

Conceptualizando IV: Comportamiento de la glucosa y la 18F-FDG en tumores malignos, con enfoque en el cáncer de pulmón.

Luis Felipe Colmener R ., María Bastianello, Flor María Quintero, Enrique Estrada

Grupo Conceptualizando (Argentina - Colombia - México - Venezuela).

1. Introducción

En los artículos anteriores de la serie "CONCEPTUALIZANDO", nuestro análisis estaba dirigido a describir los cambios fisiológicos y metabólicos de las células normales frente a la glucosa. Este artículo pretende analizar los diferentes comportamientos que presentan las células neoplásicas malignas frente a la glucosa, la 18F-FDG y los diferentes marcadores tumorales, estando enfocado especialmente en el cáncer de pulmón.

Hoy en día, el PET/CT está aportando información precisa en las diferentes etapas de la enfermedad oncológica:

- Estadificación inicial.
- Evaluación durante el tratamiento y post tratamiento.
- Evaluación del seguimiento de la enfermedad (re-estadificación).
- Planificación de la radioterapia.

Estamos convencidos de que el PET-FDG no es más que una tecnología que permite la localización de un grupo celular posible de evaluación cuantitativa mediante el cálculo del SUV, aportando información sobre perfiles de expresión génica basada en microarrays, la proteómica y datos que pueden facilitar la toma de decisiones clínicas, gestión y predicción de los resultados en pacientes individuales¹.

Para poder incorporar estos conceptos, es necesario comprender la correlación entre la base biológica molecular y

las observaciones clínicas fenotípicas de los tumores que acumulan 18F-FDG. Así, estas imágenes no invasivas y la caracterización de los tumores que ellas conllevan mejorarán nuestra comprensión de los diferentes comportamientos que presentan las denominadas células cancerosas.

2. El ambiente tumoral

Desde hace tiempo se sabe que la mayoría de los tumores son hipermetabólicos, presentando especialmente aumento del metabolismo de la glucosa (efecto Warburg). Sabemos que los niveles elevados de utilización de glucosa en el metabolismo del cáncer es multifactorial y más complejo de lo que puede parecer a primera vista².

Varios factores determinan el comportamiento metabólico tumoral:

- Biológicos: (tipo y diferenciación histológica).
- Bioquímicos y moleculares: (vía metabólica de glucosa, hipoxia).
- No relacionados al tumor: (inflamación)^{3,4}.

La relación entre el crecimiento del tumor y el metabolismo de la glucosa puede ser explicado en términos de adaptación a la hipoxia, a través de la regulación positiva de los transportadores de glucosa (GLUT), y la translocación y aumento de la actividad enzimática de las hexoquinasas^{5,6}.

Se ha propuesto que el aumento de la producción de ácido extracelular puede ser la base fundamental para la promoción de la supervivencia y la proliferación del tumor en el contexto de las seis características básicas del cáncer:

- Autosuficiencia en las señales de crecimiento.
- Falta de sensibilidad a las señales de anti-crecimiento.
- Evasión de la apoptosis.
- Potencial de replicación ilimitado.
- Angiogénesis sostenida.
- Invasión de tejidos y metástasis⁷.

En el artículo anterior nos referíamos a estas características como cambios genéticos específicos de las células malignas. Se han sugerido dos características adicionales que incluyen: la evasión de los tumores del sistema inmune y el aumento del metabolismo de la glucosa⁸. Todo esto, basado en la forma en que las células neoplásicas manejan una glicólisis que consideramos relativamente ineficiente. Dos moléculas de ATP (adenosina trifosfato) producto de la glucosa en la glicólisis (metabolismo anaeróbico), en lugar de 30 moléculas de ATP producidas por la oxidación completa (metabolismo aeróbico), lleva a la producción de un microambiente ácido tóxico^{5,6}.

La toxicidad del microambiente de los tumores determina la muerte de las células normales, mientras que las células tumorales sobreviven y se dedican a evadir la apoptosis y a mantener el pH intracelular normal, que permite su crecimiento local. Hoy en día, todavía no está claro si estas razones determinan los cambios de la glicólisis ineficiente por las células tumorales⁹.

3. Las GLUT

Estas son glicoproteínas presentes en las membranas de las células del organismo que favorecen el paso de glucosa por transporte pasivo, sin consumo de energía, siguiendo un gradiente de concentración.

La glucosa ingresa a las células eucarióticas a través de 2 tipos diferentes de proteínas de membrana asociados, los transportadores de Na +/- junto a los transportadores de glucosa (SGLT) y los facilitadores de los transportadores de glucosa (GLUT). Tres miembros de la familia SGLT funcionan como transportadores de azúcar (SGLT1 y SGLT2) o sensores (SGLT3). En los humanos, la familia GLUT consta de 14 miembros, de los cuales 11 han demostrado catalizar el transporte del azúcar, la cual puede ser afectada por los controles hormonales y ambientales. El aumento de las proteínas GLUT es común en la mayoría de los cánceres y se asocia negativamente con el pronóstico del paciente^{10,11}. Este aumento permite el transporte de grandes cantidades de glucosa a través de la membrana celular por gradientes de concentración¹². El aumento del metabolismo de la glucosa en los tumores se asocia con la sobre-expresión de los GLUTs, principalmente GLUT1 o GLUT3, proteínas sensibles a la hipoxia¹³.

4. Hexoquinasas

Las hexoquinasas son un grupo de enzimas del tipo quinasa, de baja especificidad. Se encuentran asociadas mayormente al metabolismo celular, y específicamente a la glicólisis, donde esta enzima fosforila a una molécula de glucosa a partir de ATP, con lo cual se inicia la vía principal del metabolismo de los azúcares. El aumento de actividad de la enzima hexoquinasa (principalmente de la hexoquinasa tipo II [HK-II] de los 4 tipos de tejidos de los mamíferos), también ha

sido implicada en muchos tipos de cáncer^{14,15}. Esta interviene como un precursor biosintético para apoyar la proliferación celular y la producción de ácido láctico, el cual genera un ambiente favorable para las células del cáncer y desfavorable para las células normales. Debido a su localización mitocondrial, la HK- II también suprime la muerte de las células cancerosas, lo que aumenta su posibilidad de metástasis y, en definitiva, la muerte del huésped humano¹⁴.

La baja actividad de la enzima glucosa-6-fosfatasa en las células neoplásicas (exceptuando algunos tipos de cáncer como el carcinoma hepatocelular bien diferenciado) conduce a la acumulación de FDG-6-fosfato en los tumores¹⁶.

5. 18F-FDG

La 18-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) es un análogo de la glucosa. Esta, para ser incorporada al espacio intracelular, requiere de un aumento de la glicólisis la cual activa procesos mediados por los transportadores de membrana (Glut). Al estar la 18F-FDG dentro del espacio intracelular, es fosforilada a FDG-6-fosfato por la hexoquinasa. La FDG-6-fosfato puede a su vez desfosforilarse por la glucosa-6-fosfatasa, que actúa más lentamente en las células tumorales por su escasa o incluso nula actividad.

La captación de 18F-FDG no es específica para el cáncer, ya que se puede acumular también en los procesos inflamatorios y otras lesiones benignas. Sin embargo, se ha demostrado que el perfil temporal de la captación de 18F-FDG en el tumor maligno puede ser diferente del de las lesiones benignas y los procesos inflamatorios, con acumulación progresiva que se manifiesta en las imágenes tardías. Adicionalmente, el aumento de captación de la FDG puede estar en relación a la hipoxia en la masa tumoral, la

cual activa el mecanismo glicolítico anaeróbico.

Esta diferencia del perfil temporal se debe probablemente a los diferentes niveles y al alcance de las expresiones GLUT y hexoquinasas en el tejido normal, las lesiones inflamatorias y el cáncer. Por tal motivo se ha propuesto adquisición de imágenes en dos o más momentos post-administración del trazador para tomar ventaja de esta observación, con algunos resultados alentadores que permiten distinguir entre los niveles de acumulación de 18F-FDG en el cáncer y las enfermedades benignas^{17,18}.

6. Valor Estándar de Captación (SUV)

El SUV (siglas en inglés de Standard Uptake Value), es el índice semicuantitativo de captación del trazador en una determinada lesión, medido como cantidad del mismo presente en una lesión, que se expresa en uCi/mL normalizado al peso del paciente en Kg y a la dosis administrada de 18F-FDG en mCi. Este parámetro cuantitativo puede compararse entre controles sucesivos, proporcionando un método objetivo de evaluación más allá de la apreciación visual. En general, en caso de duda diagnóstica se acepta que un índice SUV mayor de 2,5 en una lesión orienta con mayor probabilidad a que la misma sea de origen neoplásico¹⁹.

7. Cáncer de Pulmón

a) Papel de los GLUT en el tumor primario.

Está demostrado que los tumores primarios de pulmón presentan mayor expresión del Gen GLUT1, superior al tejido normal del pulmón. Curiosamente, aunque la sobre-expresión de GLUT1 puede ser similar entre los tumores pulmonares primarios y metastásicos, el

GLUT3, GLUT5 y los niveles de expresión génica son significativamente mayores en las metástasis hepáticas del cáncer de pulmón que el tumor primario, lo que sugiere que los transportadores de energía en las lesiones metastásicas de pulmón pueden ser diferentes de las del primario²⁰.

b) Papel de los GLUT y 18F-FDG en adenopatías y metástasis a distancia.

Nguyen et al.²¹ correlacionaron la expresión de GLUT1 y la captación de 18F-FDG en los tumores primarios y en los ganglios linfáticos metastásicos loco-regionales en tumores no microcíticos de pulmón (NSCLC), encontrando correlación significativa entre los ganglios linfáticos malignos y los tumores primarios con respecto a SUV máximo ($r = 0,65$), porcentaje de la expresión de GLUT1 ($r = 0,83$), y la intensidad de tinción ($r =$

0,83). Los autores concluyen que la alta correlación entre el tumor primario y los ganglios metastásicos puede ser útil para mejorar la estadificación ganglionar mediastinal.

Recientemente se observó una alta correlación entre las lesiones primarias de pulmón y las metástasis utilizando imágenes de dos tiempos (60 y 180 min) con cálculo de SUV²². Los resultados demostraron que el SUV de las lesiones metastásicas fue aproximadamente 0,5 a 2 veces mayor en las imágenes tardías con relación a los tumores primarios. La exactitud del PET con 18F-FDG PET mejora cuando el SUV es utilizado para la detección de ganglios linfáticos y metástasis a distancia, debido principalmente al aumento significativo en la especificidad²².

La figura 1 ilustra un caso de cáncer pulmonar estudiado con PET/CT antes y después del tratamiento.



Figura 1. Paciente de sexo femenino, de 69 años, tabaquista de 10 cigarrillos diarios. En un examen de control preventivo se detecta masa para-hiliar en lóbulo superior de pulmón derecho. El PET/CT muestra masa hipermetabólica con ganglios homolaterales. Anatomía patológica: adenocarcinoma de pulmón. Realiza 3 ciclos de quimioterapia y un nuevo PET/CT muestra disminución de la masa primaria con crecimiento de la masa satélite y ganglio contralateral. Al revisar la biopsia, se detecta carcinoma escamoso posiblemente coexistiendo con adenocarcinoma. Este caso muestra la importancia de la valoración del comportamiento de la enfermedad actual y nos hace reflexionar sobre la importancia de complementar la evaluación con marcadores biomoleculares para garantizar el pronóstico de la enfermedad (imagen cortesía Dra. María Bastianello, CEMIC, Argentina).

c) Papel de las hexoquinasas.

Un grupo de investigadores holandeses²³ examinaron la correlación entre la acumulación de 18F-FDG en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) con la histología, la expresión de GLUT y la hexoquinasa. La captación de FDG fue significativamente mayor en los carcinomas de células escamosas (media SUV = 13,4 +/- 4,9) en comparación con los adenocarcinomas (7,1 +/- 3,3, p = 0,007), o carcinomas de células grandes (5,9 +/- 1,9, p = 0,02). El grado de acumulación de FDG parecía depender sobre todo de la concentración de GLUT-1 y GLUT-3, así como del grado de diferenciación de las células tumorales.

Se concluye que los tumores poco diferenciados muestran una mayor expresión de GLUT1 y acumulación de 18F-FDG respecto a los tumores moderadamente diferenciados. Esto apoya la hipótesis de que la diferenciación de las células tumorales en combinación con una sobre-expresión de GLUT-1 y GLUT-3, puede determinar el grado de acumulación de FDG ya que los carcinomas de células escamosas concentran más FDG que los adenocarcinomas y que los carcinomas de células grandes. Hallazgos similares han sido reportados en otros estudios^{24,25}. Sin embargo, existen trabajos que no confirman lo anteriormente expuesto y sugieren que el motivo no solamente responde al grado de diferenciación del tumor sino también a la población en estudio y a la heterogeneidad de la distribución intratumoral de la 18F-FDG²⁶⁻²⁸.

d) Papel de la hipoxia tumoral.

Desde 1930, la hipoxia (concentración de oxígeno ≤ 1000 ppm), ha sido reconocida como un importante determinante en la fisiología de los tumores sólidos. El desarrollo de hipoxia en los tejidos malignos ha sido asociado con resul-

tados desfavorables y está bien establecido que la hipoxia es un factor determinante en la respuesta del tumor a los tratamientos convencionales. La hipoxia puede resultar en un aumento de la agresividad del tumor, falla en los mecanismos de control local y activación de los factores de transcripción, los cuales soportan la sobrevivencia celular tumoral y la migración.

El potencial metastásico de los tumores sólidos está fuertemente asociado con el nivel de hipoxia. Adicionalmente, la hipoxia está vinculada con el grado de agresividad tumoral, manifestado por mayor tasa de recurrencias, de metástasis y la aparición de resistencia a la quimioterapia. Por tanto, estudios funcionales que demuestren la presencia de hipoxia podrían resultar en una significativa mejoría en el cuidado de los pacientes con cáncer²⁹.

Estudios previos han demostrado asociaciones entre genes inducidos por hipoxia, GLUTs, y los factores angiogénicos³⁰. Se observó una relación estadísticamente significativa entre el porcentaje de los compuestos derivados del tumor necrótico, el nivel de las isoformas inmunorreactivas de hexoquinasa y la diferenciación de las células tumorales. Se concluye que la expresión de la proteína hexoquinasa (principalmente la HK-II) cerca de las zonas hipovasculares del tumor en correlación con la expresión del factor inducible por hipoxia-1 (HIF-1) constituye una respuesta a la hipoxia crónica³¹.

e) Papel del VEGF, ARN mensajero, Ki 67 y HIF-1 en la hipoxia.

Teniendo en cuenta que el oxígeno debe ser distribuido por la sangre a todas las células de un organismo, es necesario que las células estén localizadas entre 100 a 200 μm de un vaso sanguíneo para poder sobrevivir. Por lo tanto, si las células tumorales necesitan evitar la

inanciación, deben promover el proceso normal de la angiogénesis para garantizar su propio suministro sanguíneo mediante el desarrollo de nuevos vasos y satisfacer la demanda de oxígeno. Esta activación de la angiogénesis conduce a neovascularización del tumor, dando como resultado un crecimiento rápido del mismo.

La angiogénesis no participa en la carcinogénesis, pero sí promueve la progresión tumoral y es un elemento esencial para la formación de metástasis al proveer un sitio de entrada a la circulación general. Por tanto, el bloqueo de la angiogénesis es una estrategia clave para controlar el crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis. Los agentes farmacológicos desarrollados para esta estrategia deben dirigirse a controlar los sistemas de activación/inactivación que involucra a los VEGFs (Vascular Endothelial Growth Factors o Factores de Crecimiento Endotelial Vascular), que son los factores estimulantes de la angiogénesis, y sus receptores en las células (VEGFRs).

El VEGF y sus receptores juegan un papel fundamental en distintas condiciones como el crecimiento del cáncer y el desarrollo de metástasis, por lo que su inactivación resulta conveniente dentro de las estrategias antitumorales dirigidas a limitar la angiogénesis. En este sentido, las opciones terapéuticas incluyen los anticuerpos contra el VEGF o los inhibidores del VEGF, anticuerpos contra los VEGFRs, angiostáticos, modificadores de la respuesta biológica (interferón alfa) y los péptidos anti-adhesivos, entre otros³².

Pedersen et al³³ correlacionaron la acumulación de 18F-FDG, GLUT y VEGFs en dos líneas de cáncer de pulmón humano a células pequeñas (SCLC), siguiendo el comportamiento de las líneas celulares durante períodos de hipoxia prolongados. La alta acumulación de

18F-FDG en los tumores se asoció con mayores niveles de GLUT1; la hipoxia resultó significativa en el aumento de los GLUT1, VEGFs y ARN mensajero, pero no en el HIF-1 en estas líneas celulares de SCLC

Cherk et al³⁴ estudiaron la presencia de hipoxia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), correlacionando la captación de 18F-FDG con los marcadores de hipoxia y angiogénesis representados, respectivamente, por la captación tisular de 18F-fluoromisonidazol (18F-FMISO) y la densidad de microvasos en la pieza quirúrgica. Este trabajo concluye que la interrelación entre estos factores es baja, o sea que la captación de FDG no es proporcional a la de FMISO ni a la angiogénesis en este tipo de tumores.

Curiosamente, otro estudio³⁵ ha sugerido que el SUV máximo tumoral (captación de FDG) es más valioso que GLUT1 o expresión de Ki-67, en términos de predecir el pronóstico en pacientes con NSCLC. La proteína Ki-67 es un marcador de proliferación celular y su presencia o aumento ha sido vinculada a un peor pronóstico de la enfermedad neoplásica en diferentes tumores. Sin embargo, un grupo de investigadores de Holanda observó que a mayor actividad metabólica de los tumores NSCLC, mayor es la proporción de éstos que expresan HIF-1 y GLUT1, sin una correlación significativa con el índice de proliferación Ki-67³⁶. Por lo tanto, este estudio concluye que la hipoxia está asociada con GLUT1 tumoral mediada por una mayor acumulación de 18F-FDG en el NSCLC. La hipoxia induce el crecimiento del tumor y la acumulación de FDG, mientras que por el contrario, se ha observado disminución de los niveles de captación con la mejora de la oxigenación tumoral^{37,38}.

f) Papel de la Glicoproteína P.

Un factor adicional modulador de la acumulación de 18F-FDG, puede estar relacionado con la glicoproteína P (Pgp) la cual se encuentra sobre-expresada en los tumores, aunque el mecanismo exacto subyacente y su relación con el metabolismo de la glucosa no está claro³⁹. Se ha observado que la menor acumulación 18F-FDG en cáncer de pulmón bronquilo-alveolar se asoció con una sobre-expresión de Pgp como un marcador en vivo de la resistencia a múltiples fármacos antitumorales⁴⁰.

g) Papel de los Genes Supresores de Tumores.

Un grupo de investigadores japoneses⁴¹ estudió la relación entre la acumulación de 18F-FDG y las alteraciones en los genes supresores de tumores (Rb, p16, p27, p53) en especímenes quirúrgicos que se obtuvieron de 28 pacientes con cáncer primario de pulmón (adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma de células grandes). La media del SUV en los tumores con alteración del gen supresor fue significativamente mayor que en aquellos tumores sin alteraciones en ninguno de los genes supresores tumorales (6,83 vs 1,95 respectivamente, $p < 0,0001$). El estudio concluyó que la presencia de cualquier anomalía del gen supresor tumoral, se asocia con un aumento esperado de la acumulación de 18F-FDG en el cáncer de pulmón.

El nivel de captación de 18F-FDG en el cáncer de pulmón es modulada por factores histológicos y moleculares. La mayor acumulación de 18F-FDG se observa, en general, en el carcinoma de células escamosas respecto al adenocarcinoma y al carcinoma pobremente diferenciado. Estas observaciones fenotípicas se deben generalmente a la sobreexpresión de GLUT1 y, en cierta medida, al

GLUT3 y la sobreexpresión GLUT5 en los tumores metastásicos de pulmón. A su vez, el aumento de la acumulación de GLUT1 en los tumores de pulmón es modulada por factores inducidos por la hipoxia (HIF-1 y HK-II), alteraciones en los genes supresores de tumores, y la actividad de la Pgp.

h) Marcadores tumorales.

El Cyfra 21.1 es un antígeno tumoral identificado como un componente de la citoqueratina 19; Se consideran normales los valores inferiores a 3,3 ng/ml. Los falsos positivos de este marcador tumoral se detectan principalmente en enfermedades hepáticas (hepatitis, cirrosis), insuficiencia renal y en procesos pulmonares, sobre todo infecciosos. El Cyfra 21.1, al igual que el CEA, puede considerarse un marcador tumoral de amplio espectro, con niveles elevados en la mayoría de los carcinomas epiteliales. Sin embargo, su principal aplicación es en el cáncer de pulmón debido a que el marcador tumoral es más sensible, predominando en los carcinomas de células no pequeñas aunque sin relación alguna con los distintos subtipos histológicos.

Kanski, Colmener et al⁴² estudiaron la sensibilidad y especificidad diagnóstica del marcador tumoral Cyfra 21.1 en pacientes con cáncer pulmonar evaluados con PET-CT. El estudio se realizó con 77 pacientes; 26 controles sanos con 18F-FDG PET/CT negativo, 15 pacientes con nódulos solitarios pulmonares diagnosticados por medio de PET/CT y 36 pacientes con cáncer pulmonar con 18F-FDG PET/CT positivo confirmados por medio de biopsia pulmonar. Se consideró normal un valor de Cyfra 21.1 por debajo de 3,2 $\mu\text{gr/L}$. En los controles sanos se obtuvieron valores de Cyfra 21.1 en un rango de 0,52-2,75 $\mu\text{gr/L}$ y una media de 1,55 $\mu\text{gr/L}$, en los pacientes con nódulos solitarios un rango de 0,88-3,12 $\mu\text{gr/L}$ y

una media de 1,60 $\mu\text{gr/L}$ y en los pacientes con cáncer pulmonar un rango de 1,16-27,08 $\mu\text{gr/L}$ y una media 7,83 $\mu\text{gr/L}$. La sensibilidad de Cyfra 21.1 para cáncer pulmonar fue de 78% y la especificidad de 100%. Los autores concluyen que la presencia de niveles séricos elevados de Cyfra 21.1, puede ser utilizada en los pacientes con cáncer pulmonar bajo tratamiento, como indicador de respuesta favorable o persistencia de enfermedad⁴².

Conclusiones

Se han podido determinar por medio del SUV, los diferentes comportamientos metabólicos de agresividad que presenta el 18F-FDG en los distintos tipos de cáncer de pulmón (células pequeñas y no pequeñas). Parece claro que el PET no solamente sirve como estudio imagenológico de estadificación inicial, seguimiento y pronóstico, sino que podría tener un valor aún a determinar en la prevención.

Es importante continuar las correlaciones con los diferentes métodos, como por ejemplo factores genéticos, para definir mejor el papel de la imagen 18F-FDG-PET/CT. Estamos convencidos que este procedimiento imagenológico, junto con los diferentes marcadores tumorales, permitirá conocer mejor el comportamiento del cáncer para así ser más efectivos en los tratamientos de que hoy disponemos.

Referencias

1. Strauss LG, Pan L, Koczan D et al. Fusion of positron emission tomography (PET) and gene array data: a new approach for the correlative analysis of molecular, biological and clinical data. *IEEE Trans Med Imaging* 2007;26:804-12.

2. Miles KA, Williams RE. Warburg revisited: imaging tumor blood flow and metabolism. *Cancer Imaging* 2008;8:81-6.
3. Mochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y et al. FDG uptake and glucose transporter subtype expression in experimental tumor and inflammation models. *J Nucl Med* 2001;42:1551-5.
4. Haberkorn U, Ziegler SI, Oberdorfer F et al. FDG uptake, tumor proliferation and expression of glycolysis associated genes in animal tumor models. *Nucl Med Biol* 1994;21:827-34.
5. Gillies RJ, Robey I, Gatenby RA. Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. *J Nucl Med* 2008;49(6 suppl):24S-42S.
6. Plathow C, Weber WA. Tumor cell metabolism imaging. *J Nucl Med* 2008;49(6 suppl):43S-63S.
7. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
8. Gambhir SS. Molecular imaging of cancer: from molecules to humans: introduction. *J Nucl Med* 2008;49(suppl 2):1S-4S.
9. Gatenby RA, Gillies RJ. A microenvironmental model of carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2008;8:56-61.
10. Medina RA, Owen GI. Glucose transporters: expression, regulation and cancer. *Biol Res* 2002;35:9-26.
11. Smith TA. Facilitative glucose transporter expression in human cancer tissue. *Br J Biomed Sci* 1999;56:285-92.

12. Macheda ML, Rogers S, Bets JD. Molecular and cellular regulation of glucose transport (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol* 2005;202:654-62.
13. Younes M, Lechago LV, Somoano JR et al. Immunohistochemical detection of glut3 in human tumors and normal tissues. *Anticancer Res* 1997;17(4A):2747-50.
14. Mathupala SP, Ko YH, Pederson PL. Hexokinase II: cancer's double-edged sword acting as both facilitator and gatekeeper of malignancy when bound to mitochondria. *Oncogene* 2006;25:4777-86.
15. Smith TA. Mammalian hexokinases and their abnormal expression in cancer. *Br J Biomed Sci* 2000;57:170-8.
16. Caracó C, Aloj L, Yuan Chen L et al. Cellular release of [18F]2-fluoro-2-deoxyglucose as a function of the glucose-6-phosphatase enzyme system. *J Biol Chem* 2000;275:18489-94.
17. Jadvar H, Bading JR, Yu X et al. Dynamic FDG PET kinetic analysis of inflammation and cancer: preliminary results. Paper presented at: Annual Meeting of the Academy of Molecular Imaging; October 24-28, 2001; Orlando, Florida.
18. Basu S, Kung J, Houseni M et al. Temporal profile of fluorodeoxyglucose uptake in malignant lesions and normal organs over extended time periods in patients with lung carcinoma: implications for its utilization in assessing malignant lesions. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;53:9-16.
19. Keyes Jr JV. SUV: Standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 1995;36: 1836-9.
20. Kurata T, Oguri T, Isobe T et al. Differential expression of facilitative glucose transporter (GLUT) genes in primary lung cancers and their liver metastases. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:1238-43.
21. Nguyen XC, So Y, Chung JH et al. High correlations between primary tumors and locoregional metabolic lymph nodes in non-small cell lung cancer with respect to glucose transporter type 1-mediated 2-deoxy-2-F18-fluoro-D-glucose uptake. *Eur J Cancer* 2008;44:692-8.
22. Uesaka D, Demura Y, Ishizaki T et al. Evaluation of dual-time-point 18F-FDG PET for staging in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 2008;49:1606-12.
23. de Geus-Oei LF, van Krieken JH, Aliredjo RP et al. Biological correlates of FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007;55:79-87.
24. Higashi K, Ueda Y, Sakurai A, Wang XM, Xu L, Murakami M, Seki H, Oguchi M, Taki S, Nambu Y, Tonami H, Correlation of GLUT-1 glucose transporter expression with [18F]FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:1778-85.
25. Mamede M, Higashi T, Kitaichi M et al. [18F]FDG uptake and PCNA, glut-1, and Hexokinase-II expression in cancers and inflammatory lesions of the lung. *Neoplasia* 2005;7:369-79.
26. Songji Zhao, Yuji Kuge, Takafumi Mochizuki et al. Biologic correlates of intratumoral heterogeneity in 18F-FDG distribution with regional expression of glucose transporters and hexokinase II in experimental tumor. *J Nucl Med* 2005;46:675-82.

27. Brown RS, Leung JY, Kison PV et al. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 1999;40:556-65.
28. Yoshioka T, Takahashi H, Oikawa H et al. Accumulation of 2-deoxy-2[18F]fluoro-D-glucose in human cancers heterotransplanted in nude mice: comparison between histology and glycolytic status. *J Nucl Med* 1994;35:97-103.
29. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl1):122S-50S.
30. Airley RE, Mobasher A. Hypoxic regulation of glucose transport, metabolism and angiogenesis in cancer: novel pathways and targets for anticancer chemotherapeutics. *Chemotherapy* 2007;53:233-56.
31. Yasuda S, Arai S, Mori A et al. Hexokinase II and VEGF expression in liver tumors: correlation with hypoxia-inducible factor 1 alpha and its significance. *J Hepatol* 2004;40:117-23.
32. Martínez J, Herrera L. Angiogenesis: VEGF/VEGFRs como blancos terapéuticos en el tratamiento contra el cáncer. *Cancerología* 2006;1:83-96.
33. Pedersen MW, Holm S, Lund EL et al. Coregulation of glucose uptake and vascular endothelial growth factor (VEGF) in two small-cell lung cancer (SCLC) sublines in vivo and in vitro. *Neoplasia* 2001;3:80-87.
34. Cherk MH, Foo SS, Poon AM et al. Lack of correlation of hypoxic cell fraction and angiogenesis with glucose metabolic rate in non-small cell lung cancer assessed by 18F-fluoromisonidazole and 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2006;47:1921-6.
35. Nguyen XC, Lee WW, Chung JH et al. FDG uptake, glucose transporter type 1, Ki-67 expressions in non-small cell lung cancer: correlations and prognostic values. *Eur J Radiol* 2007;62:214-19.
36. van Baardwijk A, Dooms C, van Suylen RJ et al. The maximum uptake of 18F-deoxyglucose on positron emission tomography scan correlates with survival, hypoxia inducible factor-1 and GLUT-1 in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2007;43:1392-8.
37. Clavo AC, Brown RS, Wahl RL. Fluorodeoxyglucose uptake in human cancer cell lines is increased by hypoxia. *J Nucl Med* 1995;36:1625-32.
38. Chan LW, Hapdey S, English S et al. The influence of tumor oxygenation on 18F-FDG (fluorodeoxyglucose) uptake: a mouse study using positron emission tomography (PET). *Radiat Oncol* 2006;1:3.
39. Mórián T, Szabó G, Goda K et al. In vivo and in vitro multitracer analyses of P-glycoprotein expression-related multidrug resistance. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1147-54.
40. Higashi K, Ueda Y, Ikeda R et al. P-glycoprotein expression is associated with FDG uptake and cell differentiation in patients with untreated lung cancer. *Nucl Med Commun* 2004;25:19-27.
41. Sasaki M, Sugio K, Kuwabara Y et al. Alterations of tumor suppressor genes

(Rb, p16, p27 and p53) and an increased FDG uptake in lung cancer. *Ann Nucl Med* 2003;17:189-96.

42.Kanski A, Colmener LF, Parada N et al. Niveles de Cyfra 21.1 en pacientes

con nódulo pulmonar solitario y cáncer pulmonar evaluados mediante PET-CT. *Alasbimn Journal* 8(31): January 2006.