

유방암조직에서 당 수송단백 GLUT1의 발현 양상과 유방암 예후 인자와의 상관관계

동아대학교 의과대학 외과학교실 및 ¹병리학교실

김병진 · 조세현 · 정갑중 · 김상순 · 홍숙희¹ · 노미숙¹

Expression Pattern of Glucose Transporter GLUT1 Protein & Its Correlation with Prognostic Factors in Breast Cancer

Byung-Jin Kim, M.D., Se-Heon Cho, M.D., Ghap-Joong Jung, M.D., Sang-Soon Kim, M.D., Sook-Hee Hong, M.D.¹ and Mee-Sook Roh, M.D.¹

Purpose: Breast cancer of malignant tumor occurring in domestic women is a tumor frequently seen in the third order following uterine cervical cancer and gastric cancer. This tumor may be recur even following positive treatment, so various methods have been studied to elucidate risk factors for recurrence. In particular, among the various oncogenes concerned in the recurrence of breast cancer, some have been seen as prognostic factors. In a recent study of protein expression in the tumor cell, it was demonstrated that expression increases glucose uptake and utilization, and that Glut1 facilitating the glucose transporter is increased in expression in various tumors of body. Many studies have been conducted on the role of protein in this glucose transporter in breast cancer, yet more studies are required.

Methods: Dye studies were carried out according to an ordinary ABC method utilizing polyclonal anti-Glut1 antibody to detect Glut1 protein in 79 breast cancer samples.

Results: Among the 79 breast cancer tissue samples, 41 samples (52%) demonstrated expression of Glut1. Upon close examination, the expression frequency of Glut1 in breast cancer in relation to existing breast cancer prognosis-related factors, showed a statistically significant correlation with the histologic grade of the breast cancer.

Conclusion: As Glut1 positive expression was seen in the breast cancer cell, it is suggested that Glut1 is involved in the occurrence of breast cancer. In particular, in poorly differentiated breast cancer, the expression was frequency

increased, which suggested its potential as a prognostic factor for breast cancer. (J Korean Surg Soc 2001;60:477-482)

Key Words: Breast cancer, Glut1

중심 단어: 유방암, Glut1

Departments of Surgery and ¹Pathology, Dong-A University Graduate School, Busan, Korea

서 론

암환자의 치료계획 및 예후를 결정하는데 있어서 예후 인자의 평가는 중요하다. 유방암도 예외는 아니어서 여러 가지의 예후인자에 대한 연구가 계속되고 있다. 유방암은 서양 여성에서 많이 발생하며, 미국의 경우 여성 9명 중 1명 정도로 많이 발생하여, 여성 악성 종양 중 제일 흔한 종양으로 심각한 문제가 되고 있다.(1) 우리 나라에서 유방암의 발생빈도는 여성에서 자궁경부암, 위암에 이어서 세 번째로 많은 악성 종양으로 점차 증가하는 추세에 있으며, 여성암의 13.3% 정도에 이르러 많은 여성들이 관심을 갖고 있다.(2) 최근에 종양의 진단기술의 발전과 유방암에 대한 인식 변화로 조기 유방암의 발견 빈도가 증가하고 있다. 유방암의 예후에 영향을 미치는 전통적인 인자로서는 액와 림프절의 전이 유무 및 수, 종양의 크기, 에스트로젠과 프로게스테론 호르몬 수용체 유무(이하 ER, PR이라 함), 조직학적 등급 등을 들 수 있다.(3-5) 유방암을 치료하는 데는 수술요법, 화학요법, 방사선 치료요법, 호르몬요법 등이 이용되고 있는데, 대부분에서 이들의 복합요법이 사용되고 있다. 예후에 큰 영향을 미치는 것은 이런 치료방법보다 오히려 병기가 더 중요하며, 액와 림프절 전이가 없는 제1병기 암의 경우 근치적 수술 또는 방사선 치료 후 10년 후 생존율이 70%나 된다. 그러나 이런 제1기 암의 경우에도 일부에서 재발이 되는데, 재발이 잘 되는 고위험군 환자에게는 화학요법이나 호르몬요법 등의 수술 보조치료를 할 경우 환자에게 도움을 줄 수 있다. 또 액와 림프절 전이가 없는 환자 경우 약 30%에서

책임저자 : 김병진, 부산광역시 서구 동대신동 3가 1번지
☎ 602-715, 동아대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 051-240-5146, Fax: 051-247-9316
E-mail: donga-gs@hanmail.net

접수일 : 2000년 3월 9일, 게재승인일 : 2001년 4월 11일

재발되므로, 액와 림프절 전이가 없는 모든 폐경기전 환자에게 술후 보조요법을 고려하여야 한다고 한다. 그러나 나머지 70%의 환자는 필요가 없는 술후 보조치료를 받게 되고 이로 인한 부작용으로 고통을 받을 수가 있으므로, 재발위험군 환자를 찾아내어 선별하여 보조 화학요법이나 방사선요법을 사용하면 이런 치료방법에 의한 부작용을 방지할 수 있기 때문에, 재발위험군을 알 수 있는 예후 예측 인자의 개발이 필요하다. 최근에 면역학과 분자생물학의 비약적 발달로 p53, 표피성장 수용체(epidermal growth factor receptor), C-erbB-2, Cathepsin-D, PS2 protein 등이 유방암의 새로운 독립적 예후인자로 밝혀지고 있다.

인간 적혈구 당 수송체인 Glut1은 촉진성 당 수송체라 불리는 막성 단백질의 일종으로 최근 대장, 식도, 췌장 종양 등에서 Glut1 발현에 대한 연구가 다수 있으며,⁽⁶⁾ 또한 유방암 세포 및 전이된 림프절 조직에서도 발현된다는 보고가 있다. 이에 본 연구자는 유방암에서의 Glut1 단백질 발현 양상과 빈도를 관찰하고, 또 기존의 유방암 예후인자와 어떤 연관성을 갖는지, 나아가서 유방암의 새로운 예후 예측 인자로서 가치가 있는지를 알아보고자 연구를 시행하였다.

방 법

1) 연구대상

본 실험에 사용된 연구대상은 1990년 3월부터 1995년 12월까지 5년 10개월간 동아대학교병원에서 유방의 침윤성 관상암종으로 진단받고 유방절제술을 받은 환자의 표본 중 충분한 양의 종양 조직이 포함되어 있으면서 파라핀 블록의 보관상태가 양호하고, 또 임상기록의 검토가 가능한 79예를 택하였다.

2) 연구방법

환자의 임상 기록지와 병리 조직 결과지로부터 환자의 나이, 폐경 유무, 종양세포의 ER, PR 단백 발현 유무, 조직학적 등급, 림프절 전이 유무 등을 조사하였다.

(1) 병리조직학적 검색: 병리조직 검사를 위해 의뢰되었던 유방암 조직의 현미경 소견의 기록을 검토하였다. 유방암종의 조직학적 분류는 WHO 분류를 기준으로 하였으며, 침윤성 관상암의 조직학적 등급은 Elston과 Ellis(7)의 modified Bloom and Richardson법을 사용하여 점수를 계산하여 고분화성, 중등도 분화성, 저분화성 관상암종으로 나누었다.

(2) 면역조직화학적 염색방법: Glut1 단백질 검출을 위해서 Glut1 다클론 항체(Dako Co., USA)를 400배 희석하여 통상의 ABC 방법으로 염색하였고, 자세한 염색 방법은 아래와 같다.

파라핀 조직 절편을 4µm 두께로 잘라서 크실렌으로 파라핀을 제거한 후, 100%, 90%, 80% 및 70% 에탄올에 1분

씩 담구어 흡수시키고 증류수로 씻어 내었다. Citrate buffer (pH 6.0)용액에 15분간 microwave 방법으로 전 처리하였다. 3% 과산화수소를 조직절편 위에 떨어뜨려 30분간 실온에 방치하여 내인성 peroxidase를 제거하고, phosphate buffered saline (PBS)으로 세척한 후 1 : 400으로 희석된 일차 항체와 4°C에서 하룻밤 정도 반응시킨 후, PBS완충액으로 세척한 뒤, 다시 1 : 100으로 희석된 비오틴과 결합된 2차 항체(Biotinylated Anti-Mouse Anti-Rabbit and Anti-Coat Immunoglobulins)를 실온에서 30분간 반응시키고 난 후 PBS완충액으로 씻었다. Streptavidin peroxidase complex를 실온에서 30분간 반응시키고 PBS 완충액으로 씻은 후 발색제인 AEC를 첨가하였다. Mayer Hematoxylin에서 3분간 대조염색 후 crystal mount로 봉입하여 현미경으로 검경하였다.

3) 면역조직화학적 염색의 판독

염색된 유방암종 조직을 광학현미경에서 관찰하여 세포

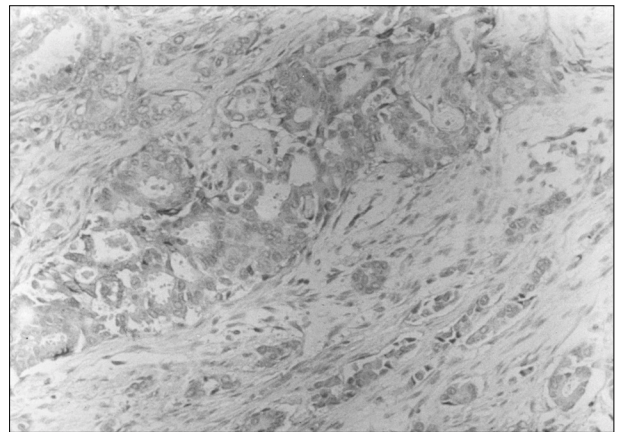


Fig. 1. Strong membranous staining of Glut1 in well differentiated breast cancer cells (ABC method, × 200).

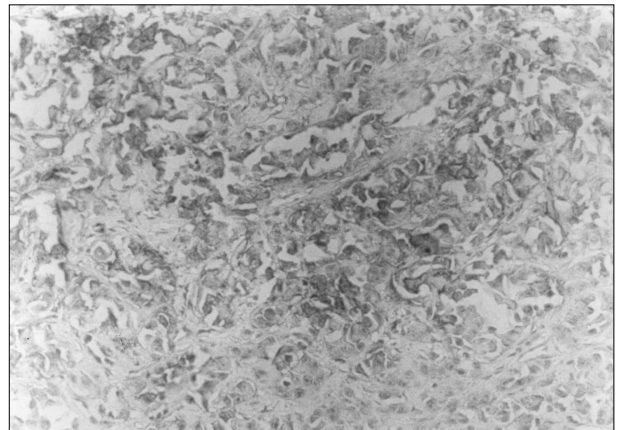


Fig. 2. Weak membranous staining of Glut1 in poorly differentiated breast cancer cells (ABC method, × 200).

막을 따라 적갈색으로 염색된 세포를 염색 강도에 관계없이 양성 발현 세포로 하였다. 종양 조직 세포 중 5% 이하에서 염색되면 음성으로 판독하였고, 5% 이상에서 염색되면 양성으로 판독하였다(Fig. 1, 2).

4) 통계학적 분석

모든 통계학적 검증은 GLUT1의 발현율을 연령, 폐경 유무, ER, PR 발현 유무, 조직학적 등급, 액와 림프절 전이 유무에 따라 각각 비교 분석하기 위하여 Chi-square test 및 Fisher's exact test를 시행하였으며 p값이 0.05 미만일 때 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

본 실험에 사용된 환자는 전부 79명으로 대상 환자는 모두 여자였으며, 전 환자가 절제 생검 혹은 절편 생검으로 확진한 후에 변형적 근치적 유방절제술을 시행하였다.

79예의 유방암종 중 41예(52%)에서 GLUT1 발현을 보였다. 환자의 나이는 27세에서 73세까지 있었으며, 나이에 따른 GLUT1 발현율 차이는 통계적인 유의성은 없었다($p > 0.05$)(Table 1).

환자의 폐경 유무와 GLUT1 발현과의 상관관계에서는 폐

경전 환자 42예 중 21예(50.5%), 폐경 후 환자 37예 중 20예(54.1%)에서 GLUT1 발현을 보였는데 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$)(Table 2).

종양조직에서 ER, PR 발현과 GLUT1 발현과의 상관관계는 조사 가능한 61예에서 시행되었고, ER 양성을 보였던 27예 중 13예(48.1%), 음성을 보였던 34예 중 17예(50.0%)에서 GLUT1 발현을 보여서 ER 음성군에서 GLUT1 발현율이 높았는데 이는 통계학적으로 유의한 차이가 없었고($p > 0.05$)(Table 3), PR 양성을 보였던 20예 중 7예(35.0%), 음성을 보였던 41예 중 23예(56.1%)에서 GLUT1 발현을 보여 PR 음성군에서 GLUT1 발현율이 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$)(Table 4).

유방암종의 조직학적 등급과 GLUT1 발현과의 상관관계에 대한 연구 결과, 고분화성 23예 중 10예(43.5%), 중등도 분화성 34예 중 14예(41.2%), 저분화성 22예 중 17예(77.3%)에서 GLUT1 발현을 보여 조직학적 등급이 높을수록 GLUT1의 발현율도 높았는데 이는 통계학적으로 유의한 상관관계가 있음을 나타내었다($p < 0.05$)(Table 5).

액와 림프절 전이와 GLUT1 발현과의 상관관계 조사에서는 림프절 전이가 없는 환자 33예 중 17예(51.5%), 림프절 전이가 있는 환자 46예 중 24예(52.2%)에서 GLUT1 발현을 보여 림프절 전이가 있는 군에서 GLUT1 발현율이 높았으

Table 1. GLUT1 expression rate according to age of the patient

	GLUT1 expression grade (%)		Total
	-	+	
~29	1 (50.0)	1 (50.0)	2
30~39	11 (57.9)	8 (42.1)	19
40~49	10 (41.7)	14 (58.3)	24
50~59	12 (57.1)	9 (42.9)	21
60~69	3 (25.1)	9 (75.0)	12
70~	1 (100.0)		
Total	38	32	79

- = expression in less than 5% of tumor cells; + = expression more than 5% of tumor cells; * $P > 0.05$.

Table 2. GLUT1 expression rate according to the menopausal state

	Menopausal state		Total
	Premenopause	Postmenopause	
-	21 (50.0)	17 (45.9)	38
+	21 (50.0)	20 (54.1)	41
Total	42	37	79

$P > 0.05$.

Table 3. GLUT1 expression rate according to the estrogen receptor state

	Estrogen receptor (%)		Total
	Positive	Negative	
-	14 (51.9)	17 (50.0)	31
+	13 (48.1)	17 (50.0)	30
Total	27	34	61

$P > 0.05$.

Table 4. GLUT1 expression rate according to the progesterone receptor state

	Progesterone receptor (%)		Total
	Positive	Negative	
-	13 (65.0)	18 (43.9)	31
+	7 (35.0)	23 (56.1)	30
Total	20	41	61

$P > 0.05$.

Table 5. Glut1 expression rate according to the histologic grade of breast carcinoma

	Histologic grade (%)			Total
	Well	Mod	Poor	
-	13 (56.5)	20 (58.8)	5 (22.7)	38
+	10 (43.5)	14 (41.2)	17 (77.3)	41
Total	23	34	22	79

P < 0.05.

Table 6. Glut1 expression rate according to the ipsilateral axillary lymph node state

	Lymphnode metastasis (%)		Total
	Negative	Positive	
-	16 (48.5)	22 (47.8)	38
+	17 (51.5)	24 (52.2)	41
Total	33	46	79

P > 0.05.

나 이 두 군간의 Glut1 발현율 차이는 통계학적인 유의성은 없었다(p > 0.05)(Table 6).

고 찰

최근에는 유방암에 대한 인식의 변화로 인하여 유방조영술 및 유방초음파를 통한 선별검사가 보편화되어 가는 추세이고, 또한 유방 종괴를 주소로 내원하는 환자가 늘고 있고, 병력 기간도 다소 짧아지는 경향을 보인다. 전신 전이가 없는 유방암 치료는 기본적으로 수술요법이 주를 이루고 있고, 술후 보조요법의 시행 여부 및 어떤 치료 방법을 선택해야 하는지에 대해서는 논란이 많다. 수술 가능한 유방암 환자의 50% 정도가 수술이나 방사선 치료로 완치가 되거나 장기간 재발이 없지만, 나머지 50%에서 재발하기 때문에 재발 가능성의 환자를 감별하는 것이 중요하다.(1) 현재까지 액와 림프절 전이가 가장 중요한 재발 인자로 알려져 있는데 액와 림프절 전이시 술후 전신적 보조치료를 주장하는 사람이 많다. 액와 림프절 전이가 없는 경우 예후가 좋아 10년 후 재발률이 30%로 보고되고 있으나, 최근 De Vita(8)는 액와 림프절 전이가 없는 경우라도 재발 가능성이 높은 환자에게 화학요법이나 호르몬요법을 하는 것이 환자에게 도움을 준다고 주장하였으나, McGuire(9)는 모든 액와 림프절 전이가 없는 환자 특

히 재발위험도가 낮은 환자에서 보조적 치료를 하는 것은 바람직하지 않다고 주장하였다.

인간 적혈구 당 수송체인 Gult1은 축진성 당 수송체라 불리는 막성 단백질의 일종으로 Gult1 (적혈구형), Glut2 (간형), Glut3 (뇌형), Glut4 (근육지방형), Glut5 (소장형), Glut7 (간미소세포형) 같은 6종류가 있다.(6) Gult1 mRNA 및 단백질은 쥐 뇌와 인간 뇌-혈관장벽, 간, 적혈구, 간암 세포(HepG2), 쥐 신장, 쥐 유선, 태반의 내피를 포함하는 많은 조직에서 발견된다.

악성세포들은 당 분해작용과 당 흡수의 비율을 증가시키는 경향이 있고, 몇몇 종류의 암종은 Gult1의 과발현을 보이는 것으로 보고되었고, 또 종양의 예후와도 상관이 있다는 연구가 있다. 어떤 경우에는 인체의 삼출액으로 암종을 진단하는 것이 딜레마로 여겨졌으나, Burstein등(10)의 실험에서는 Glut1이 진단적 세포병리학에 유용할 수 있음을 제시하였다. 대장암에 있어서는 Glut1의 과발현은 림프절 전이와 관계가 있고, 암 발생과정의 후기에 발현된다는 보고가 있으며(11) 또한; 불량한 예후의 지표로도 이용될 수 있다고 하였다.(12) 쥐 유방암의 동물실험 연구에서 Glut1과 FDG (Fluorodeoxyglucose) 흡수와의 상관관계가 있고, FDG가 Glut1에 의해 조절됨을 제시하였고, 대부분의 암종에서는 Glut1과 FDG는 밀접한 관계가 있어서 인간의 췌장암의 경우에도 Glut1이 FDG 흡수에 중요한 역할을 한다고 하였다.(13,14)

갑상선 조직에서도 Gult1 단백질은 암종에서는 46% 정도 검출되나, 양성 결절이나 정상 조직에서는 잘 검출되지 않아 갑상선암의 유용한 세포 표지인자로 이용될 수 있다고 주장하고 있다.(15) 위장 종양의 연구에서는 Glut1 mRNA가 정상 위조직에서는 검출되지 않았으나 암종에서는 95% 정도가 검출되어 위암세포들은 악성으로의 전환을 위해서는 Glut1 mRNA의 생성 능력이 필요함을 제시하였다.(16) 폐암에서는 Glut1은 편평상피세포암에서 주로 검출되고 세포분화도, 종양 크기, 림프절 전이와 관계가 있고,(17) 비소세포 폐암과 뇌종양에서 Glut1과 Glut3 단백질 발현은 불량한 예후의 중요한 지표가 될 수 있다고 하였다.(18) 피부암 및 음경암에는 편평상피세포의 증식성 병소와 Glut1 발현은 관련이 있음을 나타내었다.(19,20) 두경부 종양에서는 Glut1과 Glut3가 당 흡수와 암조직의 성장유지에 관여한다고 보고하였고,(21) 신세포암에서는 Glut1과 Glut4가 주요 당 수송체로 밝혀졌으나, Glut1의 발현이 종양의 등급이나 범위와 관련이 있는지는 보여주지 못했다.(22)

누드 쥐에 이식된 인간의 유방암 조직에서 당 흡수의 증가를 Kallinowski등(23,24)는 증명하였고, Grover-McKay 등(25)은 유방암에 있어서 Glut1 발현은 침습성과 연관이 있음을 보고하였다.

Younes등(11)의 유방암 환자군에 대한 연구를 보면 대

상환자 118명 중에 68명에서 Gult1이 검출되지 않았고, 검출된 환자도 다양한 정도로 Gult1이 발현되고, 대부분의 세포에서 50% 미만으로 염색되었다고 하였다. 또한 이들은 Gult1의 발현은 ER, PR 발현 유무, 림프절 전이 유무, 종양 크기와는 상관관계가 없으나, 조직학적 등급, 핵등급, 증식성 등이 증가하면 발현율도 증가하는 것으로 나타나, Gult1이 침윤성 암종세포의 당 흡수에 어떤 역할을 할 것이라고 주장하였다. 또 Brown과 Wahl(26)은 12명의 침윤성 유방암과 8명의 림프절 전이 양성 유방암 환자에서 모두 Gult1 단백을 검출하여 Younes등(11)과는 다른 결과를 보고하였다. Younes등(11)은 이런 결과의 차이를 환자군의 차이와 검출 기술, 항체 및 면역조직화학적 염색 결과의 해석 차이로 설명하고 있다.

본 연구에서는 유방암 조직에서 Glut1 단백질의 발현과 환자의 연령, 액와 림프절 전이 유무, 폐경 유무, ER, PR 발현 유무와는 통계학적으로 유의있는 상관관계는 없었으나 종양의 조직학적 등급이 높을수록 높은 발현율을 보여 조직학적 등급과는 상관관계가 있는 것으로 나타나 예후 예측 인자로서의 가능성을 시사하였다. Glut1 단백질의 발현 여부가 유방암의 예후에 어떤 영향을 미치는가는 아직 논란의 여지가 남아있다고 생각되며, 환자의 추적검사를 통한 생존율과의 관계 등 많은 연구가 뒤따라야 Glut1 단백질에 대한 정확한 평가를 할 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

1990년 3월부터 1995년 12월까지 5년 10개월 동안 동아대학교 병원에서 유방의 침윤성 관상암종환자 79예를 대상으로 종양조직에서 Glut1 단백질의 발현을 면역조직화학적 방법으로 염색하여 Glut1의 발현 양상과 발현 빈도를 관찰하고, 환자의 연령, 폐경 유무, 종양세포의 ER, PR 발현 유무, 종양조직의 조직학적 등급, 액와 림프절 전이 유무 등의 기존의 예후인자와의 연관성을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 유방암종 조직에서 Glut1 단백질은 79명 중 41명으로 52%에서 양성 발현을 보였다.

2) Glut1 단백질의 발현율은 환자의 나이, 폐경 유무, ER, PR 발현 유무, 액와 림프절 전이 유무와는 통계학적으로 유의한 상관관계는 없었다.

3) 유방암종 조직에서 Glut1 단백질은 고분화성 암종의 43.5%, 중등도 분화성암종의 41.2%, 저분화성 암종의 77.3%에서 양성 발현을 보여 조직학적 등급이 높을수록 발현율이 높아 통계학적으로도 의미있는 상관관계를 보였다($p < 0.05$).

이상의 연구 결과로 Glut1 단백질은 유방암에서 과발현되고 또 유방암의 조직학적 등급과 상관관계가 있으므로 새로운 독립된 예후인자로서의 가능성을 시사하였으며, 앞

으로 더 많은 증례에서 기존의 예후 인자와 나아가서 환자의 계속적인 추적조사를 통하여 환자의 생존율과의 상관관계를 조사해 보면 유방암의 예후 인자로서의 Glut1의 가치를 결정할 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Elledge RM, McGuire WL, Osborne CK. Prognostic factors in breast cancer. *Sem Oncol* 1992;19:244-53.
- 2) Annual report of the central cancer registry in Korea. Ministry of health & welfare 1997.
- 3) Carter CL, Allen C, Henson DE. Relationship of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer. *Cancer* 1989;63:181-7.
- 4) Fisher B, Slack NH, Bross IDJ. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969;24:1071-80.
- 5) Mason BH, Holiday IM, Mullins PR, Yee LH, Kay RG. Progesterone and estrogen receptors as prognostic variables in breast cancer. *Cancer Res* 1983;43:2985-90.
- 6) Mucckler M. Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem* 1994;219:713-5.
- 7) Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-10.
- 8) De Vita VT. Breast cancer therapy: exercising all our options. *N Engl J Med* 1989;320:527-9.
- 9) McGuire WL. Adjuvant therapy of node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320:525-7.
- 10) Burstein DE, Reder I, Weiser K, Tong T, Pritsker A, Haber RS. Glut1 Glucose Transporter: A Highly sensitive marker of malignancy in body cavity effusions. *Mod Pathol* 1998;11:392-6.
- 11) Younes M, Lechago LV, Lechago J. Overexpression of the human erythrocyte glucose transporter occurs as a late event in human colorectal carcinogenesis and is associated with an increased incidence of lymph node metastasis. *Clin Cancer Res* 1996;2:1151-4.
- 12) Haber RS, Rathan A, Weiser KR, Pritsker A, Itzkowitz SH, Bodian C, et al. GLUT glucose transporter expression on colorectal carcinoma: a marker for poor prognosis. *Cancer* 1998;83:34-48.
- 13) Brown RS, Leung JY, Fisher SJ, Frey KA, Ethier SP, Wahl RL. Intratumoral distribution of tritiated-FDG in breast carcinoma: correlation between Glut-1 expression and FDG uptake. *J Nucl Med* 1996;37:1042-7.
- 14) Higashi T, Tamaki N, Torizuka T, Nakamoto Y, Sakahara H, Kimura T, et al. FDG uptake, GLUT-1 glucose transporter and cellularity in human pancreatic tumors. *J Nucl Med* 1998;39:1727-35.
- 15) Haber RS, Weiser K, Pritsker A, Reder I, Burstein DE. Glut1

- glucose transporter expression in benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 1997;7:363-7.
- 16) Noguchi Y, Marat D, Saito A, Yoshikawa T, Doi C, Fukuzawa K, et al. Expression of facilitative glucose transporters in gastric tumors. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2683-89.
- 17) Ito T, Noguchi Y, Udaka N, Kitamura H, Satoh S. Glucose transporter expression in developing fetal lungs and lung neoplasms. *Histol Histopathol* 1999;14:895-904.
- 18) Boado RJ, Black KL, Pardridge WM. Gene expression of GLUT3 and GLUT1 glucose transporters in human brain tumors. *Brain Res Mol Brain Res* 1994;27:51-7.
- 19) Baer SC, Casaubon L, Younes M. Expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut1 in cutaneous neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:575-7.
- 20) Moriyama N, Kurimoto S, Kawabe K, Takata K, Hirano H. Immunohistochemical expression of glucose transporter-1 in human penile proliferative lesions. *Histochem J* 1997;29:273-8.
- 21) Mellanen P, Minn H, Grenman R, Harkonen P. Expression of glucose transporters in head-and-neck tumors. *Int J Cancer* 1994;56:622-9.
- 22) Nagase Y, Takata K, Moriyama N, Aso Y, Murakami T, Hirano H. Immunohistochemical localization of glucose transporters in human renal cell carcinoma. *J Urol* 1995;153:798-801.
- 23) Kallinowski F, Vaupel P, Runkel S, Berg G, Fortmeyer HP, Baessler KH, et al. Glucose uptake, lactate relapse, ketone body turnover, metabolic micomilieu, and pH distributions in human breast cancer xenografts in nude rats. *Cancer Res* 1988;48:7264-72.
- 24) Kallinowski F, Schlenger KH, Runkel S, Kloes M, Stohrer M, Okunieff P, et al. Blood flow, metabolism, cellular microenvironment, and growth rate of human tumor xenografts. *Cancer Res* 1989;49:3759-64.
- 25) Grover-McKay M, Walsh SA, Sefter EA, Thomas PA, Hendrix MJ. Role for glucose transporter 1 protein in human breast cancer. *Pathol Oncol Res* 1998;4:115-20.
- 26) Brown RS, Wahl RL. Overexpression of Glut1 glucose transporter in human breast cancer. *Cancer* 1993;72:2979-85.
-