

악성종양의 포도당 섭취 기전

서울대학교 의과대학 핵의학교실, 암연구소

정 준 기

Mechanisms of Glucose Uptake in Cancer Tissue

June-Key Chung, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Cancer cells are known to show increased rates of glycolysis metabolism. Based on this, PET studies using F-18-fluorodeoxyglucose have been used for the detection of primary and metastatic tumors. To account for this increased glucose uptake, a variety of mechanisms has been proposed. Glucose influx across the cell membrane is mediated by a family of structurally related proteins known as glucose transporters (Gluts). Among 6 isoforms of Gluts, Glut-1 and/or Glut-3 have been reported to show increased expression in various tumors. Increased level of Glut mRNA transcription is supposed to be the basic mechanism of Glut overexpression at the protein level. Some oncogenes such as *src* or *ras* intensely stimulate Glut-1 by means of increased Glut-1 mRNA levels. Hexokinase activity is another important factor in glucose uptake in cancer cells. Especially hexokinase type II is considered to be involved in glycolysis of cancer cells. Much of the hexokinase of tumor cells is bound to outer membrane of mitochondria by the porin, a hexokinase receptor. Through this interaction, hexokinase may gain preferred access to ATP synthesized via oxidative phosphorylation in the inner mitochondria compartment. Other biologic factors such as tumor blood flow, blood volume, hypoxia, and infiltrating cells in tumor tissue are involved. Relative hypoxia may activate the anaerobic glycolytic pathway. Surrounding macrophages and newly formed granulation tissue in tumor showed greater glucose uptake than did viable cancer cells. To expand the application of FDG PET in oncology, it is important for nuclear medicine physicians to understand the related mechanisms of glucose uptake in cancer tissue. (Korean J Nucl Med 1999;33:1-10)

Key Words: Glucose, Metabolism, Cancer

서 론

Received Jan. 18, 1999

Corresponding Author: June-Key Chung, M.D., Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital, 28 Yungun-dong, Chongno-ku, Seoul 110-744, Korea

Tel: (02) 760-3376, Fax: (02) 745-7690

E-mail: jkchung@plaza.snu.ac.kr

※ 이 논문은 한국과학재단 우수연구센터인 암연구소의 1998년도 연구비 보조로 이루어졌음.

암세포는 여러 가지 환경적인 발암인자에 의해서 DNA 변화가 생긴 다음에 이 영향에 의해서 세포 분열이 계속 일어나는 것이 특징이다. 발암과정에 관여하는 유전자는 암유전자(oncogene)와 억제유전자(suppressor gene)가 있다. 암유전자는 세포의 성

장과 분열을 촉진하는 유전자로 정상 세포에 존재하고 있는 proto-oncogene이 어떠한 발암인자에 의해서 암유전자로 바뀐 다음에, 성장자극 물질을 과다 분비하여 세포의 분열과 성장을 촉진하게 된다. 암 억제유전자는 암유전자와 반대 역할을 한다. 억제유전자는 정상 세포가 무한정 분열, 성장하는 것을 조절하여 주는 기능을 가지고 있다가 발암인자에 의해서 억제유전자의 기능이 저하되거나 변형되면 세포 성장을 억제하는 물질을 생산하지 못하여, 암세포는 자라게 된다. 가장 대표적인 억제유전자로 p53이 알려져 있다.

암세포에서 정상세포보다 포도당 대사가 항진되어 있다는 것은 오래 전부터 밝혀져 있고¹⁾ 이를 이용하여 현재 포도당 유도체인 F-18 fluorodeoxyglucose (FDG)을 사용한 양전자단층촬영술(Positron Emission Tomography; PET)이 암환자에서 유용하게 이용되고 있다. 이 논문에서는 FDG 양전자단층촬영술의 기초 지식으로 암조직에서 포도당의 섭취 기전을 살펴보겠다. 암세포나 암조직에서 포도당섭취에 관여하는 대표적 인자로 포도당운반체(glucose

transporter; Glut)와 포도당 분해효소 및 여러 생물학적 인자가 있다(Fig. 1).^{2,3)}

1. 포도당 운반체(Glucose Transporter: Glut)

Glut라는 특별한 운반체에 의하여 포도당은 세포 내로 들어간다. Glut는 약 500개의 아미노산으로 구성된 펩티드로 현재까지 7개의 isoform이 발견되었다(Table 1). Glut-1은 적혈구, Glut-2는 간세포, Glut-3은 뇌세포, Glut-4는 근육세포, Glut-5는 소장과 신장세포, Glut-7은 간세포에 많이 분포되어 있고, Glut-6은 기능이 없는 것으로 밝혀져 있다. 이 중 Glut-1이 주로 암세포에서 증가한다고 보고되어 왔다.⁴⁾ Glut-1은 12개의 분절을 가진 단백질이고, 5개의 Glut-1이 오각형 모양으로 모여 가운데 통로를 만들고 여기에 포도당이 수소 결합을 이루면서 선택적으로 결합되어 세포 내로 이동하게 된다(Fig. 2). 현재까지 뇌종양, 두경부암, 식도암, 위암, 폐암, 유방암, 대장암, 췌장암, 자궁암 등에서 Glut-1의 발현이 증가한다고 보고되었다.⁵⁾ 또한 폐암, 위암, 난소암 등 몇 가지 암세포의 일부에서 Glut-3의 증가가

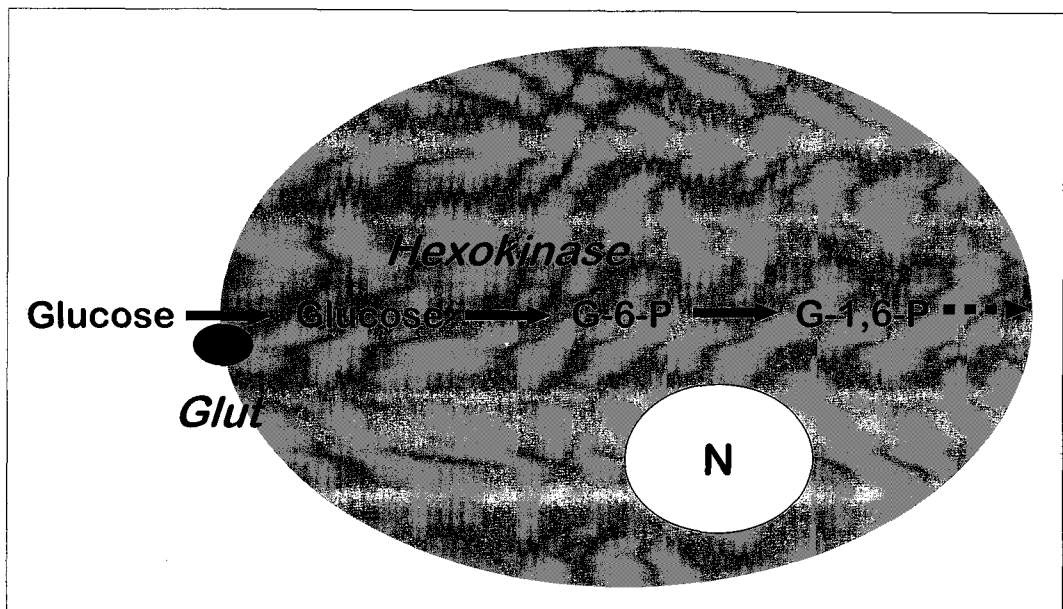


Fig. 1. Main mechanisms of increased glycolysis in cancer cells are enhanced expression of glucose transporter on the cell membrane and increased activity of glycolytic enzyme, especially hexokinase.

Table 1. Mammalian Glucose Transporters

Name	Tissue Distribution	Proposed Function
Glut-1	Many fetal and adult tissues; abundant in human red cells, endothelia, and many immortalized cell lines	Basal glucose and increased supply for growing/dividing cells; transport across blood brain barrier and other barrier tissues
Glut-2	Hepatocytes, pancreatic β -cells, intestine, kidney	High-capacity low-affinity transport; transepithelial transport (basolateral membrane)
Glut-3	Widely distributed in human tissues; restricted to brain in other species	Basal transport in many human cells; uptake from cerebral fluid into brain parenchymal cells
Glut-4	Skeletal muscle, heart, adipocytes	Rapid increase in transport in response to elevated blood insulin; important in whole-body glucose disposal
Glut-5	Intestine (jejunum), lesser amounts in adipose, muscle, brain, and kidney tissues	Intestinal absorption of fructose and other (?) hexoses
Glut-7	Hepatocytes and other (?) gluconeogenic tissues	Mediates flux across endoplasmic reticulum membrane

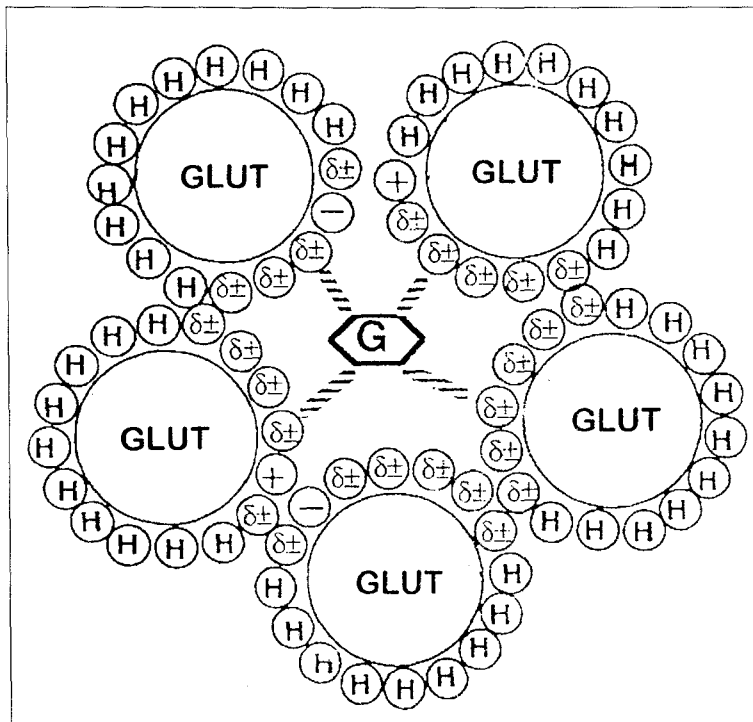


Fig. 2. Five glucose transporters form an aqueous tunnel for transportation of a glucose molecule. A glucose molecule is proposed to have hydrogen-bonds to polar amino acid side chains comprising the wall of the aqueous channel.

보고되었다.⁶⁾ 이 중 몇 가지 암에서 암조직 내 Glut-1의 발현 증가량이 FDG의 섭취 정도와 밀접한 상관관계가 있다고 보고되었다.

암세포에서 Glut의 발현 증가는 몇 가지 기전으로 설명할 수 있다. 세포질 내의 존재하고 있는 Glut가 어떤 자극에 의해서 세포막으로 이동하는 기전(translocation)과, 어느 자극에 의하여 핵 내에서 Glut mRNA의 증가가 먼저 나타나고 이에 따라 세포막의 포도당 운반체 농도가 증가하는 기전이다.⁴⁾ 감염이나 heat shock, 허혈이 생기면 순간적으로 translocation에 의하여 Glut의 발현이 증가한다. 아마도 translocation은 급성 변화에 세포가 적응하기 위하여 나타나는 기전으로 이해하고 있다.

암세포인 경우에는 이보다도 유전자 수준에서의 발현 증가가 그 원인으로 생각되고 있다. 서울대학교 의과대학 핵의학교실에서 누드마우스에 이식시킨 대장암 조직(SNU-C2A, C4, C5)을 사용하여 종양에서 F-18-FDG 섭취를 측정하였다. 동시에 면역조직염색법과 Western blot으로 암조직에서 Glut의 발현을 조사하고, Northern blot과 RT-PCR로 Glut

mRNA의 발현을 조사하였다. 이식종양에서 성장이 가장 빠른 SNU-C5 종양이 다른 종양보다 FDG 섭취가 많고, Glut-1과 3의 발현이 증가되었으며 mRNA의 발현도 역시 증가되는 것을 증명할 수가 있었다(Fig. 3, 4, Table 2, 3).⁷⁾ Flier 등은 암유전자인 *src*와 *ras*를 transfection 시킨 섬유세포에서 포도당 섭취의 증가와 함께 Glut-1 mRNA의 발현이 증가되어 암유전자와 포도당 운반체의 발현 증가와는 밀접한 관계가 있는 것을 밝혀내었다.⁸⁾ 이외에도 성장자극인자와 cytokine도 Glut-1의 mRNA 발현을 증가시킨다.

이러한 암세포에서 Glut의 발현 증가는 암의 악성도 및 예후와 관계가 있다고 밝혀지고 있다. Ito 등은 폐암환자에서 Glut-1 발현이 증가된 암세포일 수록 분화상태가 더 나쁘고, 암종이 더 크고, 림프절의 전이가 더 많음을 밝혀내어 암의 악성도와 관계가 있다고 보고하였다.⁹⁾ Haber 등은 대장암 환자에서 Glut 발현이 증가된 환자에서 림프절의 전이가 더 많고 암에 의한 사망률이 더 높다고 보고하였다.¹⁰⁾ 이들의 보고는 FDG-PET이 암의 악성도와 예

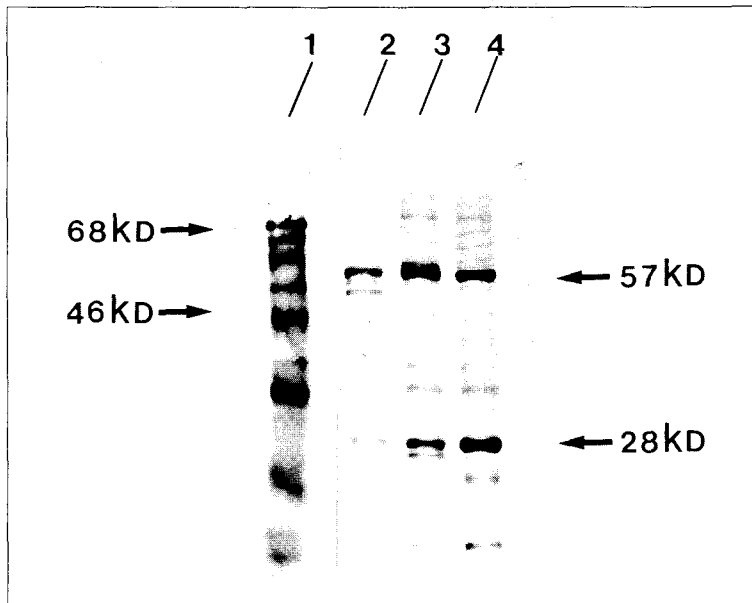


Fig. 3. Western blot analysis of Glut-1 using lysates from colon cancer tumors detected a major band 57 kd and a minor band 28 kd (lane 1=molecular marker, lane 2=SNU-C2A, lane 3=SNU-C4, lane 4=SNU-C5).

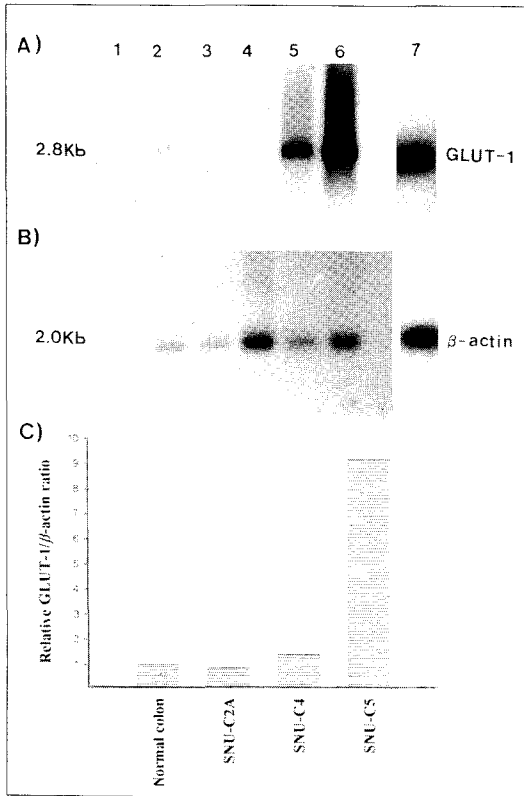


Fig. 4. Glut-1 (A) and β -actin (B) Northern blot using mRNAs of SNU-C2A (lane 1, 2), SNU-C4 (lane 3, 4), SNU-C5 (lane 5, 6) and normal colon tissue (lane 7) showed much more Glut-1 message present in SNU-C5 tumor than in SNU-C2A and SNU-C4 tumors (C).

Table 2. F-18-FDG Uptake in Colon Cancer Tumor Xenografted in Nude Mice

Tumor	FDG Uptake (%ID/g)
SUN-C2A	3.68 \pm 0.71*
SNU-C4	4.03 \pm 1.06
SNU-C5	4.97 \pm 0.92*

Each value is expressed as mean \pm SD for 7 subjects; *, Statistically significant according to Student's test $p < 0.01$; FDG, fluorodeoxyglucose.

후를 예측할 수 있는 수단으로 쓰일 가능성을 제시하여 준다.

그러나 이러한 포도당 운반체의 농도 증가는 모

든 암세포의 공통적인 특징은 아니다. Younes 등은 림프종, 뇌암, 갑상선암, 흑색종, 간암에서 면역조직 검사상 Glut-1의 발현이 나타나지 않았다고 보고하여,⁵⁾ 암세포의 포도당 대사에 Glut 이외에도 다른 기전이 작용함을 제시하였다.

2. 포도당 분해효소(Glycolytic Enzymes)

암세포는 정상 세포보다 포도당 분해효소들이 증가되어 있고, 특히 hexokinase의 농도가 증가되어 있다. 또한 glucose-6-phosphatase의 농도는 감소되어 있다. Hexokinase는 4개의 isoenzyme이 있고 이중 특히 hexokinase-II가 암세포에서 증가되어 있다.¹¹⁾ Marshall 등¹²⁾은 자궁경부암에서 정상 자궁경부 조직보다 hexokinase 활성도가 높고, Baumann 등¹³⁾은 위장관암, 신장암, 유방암 등에서 hexokinase가 증가된다고 보고하였다.

암세포의 포도당 대사에서 세포질보다도 미토콘드리아와 결합된 hexokinase가 특히 중요하다. Rempel은 쥐의 간세포를 처리하여 암세포로 변형시, 변화 정도에 따라 미토콘드리아 결합 hexokinase의 분획이 증가된다고 보고하여 암세포의 대사에 미토콘드리아 결합 hexokinase가 관여함을 제시하였다.¹⁴⁾ Bustamante 등¹⁵⁾은 Ehrlich 복수암세포에서 미토콘드리아를 분리하여 정상세포에 주입시키면 포도당 대사가 증가하고, 정상세포의 미토콘드리아를 복수암 세포에 주입시키면 포도당 대사가 감소하여 미토콘드리아 결합 hexokinase의 중요성을 확인하였다.

미토콘드리아에 hexokinase가 결합할 때 porin이라는 물질이 필요하다. 미토콘드리아 표면에 있는 porin은 일종의 hexokinase 수용체로, hexokinase와 결합한다. 이 결합체에서 세포질에 있는 포도당과 미토콘드리아 내에서 만들어진 ATP가 만나고, 포도당은 ATP와 hexokinase의 효소작용에 의하여 G-6-P가 되며 연이어 해당작용(glycolysis)이 진행하게 된다.¹⁶⁾ 즉 porin-hexokinase 결합체는 산소분해작용과 포도당 대사작용을 연결시키는 고리가 되며 여기서 생성된 ATP와 포도당 분해산물은 암세포 분열에 필요한 에너지를 공급하고, triose phosphate를 통하여 지방산을 만들고, pentose phosphate path

Table 3. Expression Profile of Glut and Glut mRNA in Human Colon Cancer Tumors Xenografted in Nude Mice

	Tumor		
	SNU-C2A	SNU-C4	SNU-C5
Immunohistochemistry			
Glut-1	-	+	++
Glut-2	-	-	-
Glut-3	-	-	+
Glut-4	-	-	-
Glut-5	-	-	-
Western bolt			
Glut-1	+	+	+
Glut-2	-	-	-
Glut-3	+	+	+
Glut-4	-	-	-
Glut-5	-	-	-
RT-PCR			
Glut-1	+	+	+++
Glut-2	-	-	-
Glut-3	+	-	++
Glut-4	+	-	+
Northern bolt			
Glut-1	+	+	++
Glut-2	-	-	-
Glut-3	-	-	+
Glut-4	-	-	-

Glut, glucose transporter; RT-PCR, Reverse-transcription polymerase chain reaction.

way로 핵산의 생산이 증가하게 되어 암세포가 분열하는데 필요한 물질을 제공하게 된다(Fig. 5). 따라서 암세포에서 전체적인 hexokinase의 농도보다는 미토콘드리아와 결합된 hexokinase의 양이 더 중요하다.

Hexokinase는 암억제유전자인 p53과 관계가 있다. 간암세포 모델에서 변형 p53과 hexokinase-II의 promoter 유전자를 동시에 주입하면 대조군보다 hexokinase-II promoter의 활성이 증가되는 것이 보고되었다.¹⁷⁾ 즉 암억제유전자의 변형에 따른 세포분열의 증가와 포도당 분해효소의 증가와는 유전자 수준에서 밀접한 관계가 있다.

Heberkorn은 유방암과 전립선암 모델에서 FDG 섭취와 Glut-1 mRNA, hexokinase mRNA가 서로

밀접한 관계가 있음을 증명하여 이들이 결국 암세포에서의 포도당 대사증가와 관계가 있음을 밝혀내었다.¹¹⁾ 그러나 우리 교실의 동물실험에서 서로 다른 포도당 섭취를 보이는 대장암에서 hexokinase나 미토콘드리아 결합 hexokinase의 변화를 관찰할 수가 없어, 이것이 모든 암세포에서 작용하는 것은 아니라고 생각한다.

3. 다른 생물학적 인자(Other Biologic Factors)

종양의 혈류량, 혈액량 등 종양혈관 인자와 허혈 정도, 종양 침윤세포의 존재 등 여러 생물학적 인자가 포도당 섭취와 관련이 있다.²⁾ 이외에도 실제 PET 환자에서는 암의 포도당 섭취는 주사한 FDG의 양

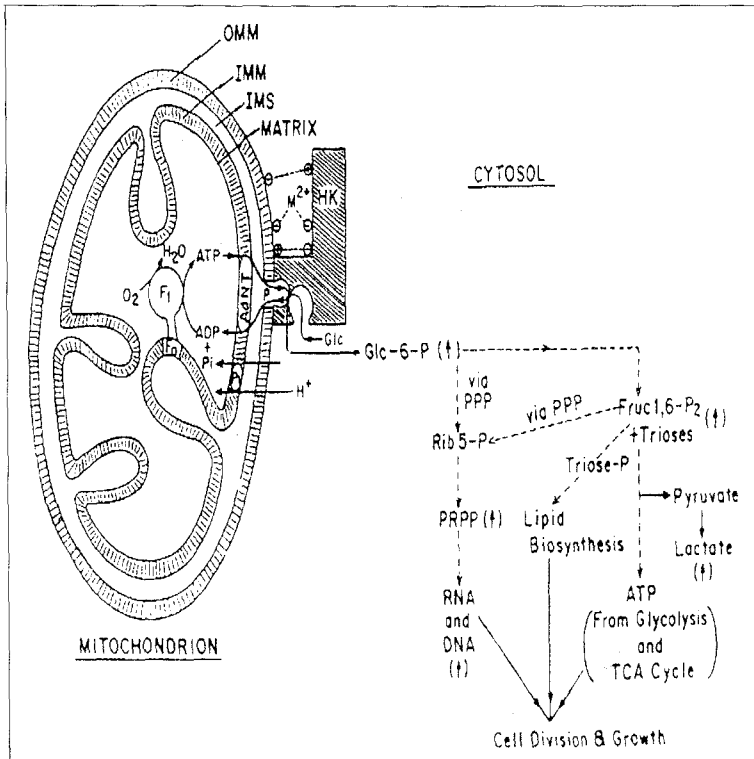


Fig. 5. A schematic model shows the functional integration of mitochondrially bound hexokinase within tumor cell glucose metabolism. P: porin, AdNT: adenine nucleotide translocase, OMM: outer mitochondria membrane, IMM: inner mitochondria membrane, IMS: inner mitochondrial space, PPP: pentose phosphate shunt, PRPP: phosphoribosylpyrophosphate.

과, 주사 후 영상시간과도 관계가 있다.

종양세포가 혈류를 적게 받아 허혈상태에 이르면 심근세포와 마찬가지로 혐기성 해당작용(anaerobic glycolysis)이 증가되어 포도당 섭취가 증가하게 된다.¹⁸⁾ Clavo 등¹⁸⁾은 암세포를 사용한 in vitro 실험에서 배양액의 산소 농도가 감소함에 따라 포도당 섭취가 증가된다고 보고하였다. Ito 등⁹⁾은 폐암 조직에서 허혈 부위에 포도당 섭취가 증가하고 이는 Glut의 발현 증가와 연관이 있다고 하였다. 그러나 허혈이 진행되어 세포 괴사에 이르면 포도당 대사도 당연히 감소하고 FDG 섭취도 감소하게 된다. 암종양이 어느 정도 커지면 반드시 조직 내에 허혈과 괴사가 생기고 포도당 섭취도 이에 따라 변하게 된다 (Fig. 6). 우리 교실에서 시행한 ICR 마우스에 이식한 육종 180 암세포 실험에서 암종양의 크기가 증가

되면 반비례적으로 암 무게당 포도당의 섭취가 감소되고 이는 세포 괴사의 크기 증가 때문이었다(Fig. 7). 즉 암조직에서 포도당의 섭취 정도는 암세포가 가지고 있는 본래의 생물학적 특성에 관계되지만, 인체 내에서 FDG의 섭취, 분포는 위와 같은 생리적, 종양혈관적 인자에 의하여도 변화하게 된다. 이러한 변화는 FDG 이외에도 방사성동위원소 표지항체, 리포솜 등 여러 방사성의약품의 체내 동태에서도 나타난다.

또한 암종양의 주위에 침윤한 림프구 및 대식세포에서 포도당 대사가 증가된 것이 밝혀져 있다. Kubota는 종양 조직의 자가방사법 실험에서 암세포에 못지 않게 암조직 침윤 대식세포에 동위원소 표지 포도당 섭취가 증가되어 있음을 보고하였다.¹⁹⁾ 특히 종양을 치료 한 직후에는 대식세포 침윤이 많

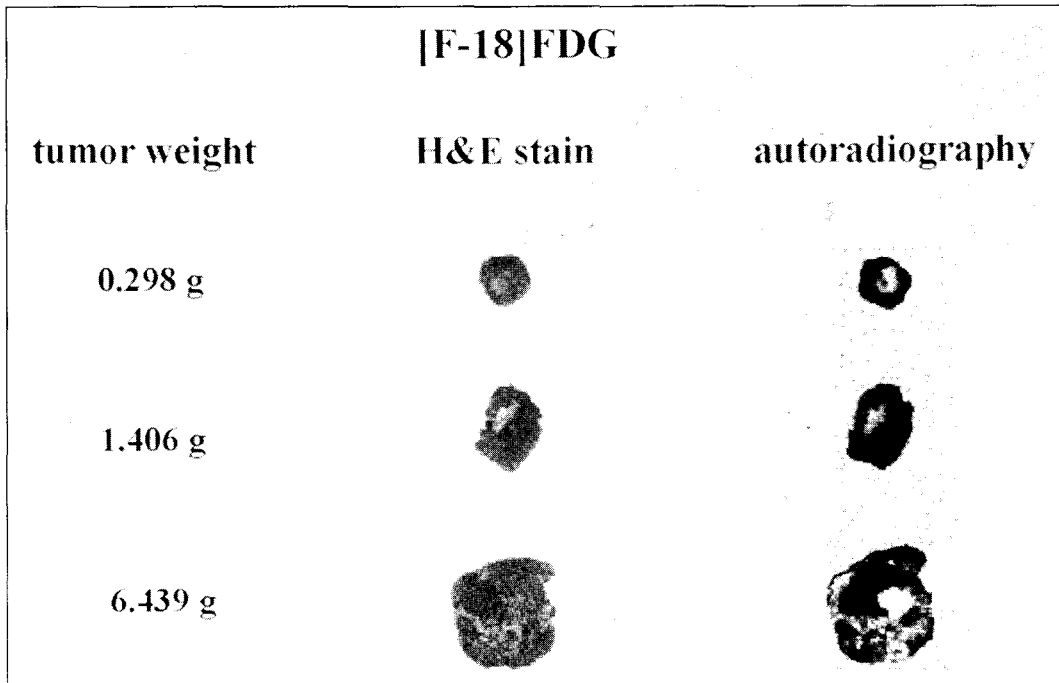


Fig. 6. H&E and autoradiographic images of F-18-FDG showed decreased F-18-FDG uptake in the central necrotic areas of tumors.

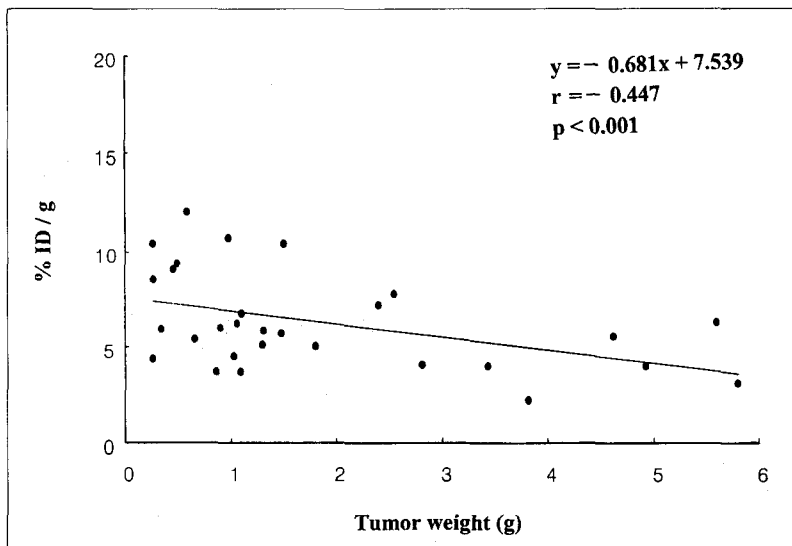


Fig. 7. The tumor uptake of F-18-FDG was inversely proportional to the weight of sarcoma 180 tumors transplanted in ICR mice.

아지고 여기서 포도당 섭취가 증가하게 된다. 주사 한 FDG의 양에 따라서 암조직에서의 섭취가 달라

지며 특히 시간이 지남에 따라 점점 포도당 섭취가 암세포에 증가하기 때문에 주사 후 영상을 얻는 시

간과의 관계도 중요하다.²⁰⁾

맺 음 말

지금까지 기술한 바와 같이 종양에서의 포도당 대사는 여러 인자에 의하여 영향을 받는다. 일반적으로 Glut와 hexokinase가 포도당 대사를 증가시키는 기전으로 이해되고 있지만 암의 종류에 따라서 이들이 기여하는 바는 틀리다. Glut는 암유전자의 발현과, hexokinase는 암억제유전자의 변형과 관계가 있기 때문에 각종 암세포의 유전적인 특성에 따라 이러한 기전도 다르게 작용할 것으로 생각한다.

또하나 문제는 종양은 비균일성(heterogeneity)이라는 특성이 있다는 것이다. 즉 암조직 내에도 여러 세포들이 산재되고 있고 암세포의 농도도 부위에 따라 틀리다. 각 부위에서 여러 지역적인 인자에 의해서 Glut-1과 hexokinase의 발현이 변화될 가능성이 있고 이에 따라 포도당 섭취도 서로 다르게 된다. 이외에도 대식세포, 림프구 침윤이 포도당 대사의 비균일성을 증가시키는 요소가 된다. 포도당 대사와 FDG의 대사는 약간의 차이가 있을 수가 있다. 이들 간에 인산화(phosphorylation)의 비율을 lumped constant로 교정할 수가 있으나, 인체 내의 암조직에서 정확한 lumped constant가 계산된 바는 없다.

이러한 몇 가지 문제점에도 불구하고 거의 모든 암세포에서 포도당 대사가 증가되어 있고 이것을 이용하여 FDG PET이 암환자에서 임상적으로 유용하게 쓰이고 있다. 포도당 대사의 증가 기전은 현재까지 알려진 바로는 Glut와 hexonase의 증가에 의한 것이고, 이들의 유전자 수준에서의 변화는 암발생의 병태생리학적 기전과 연결이 된다. 우리는 이러한 인자들을 정확히 분석하고 이에 대한 깊은 지식을 바탕으로 FDG PET의 임상응용을 더욱 연구 발전시켜야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Weber G. Enzymology of cancer cells (Second of two parts). *N Engl J Med* 1977;296:541-51.
- 2) Pauwels EKJ, Ribeiro MJ, Stoot JHMB, Mc-

- Cready VR, Bourguignon M, Maziere B. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol* 1988;25:317-22.
- 3) Smith TAD. FDG uptake, tumour characteristics and response to therapy: A review. *Nucl Med Commun* 1988;19:97-155.
- 4) Mueckler M. Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem* 1994;219:713-25.
- 5) Younes M, Lechago LV, Somoano JR, Mosharaf M, Lechago J. Wide expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut1 in human cancers. *Cancer Res* 1996;56:1164-7.
- 6) Younes M, Lechago LV, Somoano JR, Mosharaf M, Lechago J. Immunohistochemical detection of Glut3 in human tumors and normal tissues. *Anticancer Res* 1997;17(4A):2747-50.
- 7) Chung J-K, Lee YJ, Kim C, Choi SR, Kim M, Lee K, et al. Mechanisms related to [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose uptake of human colon cancers transplanted in nude mice. *J Nucl Med* In press, 1999.
- 8) Flier JS, Mueckler MM, Usher P, Lodish HF. Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by *ras* or *src* oncogenes. *Science* 1987;235:1492-5.
- 9) Ito T, Noguchi Y, Satoh S, Hayashi H, Inayama Y, Kitamura H. Expression of facilitative glucose transporter isoforms in lung carcinomas: its relation to histologic type, differentiation grade, and tumor stage. *Mod Pathol* 1998;11:437-43.
- 10) Haber RS, Rathan A, Weiser KR, Pritsker A, Itzkowitz SH, Bodian C, et al. GLUT1 glucose transporter expression in colorectal carcinoma: a marker for poor prognosis. *Cancer* 1998;83:34-40.
- 11) Haberkorn U, Ziegler SI, Oberdorfer F, Trojan H, Haag D, Peschke P, et al. FDG uptake, tumor proliferation and expression of glycolysis associate genes in animal tumor models. *Nucl Med Biol* 1994;21:827-34.
- 12) Marshall MJ, Goldberg DM, Neal FE, Milar DR. Enzymes of glucose metabolism in carcinoma of the cervix and the endometrium of the human uterus. *Br J Cancer* 1978;37:990-1001.
- 13) Baumann M, Jezussek D, Lang T, Richter RT, Brand K. Activities of phosphohexose isomerase and other glycolytic enzymes in normal and tumor tissue of patients with neoplastic diseases: comparison with serum activities and correlation to tumor staging and grading. *Tumour Biol* 1988;9:

281-6.

- 14) Rempel A, Mathupala SP, Griffin CA, Hawkins AL, Pedersen PL. Glucose catabolism in cancer cells: amplification of the gene encoding type II hexokinase. *Cancer Res* 1996;56:2468-71.
 - 15) Bustamante E, Morris HP, Pedersen PL. Energy metabolism of tumor cells: requirement for a form of hexokinase with a propensity for mitochondrial binding. *J Biol Chem* 1981;256:8699-704.
 - 16) Arora KK, Pedersen PL. Functional significance of mitochondrial bound hexokinase in tumor cell metabolism. *J Biol Chem* 1988;263:17422-8.
 - 17) Mathupala SP, Heese C, Pedersen PL. Glucose catabolism in cancer cells. The type II hexokinase promoter contains functionally active response elements for the tumor suppressor p53. *J Biol Chem* 1997;272:22776-80.
 - 18) Clavo AC, Brown RS, Wahl RL. Fluorodeoxyglucose uptake in human cancer cell lines is increased by hypoxia. *J Nucl Med* 1995;36:1625-32.
 - 19) Kubota R, Kubota K, Yamada S, Tada M, Ido T, Tamahashi N. Microautoradiographic study for the differentiation of intratumoral macrophages, granulation tissues and cancer cells by the dynamics of fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake. *J Nucl Med* 1994;35:104-12.
 - 20) Brock CS, Meikle SR, Price P. Does fluorine-18 fluorodeoxyglucose metabolic imaging of tumours benefit oncology? *Eur J Nucl Med* 1997;24:691-705.
-