

Expresión de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en los carcinomas epidermoides orales

AUTORES

Isabel Fernández Ángel (1), Alberto Rodríguez Archilla (2), Miguel Ángel González Moles (3), Isabel Ruiz Ávila (4).

- (1) Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Doctor en Medicina y Cirugía. Hospital Clínico Universitario «San Cecilio» de Granada. España.
- (2) Profesor Asociado de Medicina Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Granada.
- (3) Profesor Titular de Medicina Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Granada.
- (4) Especialista en Anatomía Patológica. Hospital General de Jaén. España.

Fernández Ángel I, Rodríguez Archilla A, González Moles MA, Ruiz Ávila I. Expresión de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en los carcinomas epidermoides orales. *Medicina Oral* 2000; 5: 14-24.
© Medicina Oral. B-96689336.
ISSN 1137-2834

RESUMEN

Objetivo: Este trabajo pretende analizar la expresión de la ICAM-1 en los carcinomas epidermoides orales, evaluar su posible utilidad como marcador del pronóstico tumoral, y compararla con parámetros pronósticos clínicos e histopatológicos relacionados con el cáncer oral. **Material:** Se estudiaron un total de 83 muestras tisulares de carcinomas epidermoides orales. **Métodos:** En cada tumor se realizó un análisis de parámetros clínicos (localización del tumor, aspecto clínico, tamaño, metástasis ganglionares, metástasis a distancia y estadio clínico) e histopatológicos (grado de diferenciación, producción de queratina, pleomorfismo nuclear, número de mitosis, infiltrado inflamatorio, patrón de infiltración tumoral). La ICAM-1 se detectó mediante la técnica de peroxidasa-antiperoxidasa. **Resultados:** En nuestro estudio, 53 tumores (63,9 %) no expresaron la ICAM-1, 9 (10,8 %) mostraron una expresión leve, 8 (9,6 %) la mostraron moderada, y en 13 tumores (15,7 %) se encontró una expresión extensa. Tras el análisis estadístico sólo se encontró asociación estadística entre la expresión de ICAM-1 y el patrón de infiltración tumoral, existiendo un mayor porcentaje de expresión en las células de tumores con patrón de infiltración sólido ($p < 0,05$). El 80 % de los tumores poco diferenciados no expresan la ICAM-1, y en las neoplasias en estadio IV la expresión de ICAM-1

Recibido: 28/1/98. Modificado: 11/2/98. Aceptado: 16/9/98.

Expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in oral squamous cell carcinoma

AUTHORS

Isabel Fernández-Ángel (1), Alberto Rodríguez-Archilla (2), Miguel Ángel González-Moles (3), Isabel Ruiz-Ávila (4).

- (1) Resident Physician in Family and Community Medicine. San Cecilio University Clinic Hospital, Granada. Spain.
- (2) Associate Professor of Oral Medicine. University of Granada Dental School.
- (3) Assistant Professor of Oral Medicine. University of Granada Dental School.
- (4) Pathologist. Jaén General Hospital. Spain.

Fernández-Ángel I, Rodríguez-Archilla A, González-Moles MA, Ruiz-Ávila I. Expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in oral squamous cell carcinoma. *A. Medicina Oral* 2000; 5: 14-24.
© Medicina Oral. B-96689336.
ISSN 1137-2834

SUMMARY

Objective: An analysis is made of the expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in oral squamous cell carcinoma, with an assessment of its possible utility as a prognostic marker in correlation to different clinical and histopathological prognostic indicators in oral cancer. **Materials:** A total of 83 oral squamous cell carcinoma samples were studied. **Method:** Each sample was analyzed in terms of both clinical (tumor location, clinical appearance, size, lymph node metastases, distant metastases and clinical stage) and histopathological parameters (differentiation, keratin production, nuclear pleomorphism, number of mitoses, inflammatory infiltrate, and tumor infiltration pattern). ICAM-1 was assayed by the peroxidase-antiperoxidase technique. **Results:** Fifty-three tumors (63.9%) failed to express ICAM-1, while expression was slight in 9 samples (10.8%), moderate in 8 (9.6%) and intense in 13 (15.7%). Statistical analysis only revealed a significant association between ICAM-1 expression and the tumor infiltration pattern -percentage expression being greater in tumors exhibiting a solid infiltration pattern ($p < 0.05$). Eighty percent of the poorly differentiated tumors did not express ICAM-1, and expression proved equally negative in 76.9% of the stage IV cancers. ICAM-1 expression showed no relation to patient survival. **Conclusion:** More extensive rese-

Received: 28/1/98. Modified: 11/2/98. Accepted: 16/9/98.

fue negativa en el 76,9 % de los casos. Tras el estudio de la supervivencia se observó que la expresión de la ICAM-1 no afectaba a la misma. **Conclusión:** Son necesarios futuros y amplios trabajos que profundicen en el estudio de los sofisticados y complejos mecanismos de escape de la célula neoplásica, y de defensa antitumoral del huésped.

Palabras clave: Cáncer oral, carcinoma epidermoide, molécula de adhesión intercelular-1, pronóstico.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la respuesta inmunitaria requiere que las células inmunitarias mantengan contactos con otras células y/o con la matriz extracelular, efectuados a través de la atracción ejercida por sus respectivas moléculas de adhesión (1). Estas moléculas participan de manera fundamental en el reconocimiento y la adhesión de la célula inmunitaria a la célula neoplásica, lo que constituye una etapa crucial en el desarrollo de la respuesta antitumoral (2, 3).

Las moléculas expresadas por las células inmunitarias actúan como receptores de otras, denominadas ligandos, presentes en diferentes tipos celulares, e intervienen en procesos de comunicación entre distintos elementos del sistema inmunológico, necesarios para el desarrollo y la amplificación de la respuesta. Entre ellos se encuentran la interacción entre el linfocito T y las células presentadoras de antígenos, la relación entre los linfocitos T y B, la activación de la migración de los linfocitos T y las células inflamatorias a los tejidos, y la unión de las células citotóxicas a las células diana (4).

La molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, CD54) es una glicoproteína con un Pm de entre 80 y 115 KDa, formada por 5 dominios extracelulares en los que se ubican las zonas de unión a sus ligandos, y por 2 dominios localizados en el espesor de la membrana y el interior del citoplasma, respectivamente (5) (Figura 1). Sus dos principales ligandos son el antígeno asociado a la función linfocitaria 1 (LFA-1, CD11a) y la integrina Mac-1. La unión de la ICAM-1 a sus ligandos permite a los leucocitos interactuar y comunicarse con otras células, y así desarrollar y amplificar la respuesta inmunitaria (6).

Diversos trabajos refieren el papel de la expresión de ICAM-1 en los procesos tumorales. La expresión de esta molécula facilita que la célula tumoral sea susceptible a la lisis por parte de las células citotóxicas del sistema inmunitario, fundamentalmente los linfocitos T citotóxicos y las células NK (7, 8).

La relación entre la expresión de la ICAM-1 y la respuesta citotóxica antitumoral ha sido puesta de manifiesto en tumores con diferentes localizaciones en el organismo (9-15), incluidos los de cabeza y cuello (16, 17). Aparentemente, un aumento en la expresión de la ICAM-1 conduciría a un aumento en la estabilidad de la unión entre la célula diana tumoral y la célula citotóxica y, por tanto, desembocaría en un incremento del efecto citotóxico desarrollado por las células inmunitarias (18). No obstante, esto no siempre ocurre así; se ha

arch is required to increase knowledge of the complex mechanisms involved in tumor cell evasion from the host immune defenses and of host antitumor response.

Key words: Oral neoplasm, squamous cell carcinoma, intercellular adhesion molecule 1, prognosis.

INTRODUCTION

Effective host immune response requires immune cells to establish contact with other cells and/or the extracellular matrix, as a result of attraction exerted by a series of adhesion molecules (1). Such molecules are essential for immune cell recognition of and adhesion to neoplastic cells - these being aspects that are in turn fundamental for host antitumor response (2, 3).

Molecules expressed by immune cells serve as receptors for other molecules known as ligands, which are present in different types of cells and intervene in communication processes between different elements of the host immune system required for adequate development and amplification of the defense response. Such communication includes interactions between T cells and antigen-presenting cells (APCs), and between T and B lymphocytes, the activation of T lymphocyte and inflammatory cell migration towards the tissues, and the binding of cytotoxic cells to target cells (4).

Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1, CD54) is a glycoprotein with a molecular weight of 80-115 kDa, consisting of 5 extracellular domains that contain the corresponding ligand binding sites, and two domains respectively anchored within the cell membrane and located in the cytoplasm (5) (Figure 1). Its two main ligands are lymphocyte function antigen 1 (LFA-1, CD11a) and the integrin Mac-1. Bonding between ICAM-1 and its ligands allow leukocytes to interact and communicate with other cells, and thus develop and amplify the host immune response (6).

A number of studies have investigated the role of ICAM-1 expression in tumor processes. In this context, expression of the molecule favors tumor cell susceptibility to destruction by cytotoxic cells of the host immune system - fundamentally cytotoxic T cells and natural killer (NK) cells (7,8).

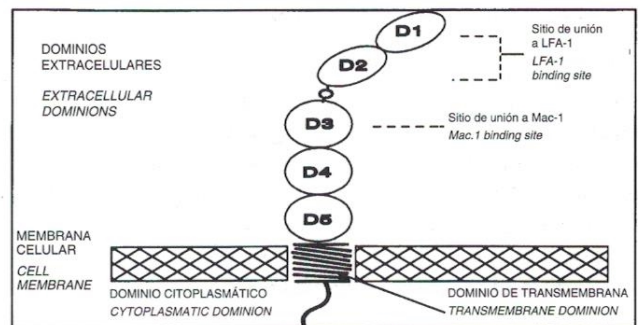


Fig. 1: Estructura de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1).
Structure of the intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1).

demostrado en el melanoma que la expresión de la ICAM-1 es un parámetro pronóstico de la aparición precoz de metástasis (19-21).

El propósito del presente estudio es analizar la expresión de la ICAM-1 en los carcinomas epidermoides orales, evaluar su posible utilidad como marcador de pronóstico tumoral, y compararla con los parámetros pronósticos clínicos e histopatológicos relacionados con el cáncer oral.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente estudio se analizaron un total de 83 muestras tisulares correspondientes a pacientes diagnosticados y tratados de carcinoma epidermoide oral. De los 83 pacientes estudiados, 71 eran varones y 12 mujeres (X=62,4 años, rango 38-85). La distribución de los tumores según su localización fue: 38 en el labio, 21 en la lengua, 9 en la mucosa yugal, 7 en el suelo de la boca, 6 en la encía y 2 en el paladar.

Para cada uno de los casos se completó un protocolo de recogida de datos en el que se incluyeron la edad, el sexo, los factores y hábitos de riesgo, como el consumo de tabaco (cantidad y tiempo de consumo), el consumo de alcohol (cantidad y tiempo de consumo) y los factores traumáticos; parámetros clínicos (localización del tumor, aspecto clínico, tamaño, metástasis ganglionares, metástasis a distancia y estadio clínico); parámetros histopatológicos (grado de diferenciación, producción de queratina, pleomorfismo nuclear, número de mitosis, infiltrado inflamatorio, patrón de infiltración tumoral); el tratamiento recibido, el estado del paciente en el momento de la recogida de datos y el estado actual en cuanto a la recidiva (no evidencia de recidiva, no evidencia de enfermedad con recidiva controlada, vida con la enfermedad y muerte por cáncer oral).

En todos los bloques parafinados, correspondientes a pacientes con cáncer oral, se realizó un estudio convencional mediante tinción de los cortes con hematoxilina-eosina, y un estudio inmunohistoquímico para la detección de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), siguiendo la técnica de la peroxidasa-antiperoxidasa, mediante la utilización de los anticuerpos monoclonales MV237-VC y HK340-5K. Se aplicó un desmascarador de antígenos mediante el sistema *Antigen Retrieval Citra*, HK087-5K. Todos los reactivos utilizados son comercializados por la casa Biogenex, San Ramón, CA 94583, EE.UU.

La expresión tisular de ICAM-1 fue considerada positiva cuando apareció un marcaje de color marrón reforzando las uniones intercelulares (Figura 2). La gradación de la intensidad se realizó siguiendo un procedimiento semicuantitativo en el que, a criterio de un único observador especialista en anatomía patológica, se consideró expresión negativa la ausencia absoluta de células marcadas (Figura 3), leve cuando menos del 40 % de las células neoplásicas estaban marcadas, moderada cuando el marcaje oscilaba entre el 40 y el 70 %, y extensa cuando el marcaje fue superior al 70 %.

En todos los ensayos se valoró como control interno la expresión en el epitelio normal adyacente al tumor así como en

The relationship between ICAM-1 expression and antitumor cytotoxic cell response has been demonstrated in tumors of different locations within the body (9-15), including head and neck neoplasms (16, 17). Apparently, enhanced ICAM-1 expression would increase binding stability between the tumor target cell and the cytotoxic cell - thus enhancing the cytotoxic effect of the latter (18). This is not always the case, however, for ICAM-1 expression has been found to be predictive of early metastasis in the case of melanomas (19-21).

The present study analyzes ICAM-1 expression in oral squamous cell carcinoma, with an assessment of its possible utility as a prognostic marker in correlation to different clinical and histopathological prognostic indicators in oral cancer.

MATERIAL AND METHODS

The study comprised a total of 83 tumor samples from patients treated for oral squamous cell carcinoma. There were 71 males and 12 females (mean age 62.4 years, range 38-85). Regarding tumor location, the lip was most commonly affected (38 cases), followed by the tongue (n = 21), jugal mucosa (n = 9), floor of the mouth (n = 7), gums (n = 6), and palate (n = 2).

The following data were recorded in each case: age, sex, risk behavior -including tobacco smoking and alcohol (amount and duration of habit) -history of traumatism, clinical parameters (tumor location, clinical appearance, size, lymph node metastases, distant metastases, clinical stage), histopathology (differentiation, keratin production, nuclear pleomorphism, number of mitoses, inflammatory infiltrate, and tumor infiltration pattern), treatment provided, patient status at the time of data collection, and recurrence (no evidence of recurrence, no evidence of disease with controlled recurrence, presence of disease, and death due to oral cancer).

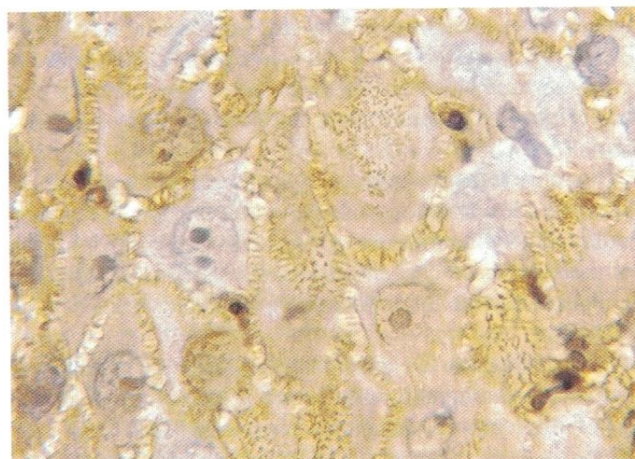


Fig. 2:

Expresión de ICAM-1 en las uniones intercelulares de un carcinoma epidermoide oral. Técnica PAP (100x).

ICAM-1 expression by the intercellular junctions of an oral squamous cell carcinoma (peroxidase-antiperoxidase technique, x100).

las glándulas sebáceas, cuando estuvieron presentes (Figura 4). Como control externo se introdujo en cada ensayo un corte tisular positivo, correspondiente a tejido amigdalario.

El estudio estadístico se compuso de una estadística descriptiva, donde se recogieron la media aritmética, la desviación estándar y los porcentajes; y una estadística analítica, en la que se aplicaron el test de chi-cuadrado, el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman, el método actuarial para el análisis de supervivencia y el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Los datos fueron tratados con el programa SPSS para Windows, versión 6.01.

RESULTADOS

En las tablas se muestran los resultados del estudio de los parámetros clínicos (Tabla 1) e histopatológicos (Tabla 2) de los 83 tumores examinados.

En nuestro estudio, 53 tumores (63,9 %) no expresaron la ICAM-1, 9 (10,8 %) mostraron una expresión leve, 8 (9,6 %) moderada y en 13 tumores (15,7 %) se encontró una expresión extensa.

La distribución de la expresión de ICAM-1, según los distintos parámetros clínico-patológicos, se muestra en la Tabla 3. El análisis de la asociación estadística existente entre los parámetros histopatológicos y la expresión de ICAM-1 demostró la existencia de una estrecha correlación entre el incremento del porcentaje de expresión y el patrón sólido de infiltración tumoral. Asimismo, los tumores que infiltraban en forma de pequeños grupos de células neoplásicas tendían a presentar una expresión escasa o nula de ICAM-1 ($p < 0,05$). Sin embargo, no existe correlación entre la expresión de ICAM-1 y otros parámetros histopatológicos, como el grado de diferenciación tumoral, la producción de queratina, el pleomorfismo nuclear, el número de mitosis y el infiltrado inflamatorio.

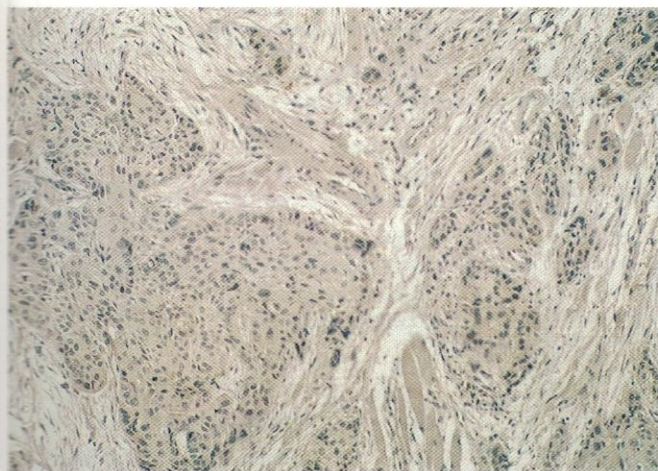


Fig. 3:
Expresión negativa de ICAM-1 en las uniones intercelulares de un carcinoma epidermoide oral. Técnica PAP (100x).

Negative ICAM-1 expression by tumor cells (peroxidase-antiperoxidase technique $\times 100$).

All the paraffin embedded specimens were subjected to conventional histological study with hematoxylin-eosin staining and immunohistochemical evaluation for ICAM-1, based on the peroxidase-antiperoxidase technique and using MV237-VC and HK340-5K monoclonal antibodies. Antigen retrieval was carried out by means of the Antigen Retrieval Citra HK087-5K system. All reagents were obtained from Biogenex (San Ramon, CA, USA).

Tissue expression of ICAM-1 was considered positive in the presence of brown staining reinforcing the intercellular binding sites (Figure 2). The intensity of labeling was in turn established by a semiquantitative scale based on the criterion of a single pathologist. Negative labeling was considered in the absence of staining (Figure 3). In turn, labeling was slight when 40% of the tumor cells were stained, moderate in the presence of 40-70% staining, and intense when over 70% of the cells were stained.

ICAM-1 expression by normal epithelium adjacent to the tumor and by sebaceous glands (where present) was used as an internal control in all assays (Figure 4). A positive sample corresponding to tonsillar tissue was in turn included as an external control.

The results obtained were subjected to descriptive (arithmetic mean, standard deviation and percentages) and comparative statistical analysis (chi-square test, Spearman nonparametric correlation coefficient, actuarial analysis of patient survival and Cox proportional risk model), using the SPSS 6.01 statistical package under Windows.

RESULTS

Tables 1 and 2 respectively show the clinical parameters and histopathological findings corresponding to the 83 tumor specimens investigated.

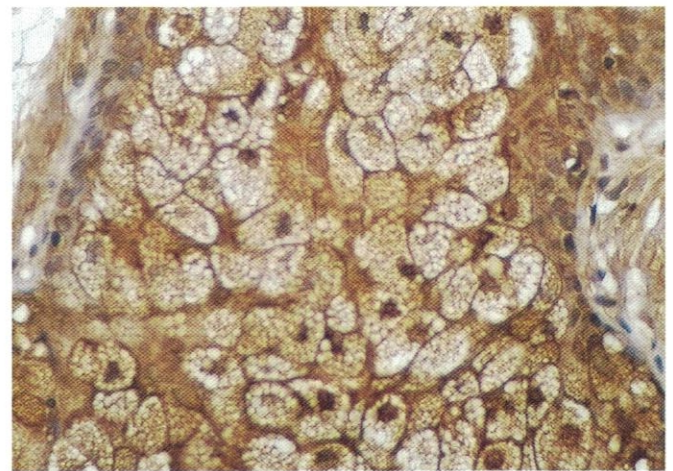


Fig. 4:
Control interno. Expresión de ICAM-1 en glándula sebácea. Técnica PAP (100x).

Internal control. Sebaceous gland ICAM-1 expression (peroxidase-antiperoxidase technique, $\times 100$).

Con respecto al grado de diferenciación tumoral, la expresión extensa de ICAM-1 fue más frecuente en los tumores bien diferenciados, mientras que el 80% de los tumores poco diferenciados no expresan ICAM-1. Asimismo, llama la atención que en los tumores con un estadio clínico más avanzado (estadio IV), la expresión de ICAM-1 fue negativa en el 76,9% y extensa en el 19,2% de los mismos.

Los tumores linguales, localizados en la base o en el borde lateral, tampoco expresaron ICAM-1 en el 90% y 70% de los mismos, respectivamente. No existe relación estadísticamente significativa entre la expresión de ICAM-1 y otras variables analizadas, como la edad, el sexo, la cantidad de tabaco y alcohol consumida, el tiempo de consumo y la existencia de factores traumáticos. La asociación entre la expresión de ICAM-1 y otras variables, como el tiempo transcurrido desde los primeros síntomas al diagnóstico, el tamaño tumoral, la aparición de metástasis ganglionares y el estadio tumoral, no son estadísticamente significativas.

En el estudio de la supervivencia de la muestra en los 83 pacientes estudiados, en períodos de tiempo de 12 meses, se

TABLA 1

Parámetros clínicos de los tumores estudiados (n=83)

Variable	Distribución	n (%)
Localización del tumor primario	Base lengua	10 (12,2%)
	Borde lateral	10 (12,2%)
	Suelo	7 (8,5%)
	Encía	6 (7,3%)
	Trígono retromolar	5 (6,1%)
	Retrocomisura	2 (2,4%)
	Labio inferior	35 (42,7%)
	Labio superior	3 (3,7%)
	Mucosa yugal	1 (1,2%)
	Comisura	1 (1,2%)
	Paladar	2 (2,4%)
	Base de lengua y laringe	1 (1,2%)
Aspecto macroscópico	Exofítico	26 (31,3%)
	Endofítico	3 (3,6%)
	Ulcerado	50 (60,2%)
	Verrucoso	4 (4,8%)
Tamaño del tumor primario (T)	T1	29 (34,9%)
	T2	19 (22,9%)
	T3	12 (14,7%)
	T4	23 (27,7%)
Metástasis ganglionares (N)	N0	66 (79,5%)
	N1	10 (12,0%)
	N2A	2 (2,4%)
	N2B	4 (4,8%)
	N2C	1 (1,2%)
Metástasis a distancia	M0	83 (100%)
	M1	0 (0%)
Estadio clínico	I	29 (34,9%)
	II	16 (19,3%)
	III	12 (14,5%)
	IV	26 (31,3%)

Fifty-three tumors (63.9%) failed to express ICAM-1, while expression was slight in 9 samples (10.8%), moderate in 8 (9.6%) and intense in 13 (15.7%).

Table 3 shows the distribution of ICAM-1 expression according to different clinico-pathological parameters. A close correlation was observed between solid tumor infiltration patterns and increased ICAM-1 expression. Likewise, ICAM-1 expression tended to be slight or absent in tumors infiltrating as small groups of neoplastic cells ($p < 0.05$). However, no correlation was observed between ICAM-1 expression and the remaining histopathological parameters - including tumor differentiation, keratin production, nuclear pleomorphism, the number of mitoses and inflammatory infiltrate.

Regarding tumor differentiation, intense ICAM-1 expression was more frequent in well differentiated lesions. In contrast, 80% of the poorly differentiated tumors did not express ICAM-1, while expression proved equally negative in 76.9% of the clinically advanced lesions (stage IV), and intense in 19.2%.

TABLA 1

Clinical parameters of the tumors studied (n=83)

Variable	Distribution	n (%)
Location of primary tumor	Base of tongue	10 (12.2%)
	Lateral margin of tongue	10 (12.2%)
	Floor of mouth	7 (8.5%)
	Gums	6 (7.3%)
	Retromolar trigone	5 (6.1%)
	Retrocommissure	2 (2.4%)
	Lower lip	35 (42.7%)
	Upper lip	3 (3.7%)
	Buccal mucosa	1 (1.2%)
	Commissure	1 (1.2%)
Palate	Palate	2 (2.4%)
	Tongue base and larynx	1 (1.2%)
Macroscopic appearance	Exophytic	26 (31.3%)
	Endophytic	3 (3.6%)
	Ulcerated	50 (60.2%)
	Verrucose	4 (4.8%)
Size of primary tumor (T)	T1	29 (34.9%)
	T2	19 (22.9%)
	T3	12 (14.7%)
	T4	23 (27.7%)
Lymph node metastasis (N)	N0	66 (79.5%)
	N1	10 (12.0%)
	N2A	2 (2.4%)
	N2B	4 (4.8%)
	N2C	1 (1.2%)
Distant metastasis	M0	83 (100%)
	M1	0 (0%)
Clinical stage	I	29 (34.9%)
	II	16 (19.3%)
	III	12 (14.5%)
	IV	26 (31.3%)

aprecia que la proporción acumulada de supervivencia a los 60 meses es del 67,2 %, con un error estándar de 0,053. La vida media de los pacientes con cáncer oral en nuestro estudio fue de 120 meses. En la valoración de este resultado ha de tenerse en cuenta que se han considerado conjuntamente los tumores labiales y los de localización intraoral.

La influencia de la expresión de ICAM-1 sobre la supervivencia se muestra en la Tabla 4. Aunque en ningún caso la expresión de ICAM-1, categorizada de tres formas diferentes, afectó a la supervivencia, se observó una tendencia hacia una mayor significación conforme se forzó la expresión hacia valores extremos, esto es, expresión negativa frente a expresión extensa de ICAM-1.

DISCUSIÓN

Diversos trabajos (22-25) ponen de manifiesto que el aumento de la expresión de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) produce una mayor efectividad en la adhesión y estabilización de la unión entre la célula diana tumoral y la célula citotóxica del huésped, facilitándose la lisis y destrucción de la célula neoplásica, con lo que sería de esperar que a mayor expresión de ICAM-1 mejorara el pronóstico tumoral. En nuestro estudio, diversas observaciones parecen apoyar esta hipótesis. Pudimos comprobar que aquellos cánceres orales con patrón de crecimiento en forma de pequeños grupos de células tumorales, por lo general neoplasias con peor pronóstico, muestra-

The lingual tumors located at the base or lateral margins of the tongue were ICAM-1 negative in 90% and 70% of cases, respectively. No significant correlation was found between ICAM-1 expression and the other study variables such as patient age and sex, the degree and duration of alcohol and tobacco consumption, or antecedents of traumatism. Likewise, no statistically significant relation was established between ICAM-1 expression and the time elapsed since the onset of symptoms and diagnosis, tumor size, the appearance of lymph node metastases or tumor stage.

As regards patient survival, the accumulated survival after 60 months was 67.2% (s.e.m. = 0.053). Mean survival when jointly considering malignancies of the lips and oral cavity was 120 months in our study.

Although ICAM-1 expression did not influence patient survival (Table 4), a tendency towards increased significance was observed for the extreme labeling scores (i.e., negative and intense ICAM-1 expression).

DISCUSSION

A number of studies (22-25) have found increased intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) expression to enhance the efficacy and stability of binding between tumor cells and host cytotoxic immune cells, thereby contributing to facilitate neoplastic cell lysis. Thus, increased ICAM-1 expression could be expected to improve tumor prognosis. In the present study,

TABLA 2

Parámetros histológicos estudiados en los 83 tumores

Variable	Distribución	n (%)
Grado de diferenciación	CEBD	31 (37,3%)
	CEMD	37 (44,6%)
	CEPD	15 (18,1%)
Producción de queratina	Mínima	14 (16,9%)
	Moderada	27 (32,5%)
	Extensa	42 (50,6%)
Pleomorfismo nuclear	Grado I (bajo)	29 (34,9%)
	Grado II (moderado)	34 (41,0%)
	Grado III (marcado)	20 (24,1%)
Nº de mitosis	0-1/8 campos/40x	45 (54,2%)
	1-2/8 campos/40x	6 (7,2%)
	2-5/8 campos/40x	13 (15,7%)
	>5/8 campos/40x	19 (22,9%)
Infiltrado inflamatorio	Leve	20 (24,1%)
	Moderado	31 (37,3%)
	Intenso	32 (38,6%)
Patrón de infiltración tumoral	Sólido	37 (44,6%)
	Cordonal	25 (30,1%)
	Pequeños grupos de células tumorales	21 (25,3%)

CEBD: Carcinoma epidermoide bien diferenciado; CEMD: Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado; CEPD: Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado.

TABLA 2

Pathological parameters of the 83 tumors studied

Variable	Distribution	n (%)
Differentiation	Well differentiated SCC	31 (37.3%)
	Moderately differentiated SCC	37 (44.6%)
	Poorly differentiated SSC	15 (18.1%)
Keratin production	Minimal	14 (16.9%)
	Moderate	27 (32.5%)
	Intensive	42 (50,6%)
Nuclear pleomorphism	Grade I (low)	29 (34.9%)
	Grade II (moderate)	34 (41.0%)
	Grade III (intense)	20 (24.1%)
Number of mitosis	0-1/8 fields/40x	45 (54.2%)
	1-2/8 fields/40x	6 (7.2%)
	2-5/8 fields/40x	13 (15.7%)
	>5/8 fields/40x	19 (22.9%)
Inflammatory infiltrate	Slight	20 (24.1%)
	Moderate	31 (37.3%)
	Intense	32 (38.6%)
Infiltration pattern	Sólid	37 (44.6%)
	Cordonal	25 (30.1%)
	Small groups of tumor cells	21 (25.3%)

SCC: squamous cell carcinoma.

ban una menor expresión de ICAM-1 (el 71,5 % de los tumores que infiltraron en forma de pequeños grupos de células neoplásicas, no expresaron ICAM-1) ($p < 0,05$). No obstante, hay una completa falta de relación estadística entre la expresión de ICAM-1 y el resto de parámetros histopatológicos estudiados.

a number of observations appear to support this hypothesis. In effect, oral cancers with a growth pattern comprising small groups of neoplastic cells and generally implying a poorer prognosis exhibited lesser ICAM-1 expression. Indeed, 71.5% of all tumors infiltrating as small groups of malignant cells

TABLA 3

Distribución de la expresión de ICAM-1 según distintos parámetros clínicos-patológicos en 83 tumores orales

Variable	Expresión de ICM-1				Total n (%)	Significación p
	Negativa n (%)	Leve n (%)	Moderada n (%)	Extensa n (%)		
Grado de diferenciación						
CEBD	17 (54,8%)	4 (12,9%)	3 (9,7%)	7 (22,6%)	31 (100%)	NS
CEMD	24 (64,9%)	5 (13,5%)	4 (10,8%)	4 (10,8%)	37 (100%)	
CEPD	12 (80,0%)	0	1 (6,7%)	2 (13,3%)	15 (100%)	
Pleomorfismo nuclear						
Grado I (bajo)	15 (51,8%)	4 (13,8%)	5 (17,2%)	5 (17,2%)	29 (100%)	NS
Grado II (moderado)	24 (70,6%)	4 (11,8%)	1 (2,9%)	5 (14,7%)	34 (100%)	
Grado III (marcado)	14 (70,0%)	1 (5,0%)	2 (10,0%)	3 (15,0%)	20 (100%)	
Patrón de infiltración tumoral						
Sólido	15 (40,5%)	4 (10,8%)	3 (8,2%)	15 (40,5%)	37 (100%)	<0.05
Cordonal	17 (68,0%)	3 (12,0%)	3 (12,0%)	4 (8,0%)	25 (100%)	
Pequeños grupos células tumorales	15 (71,5%)	2 (9,5%)	2 (9,5%)	2 (9,5%)	21 (100%)	
Estadio clínico						
I	15 (51,7%)	7 (24,1%)	4 (13,8%)	3 (10,4%)	29 (100%)	NS
II	11 (68,8%)	2 (12,5%)	0	3 (18,7%)	16 (100%)	
III	7 (58,3%)	0	3 (25,0%)	2 (16,7%)	12 (100%)	
IV	20 (76,9%)	0	1 (3,9%)	5 (19,2%)	26 (100%)	

NS: No significativo. CEBD: Carcinoma epidermoide bien diferenciado; CEMD: Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado; CEPD: Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado.

TABLE 3

Distribution of ICAM-1 expression according to different clinico-pathological parameters in the tumors studied (n=83)

Variable	ICAM-1 expression				Total n (%)	Significance p
	Negative n (%)	Slight n (%)	Moderate n (%)	Intense n (%)		
Differentiation						
Well differentiated SCC	17 (54.8%)	4 (12.9%)	3 (9.7%)	7 (22.6%)	31 (100%)	n.s.
Moderately differentiated SCC	24 (64.9%)	5 (13.5%)	4 (10.8%)	4 (10.8%)	37 (100%)	
Poorly differentiated SCC	12 (80.0%)	0	1 (6.7%)	2 (13.3%)	15 (100%)	
Nuclear pleomorphism						
Grade I (low)	15 (51.8%)	4 (13.8%)	5 (17.2%)	5 (17.2%)	29 (100%)	n.s.
Grade II (moderate)	24 (70.6%)	4 (11.8%)	1 (2.9%)	5 (14.7%)	34 (100%)	
Grade III (intense)	14 (70.0%)	1 (5.0%)	2 (10.0%)	3 (15.0%)	20 (100%)	
Infiltration pattern						
Solid	15 (40.5%)	4 (10.8%)	3 (8.2%)	15 (40.5%)	37 (100%)	<0.05
Cordonal	17 (68.0%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)	4 (8.0%)	25 (100%)	
Small groups of tumor cells	15 (71.5%)	2 (9.5%)	2 (9.5%)	2 (9.5%)	21 (100%)	
Clinical stage						
I	15 (51.7%)	7 (24.1%)	4 (13.8%)	3 (10.4%)	29 (100%)	n.s.
II	11 (68.8%)	2 (12.5%)	0	3 (18.7%)	16 (100%)	
III	7 (58.3%)	0	3 (25.0%)	2 (16.7%)	12 (100%)	
IV	20 (76.9%)	0	1 (3.9%)	5 (19.2%)	26 (100%)	

SCC: squamous cell carcinoma; n.s.=non-significant.

En la literatura consultada y, a pesar de la marcada carencia de referencias bibliográficas en las que se analice el papel de la ICAM-1 en las neoplasias orales, encontramos numerosos estudios que refieren ausencia o débil expresión de ICAM-1 en neoplasias con estadios avanzados y mal pronóstico (13, 17, 26-30). De acuerdo con este hecho, en nuestro estudio encontramos un 76,9 % de tumores en estadio clínico IV que no expresan ICAM-1. De igual forma, el 90 % de los tumores localizados en la base de la lengua, que presentan una mayor susceptibilidad a la afectación ganglionar temprana, no expresaban ICAM-1.

Sin embargo, una observación interesante de nuestro estudio fue la ausencia de asociación estadística encontrada entre la expresión de ICAM-1 y el estudio de los parámetros clínicos T, N y estadio tumoral, lo que pone en entredicho la posible relación entre la expresión de ICAM-1 tisular y un mejor comportamiento y pronóstico tumoral, contradiciendo la hipótesis inicialmente planteada. Otros trabajos (31-33) describen también una expresión alterada de moléculas de adhesión en los carcinomas epidermoides de la cavidad oral, con una reducción o pérdida de expresión de las mismas. Sin embargo, para estos autores este hecho no justifica el incremento de la migración celular y la infiltración tumoral.

También resulta relevante señalar que, al contrario de lo comentado hasta el momento, otros estudios (15, 20, 21) establecen una correlación inversa entre la expresión de ICAM-1 y el pronóstico tumoral, afirmando que la expresión de la molécula es un parámetro que predice la aparición precoz de metástasis.

Esta posible acción positiva de la ICAM-1 en la progresión y diseminación de un tumor puede estar condicionada por diversos mecanismos.

En primer lugar, aunque es conocido que la expresión de ICAM-1 en los tumores induce y activa a los linfocitos T citotóxicos (34-36), también se ha constatado que induce y ac-

were found to be ICAM-1 negative ($p < 0.05$). Nevertheless, no statistical correlation was established between ICAM-1 expression and the rest of the histopathological parameters studied.

Despite the lack of references in the literature on the role of ICAM-1 in oral neoplasms, we found many studies that reported weak or absent ICAM-1 labeling in advanced stage disease and tumors of poor prognosis (13, 17, 26-30). In agreement with this observation, 76.9% of the clinical stage IV lesions in our study were ICAM-1 negative. Likewise, 90% of the lingual base malignancies - which exhibit an increased tendency towards early lymph node involvement - failed to express ICAM-1.

Interestingly, however, we found no statistically significant association between ICAM-1 expression and the clinical parameters of tumor size, lymph node infiltration and tumor stage. This observation questions the possible relation between ICAM-1 positivity and improved tumor behavior and prognosis. Other authors (31-33) have also found the expression of adhesion molecules to be diminished or absent in squamous cell carcinomas of the oral cavity. Nevertheless, these authors consider that such findings do not justify the observed increase in cell migration and tumor infiltration.

In contrast, other authors (15, 20, 21) have reported an inverse correlation between ICAM-1 expression and tumor prognosis; accordingly, adhesion molecule positivity could predict the early appearance of metastasis. This possible positive influence of ICAM-1 expression upon tumor progression and spread may involve a series of mechanisms. In first place, and although tumor expression of ICAM-1 is known to induce and activate cytotoxic T cells (34-36), it also induces and activates the CD8-positive suppressor T lymphocyte subpopulation, which tends to suppress immune response to neoplastic cells (37). On the other hand, ICAM-1 expression may favor tumor cell binding to endothelial

TABLA 4

Influencia de la expresión de ICAM-1 sobre la supervivencia en 83 pacientes con cáncer oral

Expresión de ICAM-1 Categorías	Supervivencia acumulada ± ee		Comparación ^a z, p
	A 36 meses	A 60 meses	
Expresión de ICAM-1 Negativa			
Leve/Moderada/Extensa	0,697±0,065	0,676±0,067	z=0,001
	0,733±0,081	0,666±0,086	p=0,971
Expresión de ICAM-1 Negativa/Leve	0,726±0,058	0,709±0,059	z=1,116
Moderada/Extensa	0,666±0,103	0,571±0,108	p=0,291
Expresión de ICAM-1 Negativa/Leve/Moderada	0,729±0,055	0,698±0,056	z=1,434
Extensa	0,615±0,135	0,538±0,138	p=0,231

^a Test de Lee-Desu, con 1 grado de libertad; z: estadístico de contraste, p: significación estadística. Se comparan las curvas de supervivencia de las dos categorías consideradas en cada variable. Además, por simplificación, se muestra sólo la supervivencia acumulada a los 36 y 60 meses.

TABLA 4

Influence of ICAM-1 expression upon patient survival in the 83 patients with oral cancer

ICAM-1 expression, Categories	Accumulated survival ± ee		Comparación ^a z, p
	At 36 months	At 5 years	
ICAM-1 expression Negative			
Slight/moderate/intense	0,697±0,065	0,676±0,067	z=0,001
	0,733±0,081	0,666±0,086	p=0,971
ICAM-1 expression Negative/slight	0,726±0,058	0,709±0,059	z=1,116
Moderate/intense	0,666±0,103	0,571±0,108	p=0,291
ICAM-1 expression Negative/slight/Moderate	0,729±0,055	0,698±0,056	z=1,434
Intense	0,615±0,135	0,538±0,138	p=0,231

^a Lee-Desu test, with 1 degree of freedom (d.f.); z: contrast statistic, p: significance. Comparisons are made of the survival curves of the two categories considered in each variable. In addition, for increased simplification, only accumulated survival at 36 months and 5 years is shown.

tiva a otra subpoblación linfocitaria T CD8+, los linfocitos T supresores, que suprimirían la respuesta inmunitaria frente a las células neoplásicas (37). Por otra parte, la expresión de ICAM-1 puede favorecer la unión de las células tumorales a las células endoteliales, facilitando por tanto la penetración de las células neoplásicas en los vasos sanguíneos y su extensión a tejidos distantes (38).

Otro mecanismo lo constituye la liberación al medio extracelular de formas solubles de ICAM-1 (sICAM-1) evidenciadas en diversos tumores (7, 39-41). Dada la existencia de unos niveles absolutos de ICAM-1 para un determinado tumor, un aumento en la liberación de la molécula en forma soluble provocaría un descenso en su expresión a nivel tisular. De hecho, numerosos estudios refieren un incremento significativo de las concentraciones séricas de ICAM-1 en diferentes procesos tumorales (21, 42-45), entre los que se encuentran tumores de cabeza y cuello (46). Además, algunos autores (47, 48), también describen una correlación significativa entre el aumento de los niveles de sICAM-1 y un estadio tumoral más avanzado. Esto podría explicar la aparente paradoja de nuestros resultados, en los que casi un 20 % de los carcinomas epidermoides orales en estadio IV presentaron una amplia expresión tisular de ICAM-1, con más del 70 % de las células positivas.

Algunos investigadores (7) afirman que el aumento en los niveles de sICAM-1 induce una mayor unión a su ligando, el LFA-1, expresado por los linfocitos, impidiendo la unión de estos a las células tumorales y, por tanto, produciendo una inhibición de la función linfocitaria y un escape de la célula tumoral a la acción del sistema inmune. Además, el incremento de los niveles de sICAM-1 produce una inhibición de los efectos citotóxicos de las células NK y LAK (8).

Por el contrario, en otros estudios (49) no se ha observado este efecto inhibitorio por parte de la sICAM-1, ni tampoco se han detectado niveles de sICAM-1 significativamente superiores al comparar los pacientes con neoplasias y la población control (50). Incluso Yamamoto et al. (51), en un estudio realizado en pacientes con carcinoma epidermoide oral, encuentran niveles de sICAM-1 inferiores a los de los controles.

También debe considerarse la acción de ciertas citocinas sobre la expresión de ICAM-1. En numerosos trabajos se ha conseguido incrementar la expresión de ICAM-1 tras el tratamiento con γ -interferón y/o factor de necrosis tumoral- α , evidenciándose el efecto estimulador de estas citocinas sobre la expresión (30, 52-56). También ha podido demostrarse la acción estimuladora sobre la expresión de ICAM-1 de las interleucinas, especialmente la IL-1 (18, 52, 56).

Por último, es de gran interés señalar la ausencia de influencia de la expresión de ICAM-1 sobre la supervivencia tumoral. Los carcinomas epidermoides orales con expresión nula de ICAM-1 mostraron tasas de supervivencia acumulada del 0,69 a los 36 meses y del 0,67 a los 5 años, mientras que en los carcinomas con expresión de ICAM-1 leve, moderada y extensa, las tasas de supervivencia acumulada eran del 0,73 y 0,66 a los 36 meses y 5 años, respectivamente, no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

cells - thus facilitating tumor infiltration and spread to distant tissues (38).

Another mechanism is represented by the release of soluble forms of ICAM-1 (sICAM-1) within the extracellular medium - a phenomenon that has been observed in different tumor processes (7,39-41). Since certain absolute ICAM-1 levels are present for a given tumor, an increased release of the molecule in soluble form would induce a corresponding decrease in expression at tissue level. In fact, many studies have reported a significant increase in serum ICAM-1 levels in different tumor processes (21, 42-45) - including head and neck cancer (46). In addition, some authors (47, 48) have also reported a significant correlation between increased sICAM-1 levels and more advanced tumor stages. This could explain the apparent paradox of our results, where almost 20% of the oral squamous cell carcinomas in clinical stage IV exhibited intense ICAM-1 expression at tissue level (over 70% of cells).

A number of investigators (7) consider increased sICAM-1 levels to enhance LFA-1 ligand binding, thus impeding lymphocyte binding to tumor cells; as a result, lymphocyte function is suppressed, and the neoplastic cells are able to evade host immune defense action. Moreover, increased sICAM-1 concentrations inhibit the cytotoxic effects of NK and LAK cells (8).

In contrast, other studies (49) have reported no inhibitory effect on the part of sICAM-1, and no significantly higher sICAM-1 levels in cancer patients versus the control population (50). Indeed, Yamamoto et al. (51) have even reported sICAM-1 levels in oral squamous cell carcinoma patients to be lower than in the controls.

The action of certain cytokines upon ICAM-1 expression also deserves mention. In this context, many authors have been able to stimulate ICAM-1 expression following treatment with cytokines such as γ -interferon and tumor necrosis factor (TNF- α)(30,52-56). Interleukins, and particularly IL-1, have also been found to increase ICAM-1 expression (18,52,56).

Lastly, an important observation in the present study was the lack of influence of ICAM-1 expression upon patient survival. ICAM-1 negative oral squamous cell carcinomas presented an accumulated survival rate of 0.69 and 0.67 at 36 months and 5 years, respectively, while tumors expressing ICAM-1 (slight, moderate or intense positivity) showed accumulated survival rates of 0.73 and 0.66 at 36 months and 5 years, respectively ($p = n.s.$).

In conclusion, the apparent contradiction of ICAM-1 behavior in tumor cell/host immune cell interaction phenomena reflects the great complexity of neoplastic processes, with the intervention of multiple sophisticated mechanisms for tumor cell evasion from the immune defenses and of host antitumor response. Further research is clearly required to increase our understanding of these phenomena.

En conclusión, esta aparente contradicción en cuanto al comportamiento de la ICAM-1 en la interacción célula tumoral/célula inmunitaria del huésped, pone de manifiesto la enorme complejidad del proceso neoplásico gracias al desarrollo de múltiples y sofisticados mecanismos de defensa, por parte del sistema inmune, y de escape, por parte de la célula tumoral.

En nuestra opinión, son necesarios futuros y amplios estudios que profundicen en el análisis de este complejo sistema de defensa antitumoral.

CORRESPONDENCIA/CORRESPONDENCE

Dr. Alberto Rodríguez Archilla
Medicina Bucal. Facultad de Odontología.
Colegio Máximo. Campus Universitario de Cartuja.
18071-Granada
Tfno.: y Fax: (958) 24 40 85

BIBLIOGRAFÍA/REFERENCES

1. Hemler ME. Adhesion molecules. En: Roitt IM, Delves PJ, eds. Encyclopedia of immunology. Vol I. Londres: Academic Press; 1992. p. 22-6.
2. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. Nature 1990; 346: 425-34.
3. Walsh LJ, Coyne RM, Xu LJ, Savage NW. The role of adhesion molecules in oral cancer. Aust Dent J 1996; 41: 80-2.
4. Van Seventer GA, Shimizu Y, Shaw S. Roles of multiple accessory molecules in T-cell activation. Curr Opin Immunol 1991; 3: 294-303.
5. Marlin SD. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). En: Roitt IM, Delves PJ, eds. Encyclopedia of immunology. Vol II. Londres: Academic Press; 1992. p. 884-6.
6. Martin SD, Springer TA. Purified intercellular adhesion molecule-1 is a ligand for LFA-1. Cell 1987; 51: 813-9.
7. Becker JC, Dummer R, Hartmann A, Burg G, Schmidt RE. Shedding of ICAM-1 from human melanoma cell lines induced by γ -IFN and TNF- α . J Immunol 1991; 147: 4398-401.
8. Becker JC, Termeer C, Schmidt RE, Brocker EB. Soluble ICAM-1 inhibits MHC-restricted specific T-cell/tumor interaction. J Immunol 1993; 151: 7224-32.
9. Melis M, Spatafora M, Melodia A, Pace E, Gjomarkaj M, Merendino AM, et al. ICAM-1 expression by lung cancer cell lines: effects of upregulation by cytokines on the interaction with LAK cells. Eur Respir J 1996; 9: 1831-38.
10. Budinsky AC, Brodowicz T, Wiltschke C, Czerwenka K, Michl I, Krainer M, et al. Decreased expression of ICAM-1 and its induction by tumor necrosis factor on breast-cancer cells in vitro. Int J Cancer 1997; 71: 1086-90.
11. Street D, Kaufmann AM, Vaughan ATI, Fisher SG, Hunter M, Schreckenberger C, et al. Interferon- γ enhances susceptibility of cervical cancer cells to lysis by tumor-specific cytotoxic T cells. Gynecol Oncol 1997; 65: 265-72.
12. Schwaeble W, Kerlin M, Meyer-Zum-Buschenfelde KH, Dipold W. De novo expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1, CD54) in pancreas cancer. Int J Cancer 1993; 53: 328-33.
13. Rockett JC, Darnton SJ, Crocker J, Matthews H, Morris AG. Expression of HLA-ABC, HLA-DR and intercellular adhesion molecule-1 in oesophageal carcinoma. J Clin Pathol 1995; 48: 539-44.
14. Mielcarek M, Sperling C, Schrappe M, Meyer U, Riehm H, Ludwig WD. Expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in childhood acute lymphoblastic leukaemia: correlation with clinical features and outcome. Br J Haematol 1997; 96: 301-7.
15. Natali P, Nicotra MR, Cavaliere R, Bigotti A, Romano G, Temponi M, et al. Differential expression of ICAM-1 in primary and metastatic lesion. Cancer Res 1990; 50: 1271-8.
16. Okada K, Yasumura S, Muller-Fleckenstein I, Fleckenstein B, Talib S, Koldovsky U, et al. Interactions between autologous CD4+ and CD8+ T lymphocytes and human squamous cell carcinoma of the head and neck. Cell Immunol 1997; 177: 35-48.
17. Zhou LX. Biological behavior of hypopharyngeal carcinoma. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 1997; 100: 59-67.
18. Tomita Y, Nishiyama T, Watanabe H, Fujiwara M, Sato S. Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on renal-cell cancer: possible significance in host immune responses. Int J Cancer 1990; 46: 1001-6.
19. Carney W. Human tumor antigens and specific therapy. Immunol Today 1988; 9: 363-4.
20. Johnson JP, Stade BG, Holzmann B, Schwable W, Riethmuller G. De novo expression of ICAM-1 in melanoma correlates with increased risk of metastasis. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 641-4.
21. Riethmuller G, Schlimok G, Pantel K, Angstwurm M, Izbicki J, Karg O, et al. Metastasis formation in human solid tumors: phenotypic characteristics of early metastatic cells. Behring Inst Mitt 1992; 91: 204-9.
22. Markaj G, Spatafora M, Bonsignore G. Regulation of ICAM-1 expression on lung cancer cells by cytokines: effects on their adhesion to LAK cells and susceptibility to LAK cell cytotoxicity. Lung Cancer 1994; 11 (suppl): 24-7.
23. Pozo MA, Campanero MR, Pulido R. Estudio de la expresión y función de ICAM-3 en leucocitos humanos. Posible participación de la lisis tumoral mediada por células NK. Oncología 1993; 16: 85-8.
24. Blood CH, Zetter BR. Tumor interactions with the vasculature: angiogenesis and tumor metastasis. Biochim et Biophys Acta 1990; 1032: 89-118.
25. Tomita Y, Watanabe H, Kobayashi H, Nishiyama T, Tsuji S, Imai K, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 on transitional cell cancer. Possible significance in immunity against tumor cells. Am J Pathol 1993; 143: 191-8.
26. Norgauer J, Bartels F, Gohring Y, Schopf E, Gebicke-Haerter P, Kownatzki E, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 is regulated by the actin network in epidermoid carcinoma. Exp Cell Res 1995; 219: 15-20.
27. Coleman N, Stanley MA. Characterization and functional analysis of the expression of vascular adhesion molecules in human papillomavirus-related disease of the cervix. Cancer 1994; 74: 884-92.

28. Kinsella AR, Bowie GL, Field JK, Jones AS. Expression of the cell-cell adhesion molecule E-cadherin in tongue carcinoma cell lines. *J Laryngol Otol* 1994; 108: 957-61.
29. Schirren CA, Volpel H, Hoffmann JC, Henning SW, Qiao L, Autschbach F, *et al*. Biological response modifiers render tumor cells susceptible to autologous effector mechanisms by influencing adhesion receptors. *Leuk Lymphoma* 1993; 10: 25-33.
30. Scher RL, Koch WM, Richtsmeier WJ. Induction of the intercellular adhesion molecule (ICAM-1) on squamous cell carcinoma by interferon- γ *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 432-8.
31. Jones J, Watt FM, Speight PM. Changes in the expression of a-integrins in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 63-8.
32. Jones J, Sugiyama MS, Watt FM, Speight PM. Integrin expression in normal, hyperplastic, and malignant oral epithelium. *J Pathol* 1993; 169: 235-43.
33. Downer CS, Watt FM, Speight PM. Loss of α_6 and β_4 integrin subunits coincides with loss of basement membrane components in oral squamous cell carcinomas. *J Pathol* 1993; 171: 183-90.
34. Braakmann A, Goedegebure PS, Vreugdenhil RJ, Segal DM, Shaw S, Bolhuis RLH. ICAM melanoma cells are relatively resistant to CD3 mediated T cell lysis. *Int J Cancer* 1990; 46: 475-80.
35. Griffioen AW, Damen CA, Martinotti S, Blijham GH, Groenewegen G. Endothelial intercellular adhesion molecule-1 expression is suppressed in human malignancies: the role of angiogenic factors. *Cancer Res* 1996; 56: 1111-7.
36. Hirabayashi H, Yasumura S, Lin WC, Amoscato A, Johnson JT, Herberman RB, *et al*. Production by human squamous cell carcinoma of a factor inducing activation and proliferation of immune cells. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 285-92.
37. Vacca A, Frassanito A, Rimoldi D, Dammaco F, Carrel S. The differential reactivity of cells of melanocytic lineage with four monoclonal antibodies against IFN-inducible molecules. *Anticancer Res* 1992; 12: 1-10.
38. Miele ME, Bennett CF, Freiberg AE, Welch DR. Enhancement of human melanoma metastasis by TNF- α is inhibited by antisense ICAM-1 nucleotides. *Proc Am Ass Cancer Res* 1993; 34: 64-6
39. Seth R, Raymond FD, Makgoba MW. Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. *Lancet* 1991; 338: 83-4.
40. Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD. A form of circulating ICAM-1 in human serum. *J Immunol* 1991; 147: 3788-91.
41. Giavazzi R, Chirivi RGS, Garofalo A, Rambaldi A, Hemingway I, Pigott R, *et al*. Soluble ICAM-1 is released by human melanoma cells and is associated with tumor growth in nude mice. *Cancer Res* 1992; 52: 2628-30.
42. Nasu K, Narahara H, Etoh Y, Kawano Y, Hirota Y, Miyakawa I. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule (ICAM-1) and the expression of ICAM-1 mRNA in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 304-8.
43. Hirai S, Kageshita T, Kimura T, Tsujisaki M, Imai K, Wakamatsu K, *et al*. Serum levels of sICAM-1 and 5-S-cysteinyl-dopa as markers of melanoma progression. *Melanoma Res* 1997; 7: 58-62.
44. Osaki T, Mitsudomi T, Yoshida Y, Oyama T, Ohgami A, Nakanishi K, *et al*. Increased levels of serum intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in patients with non-small cell lung cancer. *Surg Oncol* 1996; 5: 107-13.
45. Maeda Y, Chihara J, Horiuchi F, Miyatake J, Tatsumi Y, Urase F, *et al*. Elevated levels of soluble ICAM-1 in serum of patients with acute myeloid leukemia undergoing bone marrow transplantation. *Am J Hematol* 1996; 52: 227-8.
46. Kornfehl J, Neuchrist C, Grasl MC, Ehrenberger K, Kraft D, Scheiner O. The expression and cellular distribution of adhesion molecules CD2/LFA-3 and ICAM-1/LFA-1 on mononuclear cells in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 250: 168-72.
47. Becker JC, Dummer R, Schwinn A, Hartmann A, Burg G. Circulating ICAM-1 in melanoma patients: induction by IL-2 therapy. *J Immunother* 1992; 12: 147-50.
48. Altomonte M, Colizzi F, Espósito G, Maio M. Circulating ICAM-1 is a marker of disease progression in cutaneous melanoma. *N Eng J Med* 1992; 327: 959-62.
49. Welder CA, Lee DHS, Takei F. Inhibition of cell adhesion by microspheres coated with recombinant soluble intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol* 1993; 150: 2203-6.
50. Aranda E, Jiménez-Orozco E, Sánchez-Rovira P. ICAM-1 y sus implicaciones en la respuesta inmunopatológica. *Rev Cancer* 1995; 9: 153-8.
51. Yamamoto T, Yoneda K, Ueta E, Osaki T. Serum cytokines, interleukin-2 receptor, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in oral disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 727-35.
52. Fujisawa H, Nakayama K, Nomura T, Kawachi Y, Otsuka F. Interleukin-1 and lipopolysaccharide enhance intercellular adhesion molecule-1 expression in cell lines of human squamous cell carcinoma. *J Dermatol Sci* 1997; 14: 109-14.
53. Molica S, Levato D, Dell'Olio M, Cascavilla N, Matera R, Minervini M, *et al*. Clinico-prognostic implications of increased levels of soluble CD54 in the serum of B-cell chronic lymphocytic leukemia patients. Results of a multivariate survival analysis. *Haematologica* 1997; 82: 148-51.
54. Wedi B, Elsner J, Czech W, Butterfield JH, Kapp A. Modulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression on the human mast-cell line (HMC-1) by inflammatory mediators. *Allergy* 1996; 51: 676-84.
55. Jahnke A, Johnson JP. Synergistic activation of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) by TNF- α and IFN- γ is mediated by p65/p50 and p65/c-Rel and interferon-responsive factor Stat1 α (p91) that can be activated by both IFN- γ and IFN- α . *FEBBS Lett* 1994; 354: 220-6.
56. Hansen AB, Bouchelouche PN, Andersen CB. Effects of pertussis and cholera toxin on the interferon- γ stimulated immunocytochemical staining of ICAM-1 and inositol phosphate formation in a human renal carcinoma cell line. *Virchows Arch B Cell Pathol Mol Pathol* 1993; 64: 345-50.