유방암 환자에서 액와림프절 전이에 관한 수술 전 FDG-PET 의 임상적 효용성

연세대학교 대학원

의 학 과

이 승 아

유방암 환자에서 액와림프절 전이에 관한 수술 전 FDG-PET 의 임상적 효용성

지도 교수 이 희 대

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2006 년 6 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

이 승 아

이승아 의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 이 희 대 인

심사위원 정 우 희 인

심사위원 유 정 식 인

연세대학교 대학원

2006 년 6 월 일

감사의 글

많은 분들의 격려와 도움으로 부족함이 많지만 드디어 하나의 논문을 완성하게 되었습니다. 논문 계획에서 완성에 이르기까지 많은 지도와 배려를 아낌없이 주신 이 희대 선생님께 깊은 감사와 존경을 드립니다.

그리고, 논문이 완성되도록 세심한 지도와 자문을 해주신 정 우희 선생님, 유 정식 선생님께 진심으로 감사의 말씀을 올립니다.

또한 논문이 완성되도록 많은 조언을 해주신 정 준 선생님, 유 영훈 선생님과 어려울 때 많은 도움을 주신 이 일균 선생님께도 감사의 마음을 전합니다.

끝으로 학업과 연구에 정진할 수 있도록 모든 지지와 지원을 아끼지 않으신 아버지와 어머니, 바쁜 저를 대신하여 장녀의 역할을 대신해 주었던 동생 세진이와 막내 태휘에게도 고마움을 전하며 이 논문을 바칩니다.

이 승 아 씀

차 례

국문요약..... 1

I. 서론 4

II. 대상 및 방법 7

1. 연구대상..... 7

2. 연구방법..... 7

가. PET 영상..... 7

나. 수술 방법..... 8

다. 조직학적 검사..... 10

라. 통계 방법..... 10

III. 결과..... 11

1. 대상환자의 임상적 조직학적 특성..... 11

2. FDG-PET의 정확도 분석..... 15

3. FDG-PET의 액와림프절 전이에 영향을 주는 요인 분석..... 16

4. 액와림프절 전이 진단을 위한 SUV cutoff value..... 20

IV. 고찰..... 22

V. 결론..... 29

참고문헌..... 31

영문요약..... 36

그림 차례

그림 1. 액와림프절 전이진단을 위한 SUV cutoff value..... 21

표 차례

표 1. 대상 환자의 임상적 특성..... 12

표 2. 대상환자의 조직학적 특성..... 14

표 3. FDG-PET 의 액와림프절 전이 진단의 정확도..... 15

표 4. FDG-PET 의 액와림프절 전이 진단에 영향을 주는 요인..... 17

표 5. FDG-PET 의 액와림프절 위음성을 보인 환자들의 특징..... 19

국문요약

유방암 환자에서 액와림프절 전이에 관한 수술 전 FDG-PET의 임상적 효용성

서론: 유방암 환자에 있어 감시림프절 생검은 전통적인 액와림프절 곽청술에 비해 덜 침습적이긴 하지만 여전히 침습적인 방법이며 정확성을 얻기까지는 시술자의 숙련 과정을 필요로 하는 문제 점이 있다. ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)은 전이된 림프절을 발견하는데 있어 비 침습적인 진단 방법으로 다른 여러 가지 종양에서 진단적 가치를 인정 받은 바 있다. 본 연구에서는 액와림프절 곽청술 및 감시림프절 생검 후 조직병리의 결과를 FDG-PET의 결과와 비교하여 FDG-PET의 액와림프절 병기 결정에 있어 정확성과 임상적 효용성에 대해 살펴보고자 한다.

대상 및 방법: 2004년 3월부터 2005년 10월까지 영동세브란스병원에서 134명의 유방암 환자를 대상으로 수술 전 PET를 시행 하였다. PET은 10mci FDG를 이용하여 수술 전 3일 이내에 시행하였고 시행 전 혈당은 115mg/dl 이하로 유지하였다. PET 영상을 얻은 후 핵의학과 전문의의 판독 결과와 수술 후 얻은 조직에서 림프절의 전이 여부 및 전이된 크기 등과 비교 분석 하였다.

결과: 134명의 유방암 환자 중에서 109명의 환자에서 PET결과와 조직학적 검사가 일치하였고 5예에서 위양성을 보였으며 20예에서 위음성 소견을 보여 액와림프절 전이를 진단하는데 있어서 65%의 민감도와 94%의 특이도, 81%의 정확도를 보였다. 134명 중 57명에서 림프절 전이소견을 보였고 이들 중 34명은 N1, 15명은 N2, 8명은 N3였으며 전이된 크기를 측정하였던 50예 중 5㎜이하가 18예, 5㎜보다 크고 10㎜ 이하인 경우가 17예, 10㎜보다 큰 경우가 15예였다. PET에 의한 액와림프절 전이 발견율은 N3군에서 88%(7/8), N2군에서 80%(12/15), N1군에서 53%(18/34)이었으며 5㎜ 이하에서 발견율은 33.3%(6/18), 5㎜보다 크고 10㎜ 이하인 경우가 64.7%(11/17), 10㎜보다 큰 경우 86.7%(13/15)로 측정되어 전이된 림프절의 수가 많을수록 전이된 크기가 클수록 통계적으로 유의하게 증가되었다($p<0.05$). 또한 14예에서 림프절 주위의 연부조직으로 전이가 확장되어 있었으며 이들 중 PET에서 13예 발견되어 발견율은 87.5%였으며 Ki67의 발현이 높은 경우 24예에서 19예가 진단되어 주위연부조직으로 전이가 확장된 경우($p=0.032$), Ki-67발현이 높을 수록 PET의 발견율은 증가 하였다($p=0.004$).

결론: 본 연구에서 FDG-PET 검사의 진단적 정확도에 영향을 줄 수 있는 인자로는 원발성 종양의 Ki-67의 발현 정도, 림프절의 전이된 크기, 개수, 림프절 주위 연부조직으로 전이 확장 유무가 통계적으로 의미가 있는 것으로 나타났다. 전이된 림프절의 수가 적거나 림프절 전이의

크기가 작은 경우 특히 전이의 크기가 5㎜이하의 경우는 위음성률이 높아 감시림프절 절제술을 통한 조직학적 액와 병기 결정을 대신하기는 힘들 것으로 생각하며 SUV 값만으로 액와림프절 전이를 판단하기는 어려워 FDG 섭취에 영향을 줄 수 있는 원발성 종양의 특징을 고려해서 전이여부를 판단해야 한다. PDG-PET은 미세전이의 발견에 한계점을 보여주고 있지만 비교적 높은 양성예측도를 보여주는 검사로 100%의 특이도를 나타내는 최소 SUV값 이상의 값을 보이면서 원발성 종양에서 높은 Ki-67의 발현을 보이는 환자에서 불필요한 감시림프절 생검의 과정을 생략하고 액와림프절 곽청술을 시행해도 될 것으로 생각한다.

핵심되는 말: 18-FDG PET, 액와림프절 전이, 유방암

유방암 환자에서 액와림프절 전이에 관한 수술 전 FDG-PET의 임상적 효용성

<지도교수 **이 희 대**>
연세대학교 대학원 의학과

이 승 아

Ⅰ. 서 론

유방암 환자에 있어서 액와림프절 병기는 예후를 예측할 수 있고 재발이나 생존에 영향을 줄 수 있는 가장 중요한 인자 중 하나로써 액와림프절 전이 정도 따라 수술 시 액와림프절 절제범위나 수술 후 치료의 방법의 선택 또한 달라질 수 있다. 정확한 액와림프절 상태를 판단하기 위해서는 액와림프절 곽청술이 가장 좋은 방법이나 단기적, 장기적인 수술 후의 합병증을 유발하여 삶의 질을 저하시키는 요인이 되기도 한다.[1-3] 더욱이 선별검사(screening)와 조기진단의 발달로 인하여 조기 유방암이 증가되고 있어 특히 액와림프절 음성인 유방암환자에서 액와림프절 곽청술을 생략하는 술식으로 감시림프절 절제술이 표준술식으로 자리잡고 있다.[4-7]

감시림프절 절제술은 비교적 정확하게 액와림프절 상태를 반영하고 있으면서 장기간의 합병증이 액와림프절 곽청술과 비교해서 현저히 적은 것이 사실이지만 감시 림프절 절제술 도한 침습적인 방법이며 술자에 따른 정확도의 차이가 있고, 일정 수준의 정확도를 확보하기 위해서는 learning period 를 필요로 하는 단점이 있다.[8] 최근에 들어서는 비 침습적 방법이면서 기존의 영상의학적 검사가 전이를 진단함에 있어 림프절의 크기에 의존하는데 반해 크기가 정상이지만 전이소견을 보이는 subclinical metastasis 를 진단하는데 있어 많은 암에서 ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) 검사가 인정받고 있으나 [9-10] 비용적인 측면에서 고가이며 종양에서만 특이적으로 섭취율이 증가하는 것은 아니라는 문제점이 있어 기본검사로의 제한점이 있다.

현재까지 많은 연구에서 FDG-PET 이 유방암환자에서 액와림프절전이 여부를 판단하는데 57%~100%의 민감도와 66%~100%의 특이도를 나타낸다고 보고하고 있으며 [11-12] 수술 전 FDG-PET 을 시행한 후 수술 후 액와림프절 곽청술 또는 감시림프절 절제술을 통한 조직학적 검사와 비교하였을 때 전이된 림프절의 수가 적거나, 전이된 부분이 작은 경우, 침윤성 소엽암에서는 FDG-PET 의 민감도가 떨어진다는 보고가 있다.[12]

본 연구의 목적은 유방암 환자에서 수술 전 FDG-PET 을 시행하고 수술 후 액와림프절 곽청술 또는 감시림프절 생검을 통해 조직 검사결과와

비교하여 FDG-PET 의 정확도, 민감도, 특이도를 구하고 조직학적 특징을 비교하여 FDG-PET 의 정확도에 영향을 미칠 수 있는 요소들을 관찰하여 궁극적으로 감시림프절 생검을 대체할 수 있는 subgroup 을 찾아 FDG-PET 의 임상적 유용성을 살펴보고자 하였다. 또한 PET 영상에서 얻어진 standard uptake value (SUV) 값을 이용하여 액와림프절 전이를 판단 할 수 있는 cutoff value 를 구하고 수술 전 시행한 PET 을 이용하여 액와림프절 수술방법을 결정하는 알고리즘을 만들고자 하였다.

Ⅱ. 대상 및 방법

1.연구 대상

2004 년 3 월부터 2005 년 10 월까지 영동세브란스 병원에서 침윤성 유방암으로 진단되었거나 중앙부 절침 생검을 통해 관상피내암으로 진단되었으나 임상적으로 침윤성 유방암이 의심이 되는 환자에서 수술 전 기본검사로 FDG-PET 을 시행하였으며, 이들 중 수술 전 보조 항암화학요법을 받은 환자나 stage IV 로 항암화학요법을 받은 환자는 수술 전 FDG-PET 에서 진단 된 액와림프절 전이에 대해 수술 후 조직학적 진단에 변화를 초래할 수 있어 대상에서 제외하였다. 혈당이 조절 되지 않는 당뇨병 환자, 수술 후 최종 조직검사 결과가 관상피내암으로 나타난 환자도 연구 대상에서 제외 하여 최종적으로 134 명의 환자를 대상으로 연구 하였다.

2. 연구 방법

가. PET 영상

수술 전 3 일 이내에 PET 을 시행하고 PET 시행 전 6 시간 이상의 금식시간을 가지고 시행 전 혈당이 115mg/이하로 유지 한 후 PET 을

시행하였다. 환자에게 10mci F-18-FDG 를 주사한 후 50~60 분 후에 PET scanner(Philips, ADAC Allegro, Milpitas California, USA)로 전신 영상을 얻고 얻어진 영상에서 원발 종양과 섭취증가소견을 보이는 액와림프절에서 SUV 값을 측정한 후 한 사람의 핵의학 전문의에 의해 판독을 받았다. 액와림프절에 대한 판독 소견은 섭취 증가가 없는 경우와, 비정상적인 F-18-FDG 섭취 증가가 있는 경우로 구분하여 판독하였고 비정상 섭취 증가를 보이는 경우 생리적 섭취증가, 양성 병변에 의한 섭취 증가, 그리고 전이에 의한 섭취증가로 구분하여 판독하였으며 액와림프절 전이 소견으로 판독한 경우를 본 연구에서의 PET 양성으로 분류하였다.

나. 수술 방법

FDG-PET 의 결과와 상관없이 임상적으로 액와림프절 전이가 의심되는 림프절이 촉지되는 경우나 국소진행성 유방암으로 종괴의 크기가 5cm 이상 또는 수술 전 시간적인 문제로 감시림프절 검사를 할 수 없는 경우에서는 감시 림프절 검사를 생략하고 액와림프절 곽청술을 시행하였고 그 외의 환자에서는 감시림프절 검사를 시행한 후 액와림프절 수술 여부를 결정하였다. 감시림프절 발견을 위해 수술 전 2 시간 이내에 30MBq (0.8mCi)의 Tc-99m antimony trisulfide colloid 를 병변측 유방의 유륜 주위에 서너군데 유륜하 진피내 주사하였다 (subareolar, intradermal injection). 주사 후 감마 카메라를 이용하여 전후방 (anteroposterior view),

측방(lateral view) 림프절 조영술을 시행하여 감시림프절의 존재 여부를 확인한 후 수술실로 이동하였다. 감마선 검출기(Gamma detector)를 이용하여 감시림프절 부위를 확인한 후 주 병소 부위의 절개창 외에 별도의 절개창을 액와 부위에 가한 후 감마선 검출기의 탐식자(probe)를 이용하여 주위의 방사선량보다 높은 방사선량을 보이는 열소(hot spot)를 찾아 정확한 감시 림프절의 위치를 확인하였다. 열소의 주위 조직을 조심스럽게 절개하여 림프절 구조를 확인하고 감시 림프절을 절제하였으며 림프절이 완전히 박리되면 감마선 검출기의 탐식자로 증가된 방사선량을 확인하여 감시 림프절임을 최종 증명하였다. 감마선 검출기로 조사하여 수술범위에 또 다른 열소가 존재하면, 같은 방법으로 감시 림프절을 생검하였다. 다른 열소가 없으면 출혈 부위를 지혈하고 감시 림프절은 동결절편 검사를 의뢰하였다. Hematoxylin and Eosin(H&E) 염색을 통한 동결절편 검사상 액와림프절 전이를 보였던 환자는 액와림프절 곽청술을 시행 하였으며 H&E 염색상 전이 소견이 나타나지 않은 감시림프절에 대해서는 수술 중 Rapid Cytokeratin(CK) 면역조직화학 염색을 시행 하였다. Rapid CK 면역조직화학 염색은 Labeled Streptavidin-Biotin 염색법(Zymed Laboratory, South San Francisco, CA)을 이용하였고 본 검사에서 음성소견을 보인 환자에서는 감시림프절 절제만 시행 하였다.

다. 조직학적 검사

PET 에서 액와림프절 진단의 정확도에 영향을 미칠 수 있다고 알려진 원발성 종양의 크기, 조직학적 종류, 조직학적 분화도, Ki-67 의 발현 정도를 관찰하였고 액와림프절 전이가 있는 경우는 전이된 림프절의 개수와 전이된 크기, 림프절 주위조직 침윤 여부를 관찰하였다.

라. 통계방법

전체 환자의 임상적 특징에 관한 분석은 chi-square test 와 Fisher's exact test 를 사용하고 PET 의 특이도, 민감도, 정확도, 양성예측도, 음성예측도를 구하였고 PET 에서 액와림프절 진양성군과 위음성군으로 나누어 각각에서 전이된 액와림프절의 개수, 전이된 크기, 원발 종양의 크기, 조직등급, Ki-67 의 발현 정도가 PET 에서 액와림프절 전이 진단시 위음성에 영향을 줄 수 있는지를 분석하였다.(SPSS v12.0) Receiver operating curve(ROC curve)를 통해 액와림프절 전이를 진단할 수 있는 SUV cutoff value 를 구하였다.(SPSS v12.0)

Ⅲ. 결 과

1. 대상 환자의 임상적 조직학적 특성

유방암으로 수술 전 FDG-PET 을 시행한 1 기부터 3 기까지 유방암 환자 134 명의 평균 나이는 46.3 세(28~76)였다. 액와 부위 수술은 49 명의 환자에서 감시림프절 절제술만을 시행하였고 85 명의 환자에서 액와림프절 곽청술을 시행하였는데 I 단계 림프절 절제술만을 시행한 환자가 19 명, II 단계 림프절 곽청술까지 시행한 환자가 61 명, III 단계 림프절 곽청술을 시행한 환자가 5 명 이었다. 액와림프절 곽청술을 시행한 환자 중 감시림프절 절제술상에서 액와림프절 전이 소견을 보여 추가 림프절 곽청술을 시행한 환자가 44 명. 감시림프절 전이 소견은 없으나 수술 중 크기가 커져 있는 림프절이 여러개가 관찰되어 I 단계 액와림프절 절제술을 시행한 환자가 12 명 이었다. 수술 후 조직 검사상 전이 소견이 없었던 환자가 78 명, 액와림프절 전이 소견을 보였던 환자가 57 명이었으며 이들 중 submicrometastasis (metastasis ≤0.2mm)를 보인 환자가 2 명 미세전이 (micrometastasis: >0.2mm and ≤2mm) 소견을 보인 환자가 7 명이었다. (표 1)

표 1. 대상환자의 임상적 특징

Characteristics	Total No	%
Total sample size	134	
Axillary LN metastasis (+)	57	42
(-)	78	58
Mean age	46.3	(28~76)
Stage		
I	42	31
IIa	45	34
IIb	23	17
IIIa	15	11
IIIb	1	1
IIIc	8	6
Axillary operation type		
Sentinel LN biopsy only	49	37
Axillary LN dissection	85	63

병리학적인 조직 결과는 원발 종양의 특징과 액와림프절 전이여부에 따라 분류 하였다. 전체 환자 중 118 명(88%)의 환자에서 원발 종양이 침윤성 관상암 일반형(IDC NOS)으로 가장 많았으며 원발 종양의 크기는 평균 2.4cm(범위 0.4cm~8.5cm)이었다. 조직등급은 침윤성 관상암 환자를 대상으로 분류하여 고분화도(I), 중등도 분화(II), 저분화도(III)환자가 각각 47 명, 54 명, 17 명 이었고 Ki-67 발현 정도를 ≤5%를 low, >5%를 high 로 분류하여 낮은 그룹이 76 명, 높은 그룹이 58 명으로 나타났다. 액와림프절 전이를 보였던 환자를 전이된 림프절의 개수에 따라 분류하여 1~3 개의 경우 N1, 4~9 개의 경우 N2, 10 개 이상 전이 소견을 보인 환자를 N3 로 분류 하였고 submicrometastasis 의 경우도 침범된 림프절의 개수가 1 개인 경우 N1 으로 분류하여 각각 34 명, 15 명, 8 명으로 나타났다(표 2).

표 2. 대상환자의 조직학적 특성

Characteristics		Patients Number	%
Pathology	IDC NOS	118	88
	ILC	3	2
	Mucinous	4	3
	Papillary	1	1
	Medullary	1	1
	Cribriform	4	3
	Tubular	1	1
	Metaplastic	1	1
	Apocrine	1	1
Tumor size	T1	56	42
	T2	72	54
	T3	6	4
Histolologic grade	I	47	40
	II	54	46
	III	17	14
Ki67	Low	76	57
	High	58	43
LN	N0	78	58
	N1	34	25
	N2	15	11
	N3	8	6

2. FDG-PET 의 정확도 분석

134 명의 수술 전 PET 을 시행한 환자 중 원발성 종양에 대해서 5 명의 환자에서 PET 섭취증가 소견이 없었는데 4 명은 수술 전 절제 생검을 시행한 환자였으며 1 명의 환자는 종양의 크기가 0.4㎝ 이었다. 액와림프절 전이에 대해 109 명의 환자에서 PET 결과와 조직학적 검사가 일치하여 81%의 정확도를 나타냈다. 5 예에서 PET 에서는 전이 소견을 보이나 조직검사상 전이소견을 보이지 않아 3.7%의 위양성을 보였고, 20 예에서 PET 에서 전이 소견이 없으나 조직검사상 전이소견을 보여 14.9%에서 위음성 소견을 보였으며 PET 검사는 액와림프절 전이를 진단하는데 있어서 65%의 민감도와 94%의 특이도를 보였다. (표 3)

표 3. FDG-PET 의 액와림프절 전이 진단의 정확도

Accuracy	109/134	**81%**
Sensitivity	37/57	**65%**
Specificity	72/77	**94%**
False positive	5/134	**3.7%**
False negative	20/134	**14.9%**
Positive predictive value	37/42	**88%**
Negative predictive value	72/90	**80%**

3. FDG-PET의 액와림프절 전이 진단에 영향을 주는 요인 분석

PET 에 의해 진양성을 보인 그룹과 위음성을 보인 그룹간의 병리학적 인자에 따라 분류하여 원발종양의 Ki-67 발현 정도, 전이된 림프절의 개수, 전이된 림프절의 크기, 림프절 주위의 연부조직으로 전이 확장(perinodal extension)여부가 통계적으로 의미 있는 것으로 나타났다(표 4).

표 4. FDG-PET 의 액와림프절 전이 진단에 영향을 주는 요인

Factor	False negative (N=20)	True positive (N=37)	p value
Tumor size			
Mean size : 2.8cm	2.3cm	3.0cm	
T1 (≤2cm)	6	8	p=0.279
T2	14	24	
T3 (>5cm)	0	5	
Tumor HG I	10	10	
II	8	19	p=0.366
III	2	7	
Ki-67 low	15	18	p=0.044
high	5	19	
No.of metastatic LN			
N1 (1~3)	16	18	
N2 (4~9)	3	12	p=0.039
N3 (≥10)	1	7	
LN metastatic size (mm)			
Mean : 8.6 (2~24)	5.5 mm	10.7 mm	
≤5	12	6	p=0.010
5< ≤10	6	11	
>10	2	13	
Perinodal extension			
Yes	2	14	p=0.032
No	18	23	

PET 에 의한 액와림프절 전이 진단의 민감도는 N3 군에서 88%(7/8), N2 군에서 80%(12/15), N1 군에서 53%(18/34)로 전이된 림프절의 수가 적을수록 낮은 민감도를 보였다($p<0.05$). 액와림프절의 전이된 크기를 측정하였던 50 예의 평균 전이된 크기는 8.6㎜ 였고 위음성군에서 평균 전이 크기는 5.5㎜, 진양성군에서 10.7㎜ 였다. 전이된 크기가 5㎜ 이하가 18 예, 5㎜ 보다 크고 10㎜ 미만인 경우가 17 예, 10㎜ 보다 큰 경우가 15 예로 민감도는 각각 33.3% (6/18), 64.7% (11/17), 86.7% (13/15) 로 측정되어 PET 의 민감도는 전이된 크기가 클수록 통계적으로 유의하게 증가되었다($p<0.05$). 또한 림프절 주위의 연부조직으로 전이가 확장되어 있었던 경우가 16 예에서 관찰되었는데 이들 중 PET 에서 14 예 발견되어 진단율은 87.5%였으며 Ki-67 의 발현율이 높은 경우 24 예에서 19 예가 진단되어 주위 연부조직으로 전이가 확장된 경우 Ki-67 발현이 높을수록 PET 의 발견율은 증가 하였다. PET 검사에서 위음성을 보였던 환자들 중 2㎜ 이하의 전이소견을 보였던 환자가 6 명이었고 4 개 이상의 림프절 전이를 보였던 환자 중 2 명에서 각각 5㎜, 6㎜ 의 전이소견을 보였고 10㎜ 이상의 전이 소견을 보였던 환자들은 2 명 모두에서 Ki-67 은 낮게 측정 되었다(표 5). 위양성 소견을 보였던 5 명의 환자 중 3 명에서 감시림프절 절제만을 시행 하였고 2 명에서 액와림프절 곽청술을 시행하였으며 액와림프절의 병리 소견상 염증성 병변이나 육아종성 소견을

보이는 경우는 없었고 반응성 림프절 증식(reactive lymph node hyperplasia) 소견만 있었다.

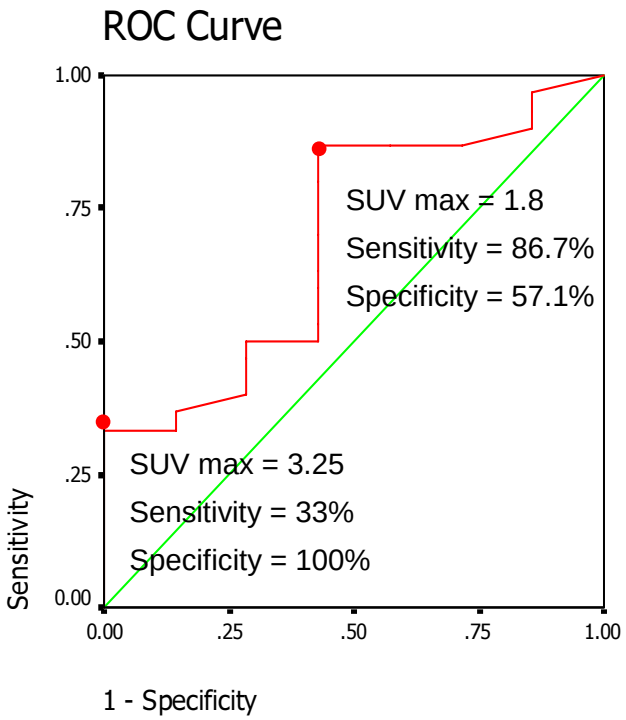
표 5. FDG-PET 의 액와림프절 위음성을 보인 환자들의 특징

Patients	Tumor size(cm)	Number of metastatic LN	Size of metastasis(mm)	HG	Ki-67 (%)
1	2.2	1	8	I	<5
2	3.5	1	0.2	II	<5
3	2.2	1	3	III	5~10
4	1	1	3	III	10
5	3.3	2	0.4	I	<5
6	2.5	1	0.3	II	<5
7	2.5	1	3	I	<5
8	1.5	1	6	I	<5
9	3	1	0.2	I	<5
10	1.7	2	1	I	5~10
11	1.5	1	2	II	<5
12	2	5	15	I	<5
13	2.2	2	8	II	<5
14	2.5	3	7	II	5~10
15	2.5	2	3	II	<5
16	1.8	4	6	I	<5
17	2.5	2	9	II	15~20
18	2.2	5	5	I	<5
19	2.8	13	24	II	<5
20	2.5	3	5	I	<5

4. 액와림프절 전이 진단을 위한 SUV cutoff value

PET 영상에서 얻어진 SUV(max)값을 토대로 ROC curve 를 그리고 액와림프절 전이를 진단할 수 있는 cutoff value 를 구하였다. SUV(max)이 1.8 에서 sensitivity 와 specificity 가 86.7%, 57.1%로 나타났으나 통계학적으로 유의성은 없었다(p=0.126). PET 에서 양성으로 나타났던 환자 중 specificity 를 100% 만족하는 가장 낮은 SUV(max)값은 3.25 였으며 그때의 sensitivity 는 33%였다(그림 1).

그림 1. 액와림프절 전이진단을 위한 SUV cutoff value



Ⅳ. 고 찰

유방암에서 액와림프절 상태는 가장 중요한 예후인자 중 하나이지만 현재까지 어떠한 영상 진단적 방법도 정확하게 액와림프절 전이 여부를 반영하고 있지는 못하여[13] 조기 진단의 발전으로 조기 유방암 환자가 증가하는 현시점에서 50~60%의 조기유방암 환자에게 불필요한 액와림프절 곽청술을 시행하고 있다.[12] 감시림프절 절제술이 액와림프절 곽청술을 대신할만한 진단적 방법으로 자리잡고 있지만 감시림프절 음성인 환자에서는 이 시술 또한 불필요한 침습적인 방법으로 생각될 수 있어 FDG PET을 이용한 액와림프절 전이를 예측하려는 시도가 시행되었다.[14-17]

FDG PET는 종양세포에서 해당작용이 증가된다는 사실로부터 이들 대사에 이용되는 포도당과 같은 운반체에 의해 확산되는 2-〔18F〕fluoro-2-deoxyl-D-glucose(FDG)를 추적자로 사용하여 그 분포를 영상화 함으로써 인체내의 각 장기의 기능과 생화학적, 생리적 반응에 정량적인 정보를 제공하는 영상 기술이다. 조직 내로 운반된 FDG와 포도당은 hexokinase에 의해 각각 FDG-6-PO4와 gluose-6-PO4로 인산화되어 glucose-6-PO4는 계속해서 대사가 진행되지만 FDG-6-PO4는 해당작용이 일어나지 않고 조직 내에 포획되어 PET영상이 가능하다.

유방암을 포함한 다른 악성 종양에서 PET에서 18-FDG 섭취 증가를 보였고[9,10] 여러 연구에서 유방암에서 액와림프절 전이 진단에 FDG PET의

가치를 평가하였다.[14-17] 초기에 발표된 대부분의 연구들에서는 FDG PET 검사가 액와림프절 상태를 정확하게 반영한다고 보고하였으나 최근의 연구 대부분에서는 액와림프절의 전이여부를 판단하는데 있어 초기 결과들에 비해 낮은 정확도와 민감도를 보고하였다. Rostom 등[16]이 보고한 연구에서 FDG PET은 액와림프절 전이를 진단하는데 있어 90%의 정확도 86%의 민감도 100%의 특이도를 보인다고 하였고 Schirrmeister 등[17]은 상대적으로 낮은 89%의 정확도 79%의 민감도 92%의 특이도를 보고하였다. 이들의 결과는 본 연구에서 보다 높은 민감도와 특이도 정확도를 보이는데 그 이유로는 서로 다른 환자들의 특징으로 설명할 수 있는데 본 연구에서 보다 높은 병기의 환자들을 다수 포함하고 있기 때문이라고 생각된다. Greco등[18]은 T1 크기의 조기 유방암 환자에서 FDG PET의 액와림프절 병기 결정으로 액와림프절 곽청술을 통한 조직학적 평가를 피할 수 있다고 하였으나 Avril등[14]은 T1 유방암환자에서 33%의 낮은 민감도를 보여 조기 유방암 환자에서 PET의 효용도가 떨어진다고 보고하여 상반된 결과를 보여주었다. 본 연구에서는 T1 유방암 환자에서 14명의 액와림프절 전이가 있는 환자 중 8명의 환자에서 PET 양성을 보여 57% 민감도를 보여주었으며 최근 보고되는 여러 연구에서 조기 유방암 환자에서 PET의 민감도는 25%에서 50%로 보고하고 있어[18-20] 조기 유방암에서 PET을 일상적인 검사로 사용하는 것을 제한하고 있다.

18-FDG PET 의 액와림프절 전이 진단의 위음성률은 8.5%~38%로 다양하게 보고하고 있다. [12,21] 액와림프절 전이 진단에 위음성을 보이는 경우는 실제 전이소견이 있더라도 종양에서 FDG PET 섭취의 증가가 현저하지 않은 종양의 특징을 가지는 경우, 전이소견이 있더라도 종양의 밀도가 낮은 경우, PET 의 spatial resolution 낮은 경우를 생각해 볼 수 있다. 유방암에서 FDG PET 의 섭취증가에 영향을 줄 수 있는 원발성 종양의 특징으로 Zornoza 등 [12] 은 원발종양의 크기가 클수록, 침윤성 관상암인 경우, 조직학적 저분화 조직등급인 경우를 보고하였다. 본 연구에서 FDG PET 의 액와림프절 전이 진단에 영향을 줄 수 있는 요인으로 원발성 종양의 특징으로는 Ki-67 만이 의미가 있는 것으로 나타났고 액와림프절의 전이된 크기와 개수, 주변 연부조직으로의 종양 침윤 소견 유무가 통계학적으로 유의하게 나타났으며 원발성 종양의 크기와는 상관관계가 없었다. 원발성 종양의 크기가 큰 경우 액와림프절 전이 진단율이 통계학적으로 의미는 없으나 증가하는 경향을 보이는데 이는 종양의 크기가 커질수록 액와림프절 전이 가능성이 높아지는 것과 관련이 있을 것으로 생각되며 액와림프절 전이 소견을 보였던 환자에서 2 예를 제외하고 모두 침윤성 관상암의 경우로 조직학적 종류에 따른 PET 의 진단율과의 연관관계는 알 수 없었다. Bos 등 [23] 은 PET 에서 병소의 FDG 섭취증가와 관련 있는 생물학적 표지자들로 microvasculature, glucose transporter 1, hexokinase, 부피당 종양세포 수, 종양세포의 증식률,

림프구의 수 hypoxia-inducible factor-1-alfa 등을 보고하였으며 10mm 이상의 거대전이가 보이는 5 명의 환자 중 3 명의 환자에서 PET 상에서 병소를 발견하지 못한 경우를 보고하며 그 이유를 종양의 FDG 섭취율의 감소를 유발할 수 있는 생물학적 특성 때문이라고 발표하였다. 본 연구에서 10mm 이상의 거대전이를 보이는 환자 15 명 중 2 명의 환자에서 PET 상에서 병소를 확인 할 수 없었는데 이들 모두에서 Ki-67 의 발현이 낮은 상태로 전이된 크기뿐 아니라 종양의 FDG 섭취율에 영향을 줄 수 있는 생물학적 특징을 고려해야 할 것으로 생각되었다. 림프절의 전이된 크기가 작은 경우에 대해 Crippa 등 [22] 은 전이된 크기가 10mm 이상인 경우의 민감도는 100%, 6~9mm 의 경우는 83%, 5mm 미만인 경우는 23%로 액와림프절의 전이된 크기가 PET 의 진단율에 영향을 주는 것으로 보고하였고 본 연구에서 각각의 경우 86.7%, 64.7%, 33.3%로 유사한 결과를 보여주었다. 반면에 Bos 등 [23] 미세전이 진단율이 낮은 원인을 spatial resolution 이 불충분하기 때문이라고 보고하였지만 그 외 다른 연구들 [10,24] 에서도 림프절의 크기가 작은 경우 PET 의 액와림프절 전이진단의 민감도가 떨어지는 것으로 보고하고 있어 PET 의 진단의 한계점을 보여주고 있다. 한편 감시림프절의 발달로 심부 연속 절편조직을 염색하고 기존의 H&E 염색 외에 면역화학염색법의 도입으로 기존의 액와림프절 곽청술시 H&E 염색에 비해 미세전이의 발견율이 높아졌다 [22,25]. 본 연구에서도 감시림프절에 의해 2mm 이하의 전이가 9 명에서

관찰되었으나 PET 에 의해서 3 명만이 양성으로 판단되어 감시림프절에 비해 미세전이의 발견율이 낮아 미세전이의 임상적 의미에 대한 정확한 결과가 밝혀지지 않은 현 시점에서 감시림프절을 이용한 액와 림프절의 조직학적 병기 결정을 대신 하기에는 무리가 있을 것으로 생각된다. 하지만 감시림프절 절제술 또한 1~15%의 위음성률 보고 하고 있고 특히 종양세포가 림프절 전체를 침범한 경우 림프관의 차단으로 감시림프절 절제술에서는 위음성을 보이지만 PET 에서는 진단이 가능하기 때문에 액와림프절 병기 결정에 PET 이 필요하다고 볼 수도 있다.[24]

PET 은 종양에서 해당작용이 증가하는 원리를 이용하여 진단하는 영상 방법으로 악성종양에 특이적으로 섭취증가를 보이는 것이 아니라 비 종양성 질환에서도 FDG 섭취증가를 보일 수 있어 또 다른 제한점으로 거론되고 있다.[26] 양성 종양에서도 강한 음영증가 현상을 볼 수 있는 경우로 결핵과 같은 만성 염증성 질환, 육종증(sarcoidosis)과 같은 육아종성 질환, 그레이브스병과 같은 자가면역성 질환, 거대세포종양 (giant cell tumor), 섬유이형성증 (fibrous dysplasia), 선종성 폴립 (adenomatous polyp)등이 있다. 본 연구에서 위양성의 경우가 5 예 있었는데 5 명 모두에서 반응성 림프절 증식 소견 외에 염증성 병변 또는 다른 병리적 특징은 발견 할 수 없었다. 그 이유로는 5 명의 환자 중 3 명의 환자는 감시림프절 절제술만을 시행하였고 2 명의 환자는 액와림프절 곽청술을 시행하였는데 PET 에서 나타났던 병변이

감시림프절과 같은 림프절이 아닐 경우를 생각해볼 수 있다. 감시림프절 검사에서 발견된 림프절은 해부학적인 구조에 의해 종양에서 가장 먼저 배액되는 림프절을 의미하지만 PET 에서 나타나는 림프절은 생화학적인 활성도에 의해 진단된 림프절로 양성 질환에 의한 병소인 경우에는 당연히 감시림프절과 일치하는 병변이 아닐 수 있다. 다른 가능성은 감시림프절에 의해 발견된 림프절에는 전이 소견이 없지만 skip metastasis 에 의해 비감시림프절에 전이 소견이 있는 경우를 생각해볼 수 있는데 감시림프절 절제술을 시행하는 경우 비감시림프절의 skip metastasis 를 고려하여 감시림프절 외의 주위림프절 중 크기가 증가하여 있는 경우는 같이 조직검사를 시행했으나 전이소견은 관찰되지 않았고 이들 환자모두에서 1 년마다 정기적 추적검사로 시행한 PET 소견상 액와 부위에 음영증가 소견이 없어 skip metatasis 에 의한 병변일 가능성은 매우 낮다고 보았다. Kumar 등 [24] 에 의하면 위양성을 보이는 이유로 PET 시행 전에 절제 생검을 시행한 경우 염증성 병변으로 보고하였으나 본 연구에서 위음성을 보인 환자들에서 PET 시행전 절제 생검을 시행한 환자는 없었으나 조직 확진을 위해 중앙 절침 생검을 시행 후로 반응성 림프절 증식의 가능성을 배제할 수 없었으며 위양성의 빈도를 낮추기 위해서는 조직검사와 PET 검사 사이에 염증반응이 소실될 수 있는 정도의 기간을 두는 것이 필요하다고 생각한다.

SUV(standardized uptake value)는 체내에 주입된 F-18-FDG 가 체내의 모든 곳에 고루 분포하였을 때를 기준으로 하여 종양 병소에 포도당 섭취량을 나타내는 값으로 악성 병변과 양성 병변의 감별에 이용되고 있다. Al-Sugair 등 [27] 은 폐 결절을 악성과 양성으로 감별하는 cutoff value 를 2.5 로 보고하였고 대장암 진단을 위한 cutoff value 로 2, 3, 5 등 다양하게 보고하여 [28, 29] SUV 값이 양성과 악성을 감별하는데 유용하다고 하였으나 감별에 도움이 되지 않는다는 보고도 있다 [30]. Crippa 등 [31] 은 유방암에서 액와림프절 전이를 판단하는 원발 종양의 SUV cutoff value 를 ROC curve 를 이용하여 구하였으나 sensitivity 를 만족할만한 SUV 값에서 낮은 specificity 를 보이는 한계점을 제시하였고 Horst 등 [30] 은 SUV 값은 체중에서 체지방 분획이 차지하는 비율, 혈중 포도당의 농도, FDG 투여 후 촬영시간 정도에 따라 다양하게 나타날 수 있어 SUV 값만으로 양성 병변과 악성 병변을 감별하기는 어려운 것으로 보고하였다. 본 연구에서도 액와림프절 전이 판단을 위한 SUV cutoff value 를 구하기 위하여 ROC curve 를 이용하였으나 통계적으로 의미가 없는 것으로 나타났다. 그 이유로는 양성 병변에 의한 PET 음영증가를 보인 환자들의 평균 SUV 값이 1.76(범위:0.4~3.1)로 전이에 의한 음영증가를 보인 환자들의 SUV 평균값인 3.08(범위: 0.9~11.5)보다 낮기는 하지만 SUV 값의 범위가 중복되기 때문으로 생각한다.

V. 결 론

본 연구에서 FDG-PET 검사는 액와림프절 전이에 81%의 진단적 정확도를 나타냈고 65%의 민감도 94% 특이도를 나타냈으며 18-FDG PET 검사의 진단적 정확도에 영향을 줄 수 있는 인자들로 원발 종양의 Ki67 발현 정도, 전이된 림프절의 크기, 개수, 림프절 주위 연부조직으로 전이가 확장 유무가 통계적으로 의미 있는 것으로 나타났다.

현재까지의 결과들로 미루어 보면 18-FDG PET 검사는 전이된 림프절의 수가 적거나 림프절 전이의 크기가 작은 경우 특히 림프절의 전이 크기가 5㎜ 이하의 경우, 조기 유방암인 경우 위음성률이 매우 높아 18-FDG PET 이 감시림프절 절제술을 통한 조직학적 액와 병기 결정을 대신 하기에는 아직까지 힘들 것으로 생각한다.

본 연구에서 액와림프절의 전이 진단을 위한 액와림프절의 SUV cutoff value 는 통계적으로 유의성의 없어 SUV 값만으로 액와림프절 전이여부를 판단하기는 어려우며 FDG 섭취 정도에 영향을 주는 원발성 종양의 특성을 고려하여 PET 에서 액와림프절 병소가 나타나지 않더라도 원발성 종양의 Ki67 의 발현 정도가 낮은 경우는 전이가능성을 염두에 두어야 할 것이다.

FDG-PET 은 림프절 미세전이의 발견에 한계점을 보이고 있지만 비교적 높은 특이도와 양성예측도를 보여주는 검사로, 액와림프절 전이 가능성을 높을 것으로 예측되는 환자 즉 액와림프절에서 100% 특이도를 나타내는

최소 SUV 값 이상의 SUV 값을 보이면서 원발성 종양에서 높은 Ki67 의 발현율을 보이는 환자의 경우에는 불필요한 감시림프절 생검의 과정을 생략하고 액와림프절 곽청술을 시행해도 될 것으로 생각한다.

이상의 결론들을 토대로 유방암 환자에서 액와림프절 병기 결정에 있어 FDG-PET 은 일상적으로 감시림프절 절제술을 시행하는 것을 피할 수 있는 진단적 기준을 만드는데 임상적 유용성이 있으며 감시림프절 절제술에서 간과될 수 있는 skip metastasis 의 진단에 민감도를 높여줄 수 있는 검사로 임상적 효용이 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Gross P, Hack T, Cohen L. Long-term morbidity of axillary dissection in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997;41:271.

2. Liljegrem F, Holenberg L , the Uppsala-Orebro breast cancer study group. Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without post-operative radiotherapy in breast cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:193-199.

3. Ververs JM, Roumen RM, Vingerhoets AJ. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:991-999.

4. Temple LK, Baron R, Cody HS 3rd. Sensory morbidity after sentinel lymph node biopsy and axillary dissection: a prospective study of 233 women. *Ann Surg Oncol* 2002;9:654-662.

5. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, van Beek MW. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 2001;88:1639-1643.

6. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-614.

7. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2553-2559.

8. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI. Sentinel-lymphnode biopsy for breast cancer.not yet the standard of care. *N Engl J Med* 1998;14:990-995.

9. Carrington B. Lymph nodes. In: Husband JES, Rezneck RH, editors. Imaging in oncology, vol 2, part V. Metastases. Oxford: ISIS Mediac Media; 1998. p.729-748.

10. Crippa F, Gerali A, Alessi A, Agresti R, Bombardieri E. FDG-PET for axillary lymph node staging in primary breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31: 97-102.

11. Eubank WB, Mankoff DA. The role of PET in breast cancer: FDG and future directions. *Semm Breast Dis* 2002;5:116-126.

12. Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Sola J, Regueria FM, Pina L, 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;30:15-19.

13. Venta LA. Evaluation of axillary node status with imaging modalities. *Semm Breast Di*s 1998;1:134-140.

14. Avril N, Dose J, Janickke F, Bense S, Ziegler S, Laubenbacher C. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2- deoxy -D-glucose. *J Nat Cancer Inst* 1996;88:1204-1209.

15. Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, Al-Kasi NL, Shenk RR. Axillary lymph node metastases: screening with [F-18]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. *Radiology* 1997;203:323-327.

16. Rostom AY, Powe J, Kandil A. Positron emission tomography in breast cancer: a clinicopathological correlation of results. *Br J Radiol* 1999;72:1064-1068.

17. Schirrmeister H, Kuhn T, Guhlmann A. 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;28:351-358.

18. 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. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:630-635.

19. Yang JH, Nam SJ, Lee TS, Lee HK, Jung SH, 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.

20. Van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, Comans EF, Pijpers R, Boom RP, van Geldere Dl. Determinants of diagnostic performance of [F-18] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Ann Surg* 2002; 236: 619-624.

21. Fehr MK, Hornung R, Varga Z, Burger D, Hess T, Haller U. Axillary staging using positron emission tomography in breast cancer patients qualifying for sentinel lymph node biopsy. *Breast J* 2004;10:89-93.

22. Crippa F, Seregni E, Agresti R, Chiesa C, Pascali C, Bogni A, Decise D, De Sanctis V, Greco M, Dandone MG, Bombardieri E. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormone receptor status, thymidine labelling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1429-1434.

23. Bos R, van der Hoeven JJ, van der Wall E, van der Groep P, van Diest PJ, Comans EFI. Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2002;2:379-387.

24. 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;27:231-236.

25. Lee I, Lee H, Jeong J, Park B, Jung WH, Hong SW, et al. Intraoperative examination of sentinel lymph nodes by immunohistochemical staining in patients with breast cancer .*Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 405-409.

26. Abouzied MM, Crawford ES, Nabi HA. ^{18}F-FDG imaging: Pitfalls and artifacts. *J Nucl Med Technol* 2005;33:145-155.

27. Al-Sugair A, Coleman RE. Applications of PET in lung cancer. *Semin Nucl Med* 1998;28:303–319.

28. Vitola J, Delbeke D. Positron emission tomography for evaluation of colorectal carcinoma. *Semin Roentgenol* 2002;37:118 –128.

29. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF. Usefulness of FDGPET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2000;43:759 –770.

30. Sara Horst S, Kocak E, Young D, Mantil J, Martin EW. Abdominal positron-emission tomography lesions with increased standardized uptake values correlate with intraoperative findings. *Am J Surg* 2006;191:39-44.

31. 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 axilla in breast cancer. *J nucl med* 1998 ;39 :4-8.

Abstract

Evaluation of FDG-PET in detection of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients.

Seung Ah Lee

Department of Surgery

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by professor Hy-de Lee)

Background: Although the use of sentinel lymph node biopsy(SLNB) has increased in frequency as an alternative procedure, axillary lymph node dissection(ALND) is still preformed in most women with invasive breast cancer. SLNB is an effective and accurate method and has become the standard procedure for evaluating the axillary lymph nodes in breast cancer. However, for successful SLNB, the surgeon should be sufficiently trained before practice. ^{18}F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) is a noninvasive imaging modality that detects metastatic lymph node and it is well acknowledged for its diagnostic value in other malignancies. We evaluated the accuracy of FDG-PET as a method for detection of axillary lymph node metastasis by comparing the result with the pathologic findings of ALND and SLNB.

Material and Methods: Between March 2004 and October 2005, 134 breast cancer patients were enrolled in this study. FDG-PET was performed within 3 days before surgery. PET scanning was carried using the 10mCi (370 MBq) FDG. Patients fasted for at least 6 hours before PET scanning and their serum glucose level was controlled below 115mg/dl. Visual analyses of attenuation-corrected PET images were compared with histopathologic findings.

Results: PET correctly diagnosed axillary metastasis in 109 of the 134 cases; five false- positive and twenty false-negative results were found. The overall sensitivity, specificity and accuracy of PET for axillary metastasis were 65%, 94% and 81%, respectively. After surgery, 57 of the 134 cases showed axillary lymph node metastasis. 34 of them were categorized to N1, 15 cases to N2 and 8 cases to N3. The detection rate of axillary metastasis by PET was 88% (7/8) in N3 group, 80% (12/15) in N2 group and 53% (18/34) in N1 group. Lower rate of detection($p<0.05$) was noted as the number of axillary node metastasis got smaller. The cases of positive axillary node metastasis were grouped according to the size of metastasis. 18 cases were smaller than or equal to 5mm, 17 cases were between 5mm and 10mm and 15 cases had metastasis size larger than 10mm. (Metastasis size was measured in 50 cases). In cases where the metastasis size was $\leq$5mm, the detection rate was 33.3% (6/18), 64.7% (11/17) in cases where the size was between 5mm and 10mm. The detection rate was and 86.7%(13/15) in cases with metastasis larger than 10mm. The size of

metastasis size was also found to be significantly related to the detection rate ($p<0.05$). Perinodal extension was found in 16 cases and 14 of them (87.5%) were detected by FDG PET. 24 cases with high expression of Ki-67 showed detection rate of 79.2% (19 out of 24) by FDG PET. In cases with perinodal extension, the level of Ki-67 expression was proportionally related to the detection rate with significance($p=0.032$, $p=0.044$).

Conclusion: The factors which may affect the diagnostic accuracy of FDG-PET are level of Ki-67 expression in primary tumor, size and number of metastatic lymph nodes and perinodal soft tissue extension. They all showed statistic significance in this study. Small number or size of lymph node metastasis was related to high false negative rate in FDG-PET. It was especially true when the size was less than 5mm. Therefore FDG-PET does not seem to be an appropriate method to replace SLNB for staging of axillary metastasis. The characters of primary tumor which may affect the uptake of FDG are needed to be under consideration for detection of metastasis. This is because the SUV is not enough to prove axillary lymph node metastasis. FDG-PET may has its limitation in detecting micrometastasis but has relatively high positive predictive value. If the primary tumor has high expression of Ki-67 with SUV sufficient to has 100% specificity, sentinel lymph node biopsy may be omitted for axillary lymph node dissection.

Key Words : 18-FDG PET, axillary lymph node metastasis, breast cancer