

Sinovyal Sarkomlarda GLUT1 Ekspresyonu

GLUT1 Expression in Synovial Sarcomas

Gülşah KAYGUSUZ¹, Cevriye CANSIZ¹, Yusuf YILDIZ², Yener SAĞLIK²

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ¹Patoloji ve ²Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalları, ANKARA, TÜRKİYE
Department of ¹Pathology and ²Orthopedics and Travmatology, Ankara University, Faculty of Medicine, ANKARA, TURKEY

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, sinovyal sarkomlarda GLUT1 ekspresyonunun rolü ve hastalık patogeneziyle ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 22 sinovyal sarkom olgusu bu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, primer/metastatik özellikleri ve histolojik tip gibi klinikopatolojik veriler kaydedilmiştir. Tümörlü parafin bloklardan doku mikroarrey cihazı kullanılarak mikroarrey bloğu hazırlanmıştır. Kesitlerde, immünohistokimya yöntemi ile GLUT1 ekspresyonu araştırılmıştır.

Bulgular: Toplam 22 hastanın yaş ortalaması 36 (14-54 yaş) bulunmuştur. 21 olgu primer tümör, 1 olgu metastaz özelliğindedir. 13 vakada monofazik histolojik tip, 9 olguda bifazik histolojik tip izlenmiştir. GLUT1 ekspresyonu 3 olguda (%14) tesbit edilmiştir. Bifazik histolojik tip gösteren her 3 olguda da ekspresyon, epitelyal-glanduler diferensiasyon alanlarında sitoplazmik ve inkomplet membranöz boyanma şeklinde izlenmiş, iğsi hücreli komponentte boyanma görülmemiştir.

Sonuç: GLUT1 ekspresyonu, mezenşimal tümörler grubunda juvenil kapiller hemanjiyomlar ve perinöral tümörler için tanısal bir belirleyici olmakla birlikte sinovyal sarkomlarda da görülebilecek bir bulgudur. Serimizde, GLUT1 pozitif bifazik sinovyal sarkomlarda ekspresyonun özellikle epitelyal komponentte izlenmesi; i) tümörün epitelyal komponentini oluşturan hücrelerin taşıyıcı olarak kısmen GLUT1'i kullandıklarını, ii) iğsi hücreli komponentin diğer taşıyıcı izoformları kullanabildiklerini akla getirmektedir. GLUT1 ekspresyonunun sinovyal sarkomlarda yaygın bir bulgu olarak karşımıza çıkmaması, bu tümörler için literatürde bildirilen 2-[18F]fluoro-2-deoksi-D-glukoz işaretli pozitron emisyon tomografisi yöntemi ile belirlenen "standardized uptake value" ölçüm değerinin düşük olmasını dolayı olarak destekler bir bulgudur.

Anahtar Sözcükler: Sarkom, Sinovyal sarkom, GLUT1

ABSTRACT

Objective: In this study, the role of GLUT1 expression in synovial sarcomas and its association with disease pathogenesis were examined.

Materials and Methods: Twenty two cases of synovial sarcoma were included in this study. The clinicopathological features of the cases, such as age, sex, localization of tumor, information of primary or metastatic tumor, histopathological type were recorded. The tissue microarray paraffin block containing tumor tissues was built by using tissue microarrayer. GLUT1 expression was analyzed on tissue sections by immunohistochemistry.

Results: A total of 22 cases (mean age 36 years; range 14-54 years) were analyzed. All cases except one were primary tumors. The tumors showed monophasic histological type in 13 cases and biphasic type in 9 cases. GLUT1 expression was found in 3 cases with biphasic type (14%). The cytoplasmic and incomplete membranous GLUT1 expression was seen in the tumor cells showing epithelial-glandular differentiation, whereas spindle cells were negative.

Conclusion: Although GLUT1 expression is a diagnostic marker for juvenile capillary hemangioma and perineural tumors, both of which included in the group of mesenchymal tumors, it can be seen in a subset of synovial sarcomas. In our series, the observation of GLUT1 expression especially in the epithelial component of biphasic synovial sarcomas suggests that; i) GLUT1 may be relatively used by tumoral cells composing epithelial component of the tumor, and ii) the spindle cell component of the tumor would have been positive for other glucose transporters. The finding of uncommon GLUT1 expression in synovial sarcomas is indirectly consistent with the reported results of decreased standardized uptake value by Positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose method in the literature.

Key Words: Sarcoma, Synovial sarcoma, GLUT1

GİRİŞ

Malign tümörlerde, çoğalmakta olan tümör hücrelerinin glukoz gibi metabolik ihtiyaçlarının daha fazla olduğu bilinmektedir (1). Kolaylaştırıcı glukoz taşıyıcıları (GLUT),

glukozun hücre membranından pasif geçişinden sorumlu olan proteinlerdir (2,3). Bu transmembran proteinlerinden birisi olan GLUT1, eritrositlerde ve kan-doku bariyerlerinde bulunan ve genellikle normal epitel hücrelerinde bulunmayan bir proteindir (4,5). GLUT1'in perinöral

hücrelerde de eksprese olduğu gösterilmiştir(6). GLUT1 protein ekspresyonunun gösterildiği ve tanısal değeri olduğu belirtilen ilk yumuşak doku tümörü juvenil hemanjiyomdur (7). Perinöroma ve perinöral malign periferik sinir kılıfı tümörlerinde de GLUT1 ekspresyonunun bulunduğu ve tanısal değerinin olduğu bildirilmiştir (8). Çeşitli kemik ve yumuşak doku tümörlerini içeren en geniş vaka serisi bulunduran iki ayrı çalışmada, GLUT1 ekspresyonunun çeşitli benign ve malign mezenşimal tümörlerde görülebileceği, her zaman perinöral diferansiyasyonun bir göstergesi olmayabileceği bildirilmektedir (10,11). Ampulla vateri, uterin serviks, kolorektal tümörler gibi çeşitli epitelyal malignitelerde de, GLUT1 ekspresyonunun patogeneziyle ilişkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (12-14).

Sinovyal sarkomlar, büyük oranda ekstremitelerde derin yumuşak doku bölgelerinde iyi sınırlı veya infiltratif gelişim gösteren, değişen derecelerde epitelyal diferansiyasyon ve karakteristik t(X;18) (p11;q11) tipinde translokasyon ile karşımıza çıkabilen mezenşimal tümörlerdir (15). Bu çalışmada, sinovyal sarkomlarda GLUT1 ekspresyonunun rolü araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1991-2008 yılları arasında tanı almış toplam 22 sinovyal sarkom olgusu bu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, primer/metastatik özellikleri ve histolojik tip gibi klinikopatolojik veriler kaydedilmiştir. %10'luk formaldehit solüsyonu ile fikse, parafine gömülü tümör bloklarından alınmış Hematoksin & Eozin (H&E) boyalı kesitler incelenmiştir. Manuel doku mikroyarıma cihazı yardımı ile (Beecher Instruments, Silver Spring, USA) mikroyarıma bloğu hazırlanmıştır. Doku mikroyarıma bloğunda her vaka, 2mm çaplı iki biyopsi ile temsil edilmiştir (Şekil 1A). Blok içerisine pozitif ve negatif iç kontroller yerleştirilmiştir. Doku mikroyarıma bloğundan alınan 4-5 µm kalınlığındaki kesitler üzerinde Ventana Benchmark otomatik immünboyama cihazı kullanılarak GLUT1 antikoru (1:200 dilüsyon, rabbit polyclonal, DAKO) ile immünohistokimyasal inceleme yapılmıştır. GLUT1 antikoru için, membranöz sitoplazmik boyanma spesifik pozitif boyanma olarak değerlendirilmiştir. Tümör hücrelerinin %5'inden fazla boyanma gösteren vakalar pozitif (+1), %5'inden az boyanma gösteren vakalar negatif (0) olarak skorlanmıştır.

BULGULAR

Olguların yaş, cinsiyet, lezyon yerleşimi, klinik prezentasyon, histolojik tip gibi klinikopatolojik verileri ve GLUT1 ekspresyon durumları Tablo I' de verilmiştir. 17

erkek 5 kadın toplam 22 hastanın yaş ortalaması 36 (14-54 yaş) bulunmuştur. 21 olgu primer tümör, 1 vaka metastaz özelliğindedir. Tümör lokalizasyonu 1 olguda gluteal bölge, 12 olguda alt ekstremitede, 3 olguda üst ekstremitede, 3 olguda pelvis, 1 olguda mediasten, 1 olguda, parafarengeal bölge ve metastatik tek olguda akciğer olarak saptanmıştır. 13 olguda monofazik histolojik tip (Şekil 1B), 9 olguda bifazik histolojik tip (Şekil 1C) izlenmiştir. GLUT1 ekspresyonu 3 olguda (%14) tesbit edilmiştir. Bifazik histolojik tip gösteren her 3 olguda da ekspresyon, epitelyal-glandüler diferansiyasyon alanlarında sitoplazmik ve inkomplet membranöz boyanma şeklinde izlenmiş (Şekil 2A,B), iğsi hücreli komponentte boyanma izlenmemiştir. Pozitif iç kontrol olarak eritrositlerde immünboyama görülmüştür (Şekil 2C).

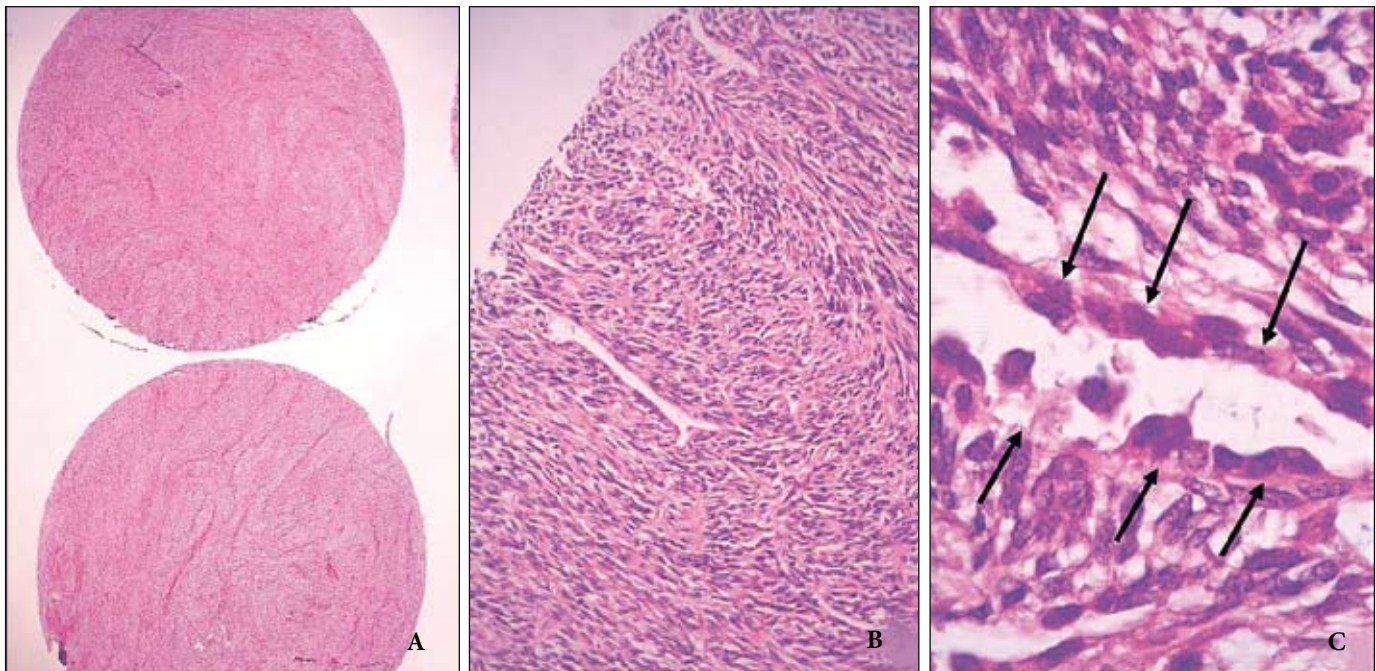
TARTIŞMA

GLUT1, eritrosit-tipi glukoz taşıyıcı proteini olup, 5 izoformu bulunan kolaylaştırıcı glukoz taşıyıcı ailesinin bir üyesidir (16). GLUT1 ayrıca hipoksiye hücresel cevapta rol oynadığı bilinen önemli bir hedef mediyatördür. Büyüme faktörleri, insülin, glukoz gibi moleküllerin etkisi, hücresel diferansiyasyon ve transformasyon gibi durumlar; daha da önemlisi hipoksi GLUT1 protein düzeyini değiştirebilir (2,17). GLUT1 ekspresyonu, çeşitli normal epitel dokularında ve benign epitelyal tümörlerde saptanabilir düzeyde olmamasına rağmen, birçok malign epitelyal tümörde bildirilmektedir. Kolorektal, ovarian, endometriyal, gastrik, pulmoner, ürotelyal tümörlerde; ayrıca karaciğer, meme, tiroid ve ampulla vateri neoplazilerinde aberran GLUT1 ekspresyonunun bulunduğu ve bu ekspresyonun prekanseröz lezyonlarda neoplastik progresyonun ya da agresif biyolojik davranışın bir göstergesi olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (12,14,18-30).

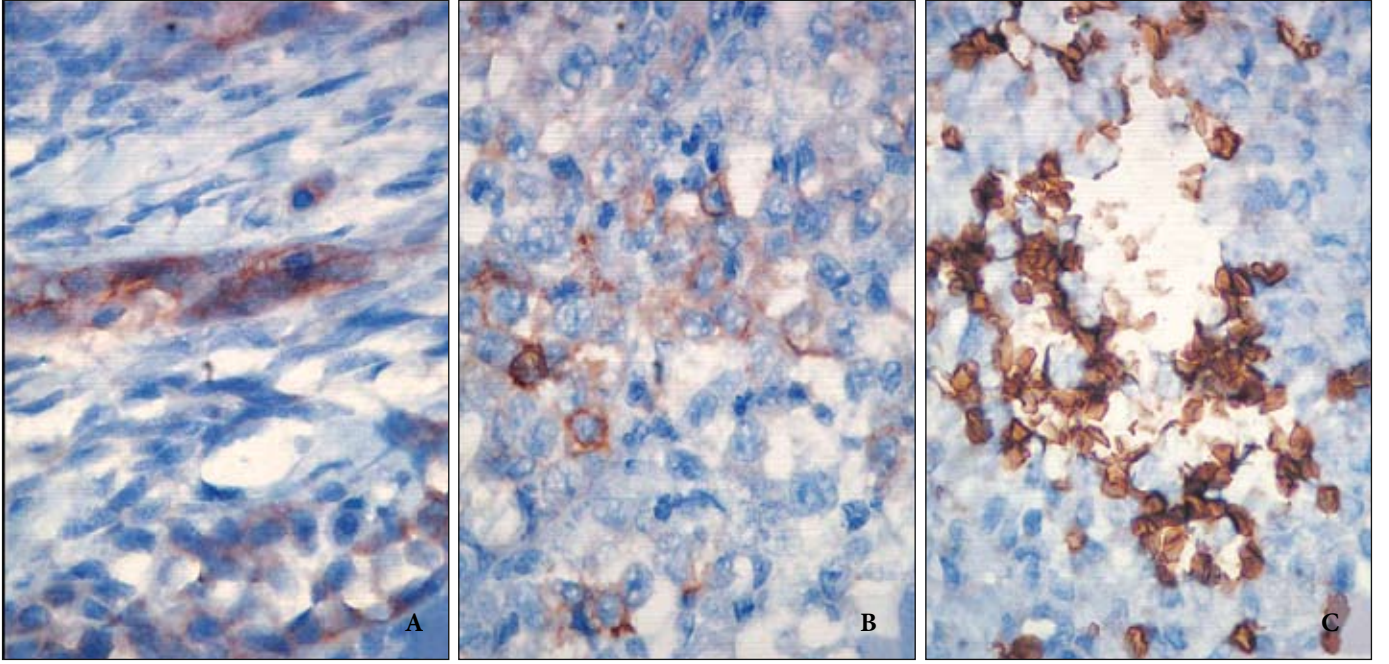
GLUT1 proteini çeşitli epitelyal tümörlerde araştırılmış olmakla birlikte, literatürde yumuşak doku tümörlerinde GLUT1 ekspresyonu ve bunun önemine dair çok az sayıda araştırma ve veri bulunmaktadır. Yumuşak doku tümörleri grubunda GLUT1 protein ekspresyonunun gösterildiği ve tanısal değeri olduğu belirtilen ilk yumuşak doku tümörü Juvenil hemanjiyomlardır (7). GLUT1 proteininin, juvenil hemanjiyomların diğer benign vasküler tümörler ve reaktif vasküler proliferasyonlardan ayırımında tanısal bir belirleyici olduğu saptanmıştır. Daha sonra yapılan bazı çalışmalarda perinöroma ve perinöral malign periferik sinir kılıfı tümörlerinde de GLUT1 ekspresyonunun bulunduğu ve bu proteinin aynı zamanda perinöral diferansiyasyonun bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (8). Smith ve ark., bir grup epitelyoid sarkom vakalarında GLUT1 ekspresyonu

Tablo I: Olguların klinikopatolojik verilerine göre dağılımı ve GLUT1 ekspresyon durumları

Vaka	Yaş	Cinsiyet	Yerleşim	Klinik prezentasyon	Histolojik tip	GLUT1 ekspresyonu
1	47	E	Pelvis	Primer	Bifazik	-
2	54	K	Uyluk	Primer	Bifazik	-
3	36	K	Pelvis	Primer	Bifazik	-
4	17	E	Sağ diz	Primer	Bifazik	-
5	14	E	Sağ bacak	Primer	Bifazik	-
6	23	E	Pelvis	Primer	Bifazik	-
7	36	E	Gluteal bölge	Primer	Bifazik	+
8	16	E	Uyluk	Primer	Monofazik	-
9	43	K	Sol diz	Primer	Monofazik	-
10	44	E	Sağ bacak	Primer	Monofazik	-
11	26	K	Ön kol	Primer	Monofazik	-
12	39	E	Kol	Primer	Monofazik	-
13	53	E	Sol diz	Primer	Bifazik	+
14	43	K	Akciğer	Metastaz	Monofazik	-
15	40	E	Bacak	Primer	Monofazik	-
16	27	E	Sağ diz	Primer	Monofazik	-
17	43	E	Sol bacak	Primer	Monofazik	-
18	36	E	Mediasten	Primer	Monofazik	-
19	38	E	Ön kol	Primer	Monofazik	-
20	31	E	Uyluk	Primer	Bifazik	+
21	38	E	Sol diz	Primer	Monofazik	-
22	52	E	Parafarinks	Primer	Monofazik	-



Şekil 1: A. Her olgu doku arrey'inde iki kor biyopsi ile temsil edilmiştir (H&E, x100). B. Monofazik histolojik tipte bir olgu örneği (H&E, x400). C. İğsi hücreli komponent ile iç içe epitelyal-glanduler komponent (oklarla işaretli) varlığı ile karakterli bifazik tipte bir olgu örneği (H&E, x1000, imm.oil).



Şekil 2: A,B. Bifazik histolojik tip gösteren iki olguda epitelyal komponentte sitoplazmik ve inkomplet membranöz GLUT1 ekspresyonu. C. Eritrositlerde GLUT1 ekspresyonu (x1000, imm.oil).

saptamışlar ve buna dayanarak epiteloïd sarkomlarda da perinöral diferansiyasyonun bulunabildiğini ileri sürmüşlerdir (9).

Sinovyal sarkomlar, köken aldığı hücre dizisi açısından halen tartışmalı olan ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2004) sınıflamasında da “diferansiyasyonu belirsiz tümörler” grubunda yer alan mezenşimal tümörlerdir (15). Bu tümörler; epitelyal komponentin varlığına göre bifazik ve monofazik tip olmak üzere temel olarak iki gruba ayrılır. Sinovyal sarkomlar için bilinen iyi prognostik kriterler; çocukluk çağı tümörleri, tümör boyutunun 5 cm’ nin altında olması, yaygın kalsifikasyonun bulunması, SS18/SSX2 varyant gen varlığı; kötü prognoz kriterleri ise sellülarite ve mitoz artışı, nekroz, rabdoïd hücre varlığı olarak bilinmektedir (15). Bu tümörlerde, işçi hücreli ve epitelyal komponent olmak üzere her iki komponentin de mitoz gösterdiği ve tümörü oluşturan bu iki komponentin oransal değişikliklerinin prognoza yansımadağı bildirilmektedir (31).

Endo ve ark., 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada, 67 olguluk kemik ve yumuşak doku sarkomu serisinde GLUT1 ekspresyonunu araştırmışlardır (11). Bu çalışmada; 67 olgunun 64’ünde (%96) GLUT1 ekspresyonunun tesbit edildiği, GLUT1 pozitifliğinin bu tümörlerde sağkalım süresi ile ters orantılı olduğu ve bu proteinin kemik ve yumuşak doku sarkomlarında preoperatif dönemde kötü

prognozu işaret edecek bir belirleyici olarak kullanabileceği ileri sürülmektedir. 5 sinovyal sarkom olgusunun da bulunduğu bu seride, yalnızca iyi differansiye liposarkom (2 olgu) ve şeffah hücreli kondrosarkom (1 olgu) olgularında GLUT1 ekspresyonunun görülmediği belirtilmiş; sinovyal sarkom olgularının tümünde (%100) bu ekspresyonun bulunduğu bildirilmiştir. Ahrens ve ark., 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında 247 kemik ve yumuşak doku tümöründe GLUT1 ekspresyonunu araştırmışlardır (10). Bu çalışmada perinörom, epiteloïd sarkom, kordoma, juvenil kapiller hemanjiyom, mikzofibrosarkom vakaları yanında; birçok benign ve malign kemik ve yumuşak doku tümünde GLUT1 ekspresyonu saptanmıştır. 10 sinovyal sarkom olgusunun da yer aldığı bu seride, 3 olguda (%30) GLUT1 pozitifliği bildirilmiştir. Mezenşimal tümörlerde GLUT1 ekspresyonunun incelendiği en geniş olgu serisini içeren Endo ve Ahrens’in bu iki çalışmasında (10,11), GLUT1 pozitif sinovyal sarkom olgularının histopatolojik tipleri veya GLUT1 ekspresyonunun hücresel komponentler arasında değişip değişmediği konusunda bir yorum bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada, 22 olguluk sinovyal sarkom serimizde GLUT1 ekspresyonunu 3 olguda (%14) tesbit ettik. Bifazik histolojik tip gösteren her 3 olguda da ekspresyon, epitelyal-glanduler diferansiyasyon alanlarında sitoplazmik ve inkomplet membranöz boyanma şeklinde izlenmiş, işçi hücreli komponentte boyanma izlenmemiştir. Çalışma sonuçlarımız, diğer geniş olgu serilerini içeren

çalışma sonuçlarını destekleyecek şekilde göstermektedir ki, GLUT1 ekspresyonu yalnızca juvenil kapiller hemanjiomlar ve perinöral diferansiyasyon gösteren tümörlere sınırlı bir bulgu değildir. Çeşitli mezenşimal hücre orijinli tümörlerde (sinovyal sarkom, kordoma, epitelooid sarkom, gastrointestinal stromal tümör, adipositik tümörler, miyojenik tümörler, indifferansiye pleomorfik sarkomlar) GLUT1 ekspresyonu görülebilmektedir (10). Bulgular, “diferansiyasyonu belirsiz tümörler” grubunda yer alan ve epitelyal diferansiyasyon gösterdiği bilinen sinovyal sarkomlarda da değişen oranlarda GLUT1 ekspresyonunun görülebileceğini desteklemektedir. GLUT1 ekspresyonunun sinovyal sarkomlarda araştırıldığı literatürdeki en geniş olgu serisini içeren çalışmamızda, GLUT1 pozitif olgularda ekspresyonun epitelyal-glanduler alanlarda görülmesi ilginç bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bulgu, sinovyal sarkomlarda epitelyal komponenti oluşturan hücrelerin taşıyıcı olarak kısmen GLUT1’i kullandıklarını ve iğsi hücreli komponentin farklı glukoz taşıyıcı izoformları veya farklı substratları kullanıp kullanmadığı sorusunu akla getirmektedir.

Bilindiği gibi glukoz analogu fluorine-18 fluoro-2-deoxy-Dglucose (FDG), çeşitli neoplazilerde pozitron emisyon tomografisi (PET) için kullanılmaktadır (32). FDG PET ile kompüterize tomografi (CT) kombinasyonu, kas iskelet sisteminde metastatik ve rekürren tümörleri tayin etmek, kemoterapi etkinliğini değerlendirmek, tümörün malignite derecesini belirlemek ve benign lezyonları malign lezyonlardan ayırmak gibi amaçlarla kullanılabilir (33,38). FDG birikiminden sorumlu glikoliz ilişkili moleküller, GLUT-1, heksokinaz ve fosfoheksoz izomerazdır (39). FDG PET yöntemi ile ölçülen tümörün metabolik aktivitesi “standardized uptake value” (SUV) değeri ile ortaya konmaktadır. Nisbeten yeni kullanılan bir yöntem olduğundan ve sarkomların insidansının düşük olması nedeniyle, sinovyal sarkomlarda FDG PET bulgularına dair literatürde sınırlı veriler yer almaktadır. Bazı çalışmalarda sinovyal sarkomlardaki SUV değerinin, malign bir tümör için beklenenden daha düşük olduğu bildirilmektedir (40). Bu bulgu, dolaylı da olsa serimizdeki düşük GLUT1 ekspresyon profilini destekler bir bulgudur. Tateishi ve ark., yaptıkları çalışmada; kemik ve yumuşak doku sarkomlarında FDG PET ile belirlenen ortalama ve maksimum SUV değerinin GLUT1 pozitif tümörlerde GLUT1 negatif tümörlere oranla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (41). Preoperatif FDG PET yapılmadığından, vaka serimizde immünohistokimyasal GLUT1 ekspresyon profili ve SUV değerlerini karşılaştırma imkanı bulamadık.

Sonuç olarak GLUT1 ekspresyonu, mezenşimal tümörler grubunda juvenil kapiller hemanjiyomlar ve perinöral tümörler için tanısıl bir belirleyici olmakla birlikte sinovyal sarkomlarda da görülebilecek bir bulgudur. Serimizdeki GLUT1 pozitif bifazik sinovyal sarkomlarda ekspresyonun epitelyal komponentte izlenmesi; i) tümörün epitelyal komponentini oluşturan hücrelerin taşıyıcı olarak kısmen GLUT1’i kullandıklarını, ii) iğsi hücreli komponentin diğer taşıyıcı izoformları kullanıp kullanmadığı sorusunu akla getirmektedir. GLUT1 ekspresyonunun sinovyal sarkomlarda yaygın bir bulgu olarak karşımıza çıkmaması, bu tümörler için literatürde bildirilen FDG PET yöntemi ile belirlenen SUV değerinin düşük olmasını dolaylı olarak destekler bir bulgudur.

KAYNAKLAR

1. **Isselbacher KJ:** Sugar and amino acid transport by cells in culture: differences between normal and malignant cells. *N Engl J Med* 1972, 286:929-933
2. **Pessin JE, Bell GI:** Mammalian facilitative glucose transporter family: structure and molecular regulation. *Annu Rev Physiol* 1992, 54:911-930
3. **Gould GW, Holman GD:** The glucose transporter family: structure, function and tissue-specific expression. *Biochem J* 1993, 295:329-341
4. **Pardridge WM, Boado RJ, Farrell CR:** Brain-type glucose transporter (GLUT1) is selectively localized to the blood-brain barrier. Studies with quantitative western blotting and in situ hybridization. *J Biol Chem* 1990, 265:18035-18040
5. **Froehner SC, Davies A, Baldwin SA, Lienhard GE:** The blood-nerve barrier is rich in glucose transporter. *J Neurocytol* 1988, 17:173-178
6. **Fogt F, Capodiceci P, Loda M:** Assessment of perineurial invasion by GLUT-1 immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem* 1995, 3:194-197
7. **North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr:** GLUT 1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000, 31:11-22
8. **Hirose T, Tani T, Shimada T, Ishizawa K, Shimada S, Sano T:** Immunohistochemical demonstration of EMA/Glut1-positive perineurial cells and CD34-positive fibroblastic cells in peripheral nerve sheath tumors. *Mod Pathol* 2003, 16:293-298
9. **Smith ME, Awasthi R, O’Shaughnessy S, Fisher C:** Evaluation of perineurial differentiation in epithelioid sarcoma. *Histopathology* 2005, 47:575-581
10. **Ahrens WA, Ridenour RV 3rd, Caron BL, Miller DV, Folpe AL:** GLUT-1 expression in mesenchymal tumors: an immunohistochemical study of 247 soft tissue and bone neoplasms. *Hum Pathol* 2008, 39:1519-1526
11. **Endo M, Tateishi U, Seki K, Yamaguchi U, Nakatani F, Kawai A, Chuman H, Beppu Y:** Prognostic implications of glucose transporter protein-1 (Glut-1) overexpression in bone and soft-tissue sarcomas. *Jpn J Clin Oncol* 2007, 37:955-960
12. **Kim SJ, Lee HW, Kim DC, Rha SH, Hong SH, Jeong JS:** Significance of GLUT1 expression in adenocarcinoma and adenoma of the ampulla of Vater. *Pathol Int* 2008, 58: 233-238

13. **Lee WY, Huang SC, Hsu KF, Tzeng CC, Shen WL:** Roles for hypoxia-regulated genes during cervical carcinogenesis: somatic evolution during the hypoxia-glycolysis-acidosis sequence. *Gynecol Oncol* 2008, 108:377-384
14. **Greijer AE, Delis-van Diemen PM, Fijneman RJ, Giles RH, Voest EE, van Hinsbergh VW, Meijer GA:** Presence of HIF-1 and related genes in normal mucosa, adenomas and carcinomas of the colorectum. *Virchows Arch* 2008, 452:535-544
15. **Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F** (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, 2002, 194-204
16. **Mueckler M:** Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem* 1994, 219:713-725
17. **Clavo AC, Brown RS, Wahl RL:** Fluorodeoxyglucose uptake in human cancer cell lines is increased by hypoxia. *J Nucl Med* 1995, 36:1625-1632
18. **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, 56:1164-1167
19. **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 metastases. *Clin Cancer Res* 1996, 2:1151-1154
20. **Haber RS, Rathan A, Weiser KR, Pritsker A, Itzkowitz SH, Bodian C, Slater G, Weiss A, Burstein DE:** GLUT1 glucose transporter expression in colorectal carcinoma: a marker for poor prognosis. *Cancer* 1998, 83:34-40
21. **Fogt F, Wellmann A, Urbanski SJ, Noffsinger A, Poremba C, Zimmerman RL, Alsaigh N:** Glut-1 expression in dysplastic and regenerative lesions of the colon. *Int J Mol Med* 2001, 7:615-619
22. **Kalir T, Wang BY, Goldfischer M, Haber RS, Reder I, Demopoulos R, Cohen CJ, Burstein DE:** Immunohistochemical staining of GLUT1 in benign, borderline, and malignant ovarian epithelia. *Cancer* 2002, 94:1078-1082
23. **Wang BY, Kalir T, Sabo E, Sherman DE, Cohen C, Burstein DE:** Immunohistochemical staining of GLUT1 in benign, hyperplastic, and malignant endometrial epithelia. *Cancer* 2000, 88:2774-2781
24. **Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T, Watanabe K, Fukuda T, Nashimoto A, Honma K, Suzuki T:** Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma: association with tumor aggressiveness, metastasis, and patient survival. *Cancer* 2001, 92: 634-641
25. **Ito T, Noguchi Y, Satoh S, Hayachi 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, 11:437-443
26. **Lee JH, Kim YW, Chang SG:** Glucose transporter-1 expression in urothelial papilloma of the bladder. *Urol Int* 2005, 74:268-271
27. **Roh MS, Jeong JS, Kim YH, Kim MC, Hong SH:** Diagnostic utility of GLUT1 in the differential diagnosis of liver carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2004, 51:1315-1318
28. **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, 11:392-396
29. **Alo PL, Visca P, Botti C, Galati GM, Sebastiani V, Andreano T, Di Tondo U, Pizer ES:** Immunohistochemical expression of human erythrocyte glucose transporter and fatty acid synthase in infiltrating breast carcinomas and adjacent typical/atypical hyperplastic or normal breast tissue. *Am J Clin Pathol* 2001, 116:129-134
30. **Kim YW, Do IG, Park YK:** Expression of the GLUT1 glucose transporter, p63 and p53 in thyroid carcinomas. *Pathol Res Pract* 2006, 202:759-765
31. **Weiss SW, Goldblum JR,** (Eds): Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors, 5th ed. 2008, 1508-1509
32. **Brock CS, Meikle SR, Price P:** Does fluorine-18 fluorodeoxyglucose metabolic imaging of tumors benefit oncology? *Eur J Nucl Med* 1997, 24:691-705
33. **Garcia R, Kim EE, Wong FC, Korkmaz M, Wong WH, Yang DJ, Podoloff DA:** Comparison of fluorine-18-FDG PET and technetium-99m-MIBI SPECT in evaluation of musculoskeletal sarcomas. *J Nucl Med* 1996, 37:1476-1479
34. **Schulte M, Brecht-Krauss D, Werner M, Hartwig E, Sarkar MR, Keppler P, Kotzerke J, Guhlmann A, Delling G, Reske SN:** Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG PET. *J Nucl Med* 1999, 40:1637-1643
35. **Jones DN, McCowage GB, Sostman HD, Brizel DM, Layfield L, Charles HC, Dewhirst MW, Prescott DM, Friedman HS, Harrelson JM, Scully SP, Coleman RE:** Monitoring of neoadjuvant therapy response of soft-tissue and musculoskeletal sarcoma using fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1996, 37:1438-1444
36. **Watanabe H, Inoue T, Shinozaki T, Yanagawa T, Ahmed AR, Tomiyoshi K, Oriuchi N, Tokunaga M, Aoki J, Endo K, Takagishi K:** PET imaging of musculoskeletal tumors with fluorine-18 alpha-methyltyrosine: comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET. *Eur J Nucl Med* 2000, 27:1509-1517
37. **Kern KA, Brunetti A, Norton JA, Chang AE, Malawer M, Lack E, Finn RD, Rosenberg SA, Larson SM:** Metabolic imaging of human extremity musculoskeletal tumors by PET. *J Nucl Med* 1988, 29:181-186
38. **Griffeth LK, Dehdashti F, McGuire AH, McGuire DJ, Perry DJ, Moerlein SM, Siegel BA:** PET evaluation of soft-tissue masses with fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1992, 182:185-194
39. **Haberkorn U, Ziegler SI, Oberdorfer F, Trojan H, Haag D, Peschke P, Berger MR, Altmann A, Van Kaick G:** FDG uptake, tumor proliferation and expression of glycolysis associated genes in animal tumor models. *Nucl Med Biol* 1994, 21:827-834
40. **Yanagawa T, Watanabe H, Inoue T, Ahmed AR, Tomiyoshi K, Shinozaki T, Oriuchi N, Endo K, Takagishi K:** Carbon-11 choline positron emission tomography in musculoskeletal tumors: comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2003, 27:175-182
41. **Tateishi U, Yamaguchi U, Seki K, Terauchi T, Arai Y, Hasegawa T:** Glut-1 expression and enhanced glucose metabolism are associated with tumour grade in bone and soft tissue sarcomas: a prospective evaluation by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006, 33:683-691