Radiology* 1999; 210:807-14.
67. Landheer ML, Steffens MG, Klinkenbijn JH, Westenberg AH and Oyen WJ. Value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in women with breast cancer. *Br J Surg* 2005;92:1363-7.
68. Weir L, Worsley D and Bernstein V. The value of FDG positron emission tomography in the management of patients with breast cancer. *Breast J* 2005;11:204-9.
69. Aide N, Huchet V, Switers O, Heutte N, Delozier T, Hardouin A, et al. Influence of CA 15-3 blood level and doubling time on diagnostic performances of 18F-FDG PET in breast cancer patients with occult recurrence. *Nucl Med Commun* 2007;28:267-72.
70. Lonneux M, Borbath II, Berliere M, Kirkove C and Pauwels S. The Place of Whole-Body PET FDG for the Diagnosis of Distant Recurrence of Breast Cancer. *Clin Positron Imaging* 2000;3:45-9.
71. Siggelkow W, Rath W, Buell U and Zimny M. FDG PET and tumour markers in the diagnosis of recurrent and metastatic breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31 Suppl 1:S118-24.
72. Schelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, Romer W, Sattler D, et al. Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1689-95.
73. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Chilcott F, et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18: 1676-88.
74. Kim SJ, Kim SK, Lee ES, Ro J and Kang S. Predictive value of [18F]FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2004;15:1352-7.
75. Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger JM, Toubeau M, Coudert B, Arnould L, et al. [18F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1915-24.
76. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2006;24: 5366-72.
77. Cachin F, Prince HM, Hogg A, Ware RE and Hicks RJ. Powerful prognostic stratification by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24:3026-31.
78. McDermott GM, Welch A, Staff RT, Gilbert FJ, Schweiger L, Semple SI, et al. Monitoring primary breast cancer throughout chemotherapy using FDG-PET. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102:75-84.
79. Li D, Yao Q, Li L, Wang L and Chen J. Correlation between hybrid 18F-FDG PET/CT and apoptosis induced by neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Biol Ther* 2007;6:1442-8.
80. Specht JM, Tam SL, Kurland BF, Gralow JR, Livingston RB, Linden HM, et al. Serial 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) to monitor treatment of bone-dominant metastatic breast cancer predicts time to

- progression (TTP). *Breast Cancer Res Treat* 2007;105:87-94.
81. Gennari A, Donati S, Salvadori B, Giorgetti A, Salvadori PA, Sorace O, et al. Role of 2-[¹⁸F]-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the early assessment of response to chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2000;1:156-61; discussion 62-3.
 82. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Trinkaus K, Katzenellenbogen JA and Welch MJ. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2797-803.
 83. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Charlop A, Lawton TJ, et al. Blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer: relationship to response to therapy. *J Nucl Med* 2002;43:500-9.
 84. Vranjesevic D, Filmont JE, Meta J, Silverman DH, Phelps ME, Rao J, et al. Whole-body (¹⁸F)-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *J Nucl Med* 2002;43:325-9.
 85. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Schubert EK, Tseng J, et al. Changes in blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Nucl Med* 2003;44:1806-14.
 86. Krak NC, van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, Twisk JW, van der Wall E and Lammertsma AA. Measuring [(18)F]FDG uptake in breast cancer during chemotherapy: comparison of analytical methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:674-81.
 87. Tseng J, Dunnwald LK, Schubert EK, Link JM, Minoshima S, Muzi M, et al. ¹⁸F-FDG kinetics in locally advanced breast cancer: correlation with tumor blood flow and changes in response to neoadjuvant chemotherapy. *J Nucl Med* 2004;45: 1829-37.
 88. Dose Schwarz J, Bader M, Jenicke L, Hemminger G, Janicke F and Avril N. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential ¹⁸F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005;46:1144-50.
 89. Stafford SE, Gralow JR, Schubert EK, Rinn KJ, Dunnwald LK, Livingston RB, et al. Use of serial FDG PET to measure the response of bone-dominant breast cancer to therapy. *Acad Radiol* 2002;9:913-21.
 90. Tozaki M, Sakamoto M, Oyama Y, O'Uchi T, Kawano N, Suzuki T, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with (¹H) MR spectroscopy: comparison to sequential 2-[¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:420-7.
 91. Krak NC, Hoekstra OS and Lammertsma AA. Measuring response to chemotherapy in locally advanced breast cancer: methodological considerations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31 Suppl 1:S103-11.