

□ 원 저 □

폐암 환자에서 혈청 soluble ICAM-1 농도의 변화

전북대학교 의과대학 내과학교실¹⁾, 의과학 연구소²⁾

류 완 희¹⁾ · 이 용 철^{1,2)} · 이 양 근^{1,2)}

= Abstract =

Changes of Serum soluble ICAM-1 levels in Patients with Lung Cancer

Wan Hee Yoo, M.D.¹⁾, Yong Chul Lee, M.D.^{1,2)}, Yang Keun Rhee, M.D.^{1,2)}

¹⁾Department of Internal Medicine, ²⁾Institute for Medical Science,
College of Medicine, Chonbuk National University, Chonju, Korea

Background : Cell adhesion molecules have been implicated in the various stages of tumor progression and metastasis. ICAM-1 plays a important roles in cell-cell interactions in inflammatory and immune response of several diseases. Recently, elevated levels of sICAM-1 in circulation was reported as association with liver metastasis in gastric, colonic, gall bladder and pancreatic cancer, with reduced survival in malignant melanoma. This study was performed to measure the sICAM-1 in patients with lung cancer and to evaluate the relations between staging of lung cancer and level of sICAM-1

Methods : Serum sICAM-1 was measured in 36 patients with lung cancer according to the pathologic types and clinical staging before therapy and in 8 controls with ICAM-1 ELISA kit.

Results : Serum sICAM-1 levels were elevated in patients with lung cancer except small cell type. Also progression and metastasis of lung cancer associated with elevation of sICAM-1 levels.

Conclusion : These results suggest that higher levels of serum ICAM-1 reflect the progression and metastasis of lung cancer and it may be used as a marker with diagnostic and prognostic significance.

Key Words : ICAM-1, Lung cancer

* 본 논문은 전북대학교 부설 의과학 연구소와 전북대학병원 연구비의 일부 지원에 의하여 연구되었음.

서 론

세포-세포간의 상호작용에 관여하는 유착 분자는 종양의 진행과 전이에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었고¹⁾, 특히 내피 세포와 백혈구 및 상피세포에서 주로 발견되는 sICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1)은 백혈구 표면의 배위자인 (ligand)인 lymphocyte function associated antigen-1 (LFA-1)과 결합함으로써^{2,3,4)} 염증성 질환뿐만 아니라⁵⁾ 악성 종양에 있어서도 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다⁶⁾.

sICAM-1은 80-100kD의 당단백분자로서 cytokine인 interleukin-1(IL-1), interferon, tumor necrosis factor (TNF)등의 자극에 의해 염증부위와 면역 반응 부위에서 유리되어 세포의 활성화를 일으키고 유착분자의 발현을 증가시켜 여러 질환의 병인에 관련이 있다⁷⁾.

최근에는 sICAM-1이 악성 흑색종 세포에서 발현이 증가하며, 혈청내 soluble-sICAM-1 (sICAM-1)의 농도가 악성 흑색종 종양의 전이와 비례하여 증가된 것으로 보고되었으며^{6,8,9)}, 반면에 일부에서는 종양세포에서 발현되는 sICAM-1이 자가 임파구에 의한 종양세포의 인지를 증가시켜 악성 종양의 전이를 억제하는 것으로 보고하였다¹⁰⁾. 또한 sICAM-1의 이형이 여러 질환에서 발견되고^{11,12)}, 이들

의 혈청 농도의 증가는 위암, 대장암, 담낭암, 췌장암의 간전이와 관련되며¹³⁾, 악성 흑색종 환자의 생존율의 감소와 관련되는 것으로 보고하였으나¹⁴⁾ sICAM-1이 악성 폐암과의 관련성에 대한 보고는 거의 없다.

이에 저자들은 폐암 환자의 혈청에서 sICAM-1을 측정하여 폐암의 조직학적 분류와 진행 및 전이의 정도에 따른 변화를 알아 보아 폐암의 진단적 가치에 대하여 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1995년 1월 부터 1996년 3월 까지 전북대학교병원 내과에 입원하여 기관지 내시경 및 경피적 세침 흡입술을 이용하여 폐암을 진단 받은 환자 36명을 대상으로 하였으며, 정상 대조군은 비슷한 연령의 다른 질환을 갖고 있지 않은 8명으로 하였다 (Table 1). 정상 대조군과 폐암 환자군사이의 성분포와 연령에는 유의한 차이가 없었으나, 선폐암 환자에서 유의하게 여자가 많았다. 폐암의 조직학적 type에 따른 진행정도를 분류하였으며, 소세포 폐암은 11명으로 평균연령은 59.1세 였다. 이중에서 limited stage는 6명, 평균연령은 59.7세였고, extensive stage는 5명으로 평균연령은 66.0세 였다. 편평상피암 환자는 18명이었고, 평균연령은 62.9세 였으며, TNM분

Table 1. Characteristics of the patients with lung malignancy

	No.	Sex(M/F)	Mean age \pm SEM
Normal control	8	7 / 1	59.1 \pm 2.77
Small cell carcinoma	11	10 / 1	58.3 \pm 2.53
Limited stage	6	6 / 0	59.7 \pm 3.67
Extensive stage	5	4 / 1	66.0 \pm 2.86
Squamous Cell Carcinoma	18	17 / 1	62.9 \pm 2.40
\leq Stage IIIa	7	7 / 0	63.7 \pm 3.52
\geq Stage IIIb	11	10 / 1	62.4 \pm 3.36
Adenocarcinoma (\geq Stage IIIb)	7	4 / 3	63.9 \pm 3.83

Table 2. Serum sICAM-1 levels (ng/ml) in control and patients with lung malignancy

	Mean age \pm SEM
Normal control	215.0 \pm 19.4
Small cell carcinoma	295.5 \pm 43.6
Limited stage	204.6 \pm 40.5
Extensive stage	406.6 \pm 51.2**
Squamous Cell Carcinoma	464.3 \pm 61.8*
≤ Stage IIIa	272.1 \pm 39.9
≥ Stage IIIb	586.7 \pm 79.1***
Adenocarcinoma (≥ Stage IIIb)	479.2 \pm 33.2*

* : Statistically significant difference versus control group ($p < 0.05$)

** : Statistically significant difference versus limited stage ($p < 0.05$)

*** : Statistically significant difference versus ≤ stage IIIa ($p < 0.05$)

류에서 IIIa기 이하군은 7명으로 평균연령은 63.7세 였고, IIIb기 이상군은 11명, 평균연령은 62.4세로서 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 선폐암 환자는 7명으로 평균연령은 63.9세 였고, 진단시기가 늦어 모두 TNM 분류상 IIIb기 이상이였다 (Table 1).

2. 방법

1) 폐암의 진단 및 임상적 분류

임상적으로 폐암이 의심되었던 환자를 대상으로 기관지 내시경을 통한 조직 생검이나 경피적 세침 흡입술을 이용하여 확진을 하였으며, 각 조직학적 분류에 따른 진행정도를 알기 위하여 TNM system을 이용하여 분류하였고, 소세포 폐암은 limited stage와 extensive stage로 분류하였다.

2) 혈액 채취 방법

혈청 sICAM-1농도에 주는 영향을 줄이기 위하여 폐암을 진단 받은 후 치료를 받기 이전에 혈액을 채취하였다. 혈액은 10 ml를 채취하여 2,000 rpm으로 5분 동안 원심 분리한 후 혈청을 분리하였다.

3) 혈청 sICAM-1 농도의 측정

Genzyme사의 Predicta sICAM-1 ELISA kit를 이용하여 측정하였다. 혈청을 표본희석

액과 1:100으로 희석시킨 후 희석한 검체 25 μ L를 96 well microtiter plate의 각 well에 담은 후 Anti-sICAM-HRP Conjugate 75 μ L를 각 well에 첨가하였다. 이를 2시간 동안 실온 (18-24°C)에서 배양한 후 배양이 끝나기 직전에 각 well에 100 μ L의 working substrate reagent를 혼합하고, 실온에서 20분간 배양을 다시 실시하였다. 이후에 각 well에 1 M H₂SO₄ 100 μ L를 다시 혼합한 후 30분 이내에 발색정도를 450 nm에서 plate reader를 사용하여 관찰한 다음 standard용액에서 관찰한 발색정도와 비교하여 검체의 sICAM-1 농도를 계산하였다.

3. 통계처리

측정된 결과는 평균 (\pm SEM)으로 나타냈으며, 모든 성적의 통계적 유의성은 Mann-Whitney U test와 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 검증하였고, p값이 0.05 미만인 경우에 유의있는 것으로 하였다.

결 과

1. 폐암의 조직학적 분류에 따른 혈청 sICAM-1농도의 변화

정상대조군 (n=8)과 폐암 환자 (n=36)의 조직학적 분류 및 staging에 따른 혈청내 sICAM-1 농도를 측정하였다(Table 2). 혈청 sICAM-1의 평균농도는 정상 대조군에서는 $215.1 \pm 19.4 \text{ ng/ml}$ 이었고, 소세포 폐암 환자에서는 $295.5 \pm 43.6 \text{ ng/ml}$ 로 정상 대조군에 비해 증가하는 경향을 보였지만 유의한 차이는 없었다. 편평 상피암 환자에서는 $464.3 \pm 61.8 \text{ ng/ml}$ 로 정상 대조군에 비해 유의한 증가를 보였고, 선폐암 환자에서는 $479.2 \pm 33.2 \text{ ng/ml}$ 로 정상 대조군에 비해 유의한 증가를 보였다 (Figure 1).

2. 폐암의 전이 및 진행에 따른 혈청 sICAM-1농도의 변화

폐암의 전이 및 진행 정도에 따른 정상 대조군과의 변화를 알아 보고자 폐암의 조직학적 분류에 따라 혈청내 sICAM-1농도를 측정하였다 (Table 1). 소세포 폐암 환자에서는

정상 대조군에 비해 유의한 증가를 보이지 않았지만, 폐암의 진행에 따른 변화는 limited stage에서는 혈청 sICAM-1의 평균농도가 $204.6 \pm 40.5 \text{ ng/ml}$ 이었고 extensive stage에서는 $406.6 \pm 51.2 \text{ ng/ml}$ 로 limited stage에 비해 유의한 증가를 보였다 (Figure 2). 편평상피암 환자에서도 IIIa기 이하군은 $272.1 \pm 39.9 \text{ ng/ml}$ 이었고, IIIb기 이상군은 $586.7 \pm 79.1 \text{ ng/ml}$ 를 보여 IIIa기 이하군에 비해 유의한 증가를 보였다 (Figure 3). 그러나, 선폐암의 경우는 모든 환자가 IIIb기 이상이어서 전이 및 진행 정도에 따른 혈청 sICAM-1농도의 변화는 관찰할 수 없었지만, 정상 대조군에 비하여 유의한 증가를 보였다. 폐암에서는 조직학적 분류에 상관없이 폐암의 전이 및 진행에 따라 혈청내 sICAM-1농도가 유의하게 증가하였다.

고 찰

sICAM-1은 비만세포, 임파구, 호산구, 기

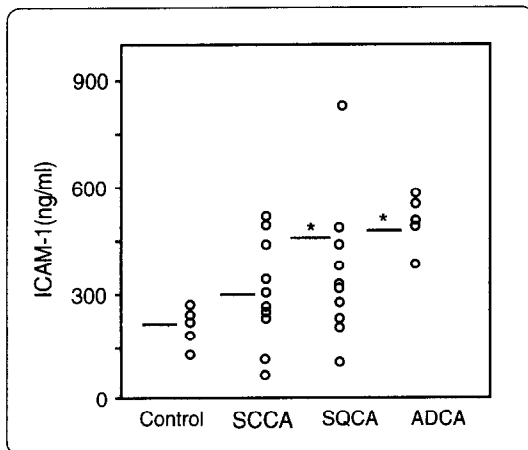


Fig 1. Serum sICAM-1 levels in patients with lung malignancies. The mean value for each group is shown as a horizontal bar.

* represent $p < 0.05$

SCCA : small cell carcinoma
SQCA : squamous cell carcinoma
ADCA : adenocarcinoma

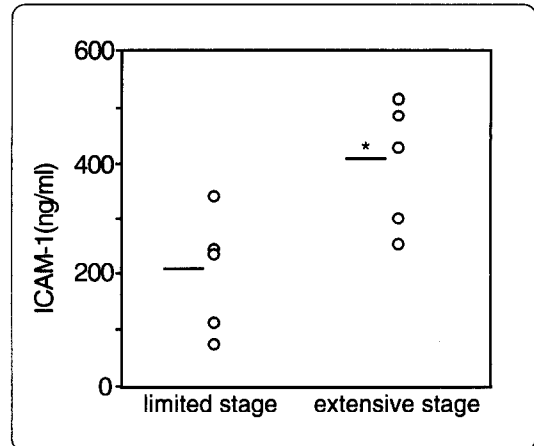


Fig 2. Serum sICAM-1 levels in patients with small cell carcinoma of the lung. The mean value for each group is shown as a horizontal bar.

* represent $p < 0.05$

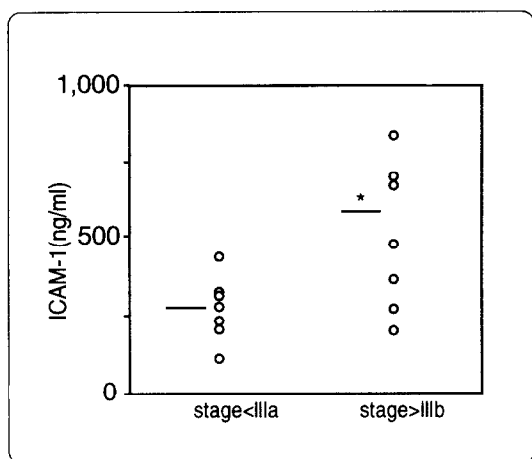


Fig 3. Serum sICAM-1 levels in patients with squamous cell carcinoma of the lung. The mean value for each group is shown as a horizontal bar.

* represent $p < 0.05$

관지의 상피세포 및 내피세포등에 존재하는 80-100kD의 당단백분자로서, cytokine인 interleukin-1 (IL-1), interferon, tumor necrosis factor (TNF)등의 자극에 의해 염증 부위와 면역 반응 부위에서 유리되어 세포의 활성화를 일으키고, 유착분자의 발현을 증가시켜 여러 질환의 병인에 관련되는 것으로 보인다^{7,15)}. 이는 백혈구 표면의 배위자인 LFA-1과 결합함으로써^{2,3,4)}, 세포 매개성 면역반응에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다^{16,17)}.

최근에는 sICAM-1이 악성 흑세포종의 전이에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었으며^{6,8,9,10)}, 또한 sICAM-1의 이형이 여러 질환에서 발견되고^{11,12)}, 이들의 혈청 농도의 증가는 위암, 대장암, 담낭암, 췌장암의 간전이와 관련되며¹³⁾, 악성 흑세포종 환자의 생존율의 감소와 관련되는 것으로 보고하였다¹⁴⁾. 이와 같이 혈청내 sICAM-1은 여러 종양에 있어서 진단 및 예후를 아는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 제시되었었다.

본 연구에서 저자들은 폐암 환자에서 정상

대조군과 혈청 sICAM-1농도를 비교하였으며, 소세포 폐암 환자에서는 증가하는 경향을 보였지만 유의한 차이가 없었다. 그러나, 편평상피암과 선폐암 환자에서는 정상 대조군에 비해 유의한 증가를 보였고, 또한 증가 정도는 조직학적 분류에 따라 차이를 보였다.

폐암의 전이 및 진행 정도에 따른 정상 대조군과의 변화는 소세포 폐암 환자에서는 정상 대조군에 비해 유의한 증가를 보이지는 않았지만, 폐암의 진행에 따른 변화는 limited stage에 비하여 extensive stage에서 유의한 증가를 보였고, 편평상피암 환자에서도 IIIa기 이하군에 비해 IIIb기 이상군에서 유의한 증가를 보였다. 그러나 선폐암의 경우는 모든 환자가 IIIb기 이상이어서 전이 및 진행 정도에 따른 혈청 sICAM-1농도의 변화는 관찰할 수 없었다. 폐암에서는 조직학적 분류에 상관없이 폐암의 전이 및 진행에 따라 혈청내 sICAM-1농도가 유의하게 증가하였다.

sICAM-1이 어디에서 생산되는 지는 확실하지 않으나, sICMA-1은 정상 임파구의 배양 상청액과 악성 흑세포종 세포주와 임파종 세포주의 배양 상청액 모두에서 발견되었으며, 악성 흑세포종 환자의 혈청에서 sICAM-1 농도가 더욱 증가한 것은 암세포에 대한 숙주의 세포 매개성 면역 반응의 증가에 의하거나, 숙주내의 증가한 암세포에서의 유착분자의 shedding의 증가에 기인한다고 하였다¹⁸⁾. 또한 단가 항체를 이용한 종양조직의 면역염색 실험에서 sICAM-1이 암세포와 암세포 주위의 간질세포 (주로 섬유아세포)에서 발현됨을 발견하고, 여러 종양에서 sICAM-1의 증가를 종양세포와 숙주의 면역반응에 의해 야기된다¹⁹⁾. Tsujisaki¹³⁾와 Giavazzi등은¹⁹⁾ 암 환자의 혈청에 존재하는 human sICAM-1에만 특이하게 반응하는 ELISA를 이용한 실험에서 nude mice의 혈청에서 human melanoma cell이 발현하여 shedding 또는 proteolytic cleavage를 통해 유리시킨 sICAM-1이 발견되는 것은 종양조직

이 sICAM-1의 적어도 일부의 근원이 된다고 보고하였다. 또한 human의 악성흑세포종, 대장암, 신세포암 세포주를 배양하여 IL-1, TNF, IL-6등의 cytokine으로 자극하였을 때 종양세포주의 배양상청액에서 sICAM-1이 증가하고 nude mice에서 human sICAM-1에 특이한 ELISA를 이용한 실험에서 nude mice의 혈청에서 sICAM-1을 측정하였고 이는 종양의 크기에 비례하는 것으로 보고하였다.

본 연구에서는 폐암의 조직학적 분류에 따른 혈청 sICAM-1농도의 변화는 소세포 폐암에서 증가하는 경향을 보였지만 유의한 차이가 없었으나, 다른 폐암에서는 유의한 증가를 보였다. 이러한 조직학적 분류에 따른 sICAM-1농도의 차이는 첫째, Bank²⁰⁾의 보고에 의하면 방광암, 유방암, 위장관암, 난소암, 신세포암 및 호지킨씨 임파종등 각 종양에 따라 sICAM-1의 농도의 증가와 Tujisaki¹³⁾의 정상 대조군 및 양성 질환인 췌장염과 담낭염을 위암, 대장암, 담낭암, 췌장암, 식도암과 비교시 sICAM-1농도의 증가에 유의한 차이가 있다는 보고는 폐암에 있어서도 암세포가 유착분자를 유리시키는 기전은 암세포와 숙주의 면역세포와의 면역 반응이 관여되는 것으로 볼 때, 암세포의 조직학적 분류에 따라 면역 세포와의 면역 반응에 차이가 있을 것이고, 이에 의한 유착분자의 발현 및 유리에 차이가 있을 것으로 생각된다. 둘째는 Becker²¹⁾와 Harning¹⁴⁾의 연구에서와 같이 위암 세포는 interferon γ 에 의해 sICAM-1이 발현되어 유리되나, 악성 흑세포종양 세포는 interferon γ , TNF α , IL-1등에 의해 sICAM-1이 발현되듯이 각 종양에 따라 유착분자의 발현에 관여하는 cytokine이 다른 것을 들 수 있다.

폐암의 전이와 진행 정도를 반영하는 staging에 따른 혈청 sICAM-1농도의 증가는 폐암에서 진행의 정도를 평가하는 데 지표로서 이용될 수 있는 예후적인 중요성을 갖을 수도 있을 것으로 사료된다. 종양의 전이 및

진행에 혈청 sICAM-1의 증가는 nude mice를 이용한 흑세포종양 세포를 nude mice의 복강에 주입 후 ELISA를 이용하여 sICAM-1을 측정하였을 때, 종양의 크기에 따라 증가한다는 보고에서 처럼 종양세포의 수가 늘어 날수록 숙주의 면역세포와의 면역 반응이 증가하여 이로 인한 cytokine 분비가 증가가 있고, 이로 인해 유착분자의 발현과 유리가 증가하는 것으로 설명할 수 있다^{19,20)}.

이러한 유착분자의 shedding의 임상적인 중요성은 확실히 알려져 있지는 않지만, 특히 sICAM-1은 LFA-1과 같은 leukocyte $\beta 2$ integrin의 배위사이기 때문에 종양세포와 면역세포간의 상호작용에 중요한 역할을 할 것으로 보여진다. 종양세포에 의한 유착분자의 발현은 면역세포에 의한 인식을 증가시키고 이는 예후가 좋을 것이라는 것을 암시한다. 반면에 순환 종양 세포에서 유리되는 sICAM-1은 종양세포의 cytotoxic T cell 및 natural killer 세포로부터의 면역감시로 부터 피할 수 있게 해준다. 또한 활성화된 내피세포에서의 유착분자의 유리는 종양세포에서 배위자를 차단시켜 종양세포의 내피세포와의 유착을 억제하여 암의 전이를 억제하게 하는 기전일 수도 있다¹⁹⁾.

본 연구에서는 폐암 환자에서 조직학적 분류와 각 조직학적 type에서 전이와 진행 정도에 따른 혈청 sICAM-1농도의 변화를 비교하였으며, 정상 대조군에 비하여 폐암 환자에서 증가하는 것을 보여주었고, 또한 폐암의 전이 및 진행에 따라 증가하는 것을 보여 줌으로서 폐암 환자에서 혈청 sICAM-1의 측정이 폐암이외의 여러 염증성 질환에서도 증가하기 때문에 진단을 위해서는 이용될 수 없지만, 폐암의 진행의 정도를 아는 데 지표로서 사용될 수 있는 것으로 제시하였다. 앞으로 폐암 환자에서 각군의 임상적 특성을 보다 구체적으로 나누어 연구되어야 할 것으로 보이고, 또한 폐암 환자에서 여러가지 치료방법 및 치료 전후의 비교등을 통하여 치료 및 예

후에 sICAM-1의 측정이 임상적으로 이용될 수 있는가에 대한 연구도 있어야 할 것으로 보인다. 이와 더불어 유착분자의 발현과 유리에 대한 보다 많은 연구로 cytokine과 유착분자가 암의 진행에 미치는 영향을 밝힐 수 있을 것이다.

요 약

연구배경 : 내피세포와 백혈구 및 상피세포에서 주로 발견되는 sICAM-1은 백혈구 표면의 배위자인 (ligand)인 LFA-1과 결합함으로써 염증성 질환 이외에 악성 종양의 전이와 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다.

최근에는 혈청내 sICAM-1의 농도가 악성 흑세포종의 전이와 비례하여 증가되는 것으로 보고되었으며, 또한 sICAM-1의 이형이 여러 질환에서 발견되고 이들의 혈청 농도의 증가는 위암, 대장암, 담낭암, 췌장암의 간전이와 관련되며, 악성 흑세포종 환자의 생존율의 감소와 관련되는 것으로 보고하였으나 폐암에서는 이에 대한 보고는 거의 없다.

이에 저자들은 폐암 환자의 혈청에서 sICAM-1을 측정하여 폐암의 조직학적 분류와 진행 및 전이의 정도에 따른 변화를 알아보고 폐암의 진단적 가치에 대하여 알아보고자 하였다.

방법 : 1995년 1월 부터 1996년 3월 까지 전북대학교병원 내과에 입원하여 폐암을 진단 받은 환자 36명을 대상으로 하였으며, 정상 대조군은 비슷한 연령의 다른 질환을 갖고 있지 않은 8명을 대상으로 하였으며, 기관지 내시경을 통한 조직 생검이나 경피적 세침 흡입술을 이용하여 확진을 하였으며, 각 조직학적 분류에 따른 진행정도를 알기 위하여 TNM system을 이용하여 분류하였고, 소세포 폐암은 limited stage와 extensive stage로 분류하였다. Genzyme사의 Predicta sICAM-1 ELISA kit를 이용하여 혈청

sICAM-1농도를 측정하였다.

결과 :

1. 소세포 폐암군에서 혈청 sICAM-1은 정상 대조군에 비해 유의한 증가가 없었으나, extensive stage군에서 limited stage군에 비해 유의한 증가를 보였다.

2. 편평상피암군에서 혈청 sICAM-1은 정상 대조군에 비해 유의한 증가를 보였으며, stage IIIa 기 이하군에 비해 stage IIIb기 이상군에서 유의한 증가를 보였다.

3. 선폐암 환자군에서 혈청내 sICAM-1은 정상 대조군에 비해 유의한 증가를 보였다.

결론 : 혈청 sICAM-1농도의 변화는 폐암의 조직학적 분류에 따라 다르게 나타나며, 폐암의 전이 및 진행과 관련이 있을 것으로 보인다. 폐암 환자에서 혈청 sICAM-1농도의 측정은 폐암에서 진행의 정도를 평가하는 데 지표로서 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Weiss L Chapters 1-3. In : Principles of Metastasis. New York: Academic Press 1985
- 2) Rothelin R, Dustin M, Marlin SD, Springer TA : A human intercellular adhesion molecule (sICAM-1) distinct from LFA1. J Immunol 137 : 1270 1986
- 3) Marlin SD, Springer TA : Purified intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1). Cells, 51 : 813, 1987.
- 4) Makgova MW, Sanders ME, Luce GEG, Dustin ML, Springer TA, Clark EA, Manhani P, Shaw S : sICAM-1 a ligand for LFA-1 dependent adhesion or B. T and myeloid cells. Nature

331 : 86 1988

- 5) Barton RW, Rothlein R, Ksiazek J, Kennedy C : The effect of anti-intercellular adhesion molecule-1 on phorbol-ester-induced rabbit lung inflammation. *J Immunol* **143** : 1278 1989
- 6) Jonson JP, Stade BG, Holzmann B, Schwable W, Riethmuller G : De novo expression of intercellular-adhesion molecule I in melanoma correlates with increased risk of metastasis. *Proc natl Acad Sci USA* **86** : 641 1989
- 7) Natali P, Nicotra MR, Cavaliere R, Bigotti A, RoMano G, Temponi M, Ferrone S: Differential expression of intercellular adhesion molecular I in primary and metastatic lesions. *Cancer Res* **50** : 1271 1990
- 8) Kageshita T, Nakamura T, Yamada M, Kuriya N, Arao T, Ferrone S : Differential expression of melanoma associated antigens in acral lentiginous melanoma and in nodular melanoma lesions. *Cancer Res* **51** : 1726 1991
- 9) Vanky F, Wang P, Patarroyo M, Klein E: Expression of adhesion molecule sICAM-I and major histocompatibility complex class I antigens on human cells is required for their interaction with autologous lymphocytes in vitro. *Cancer Immunol Immunother* **31** : 19 1990
- 10) Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD : A form of circulating sICAM-I in human serum. *J Immunol* **147** : 3788 1991
- 11) Seth R, Raymond FD, Makgoba MW : Circulating sICAM-I isoforms : diagnostic prospects of inflammatory and immune disorders. *Lancet* **338** : 83 1991
- 12) Tsujisaki M, Imai K, Hirata H, Hanzawa Y, Masliya J, Nakano T, Sugiyama T, Matsui M, Hinoda Y, Yachi A : Detection of circulating intercellular adhesion molecule-1 antigen in malignant diseases. *Clin Exp Immunol* **85** : 3 1991
- 13) Harning R, Mainolfi E, Bystryrn JC, Henn M, Merluzzi VI, Rothlein R : Serum levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in human malignant melanoma. *Cancer Res* **51** : 5003 1991
- 14) Rothlein R, Czajkowski NI, O'Neill MM, Marlin SD, Nainolfi E, Merluzzi VJ : Induction of intercellular adhesion molecule 1 on primary and continuous cell lines by proinflammatory cytokines: regulation by pharmacologic agents and neutralizing antibodies. *J Immunol* **141** : 1665 1988
- 15) Albeda SM: Endothelial and epithelial cell adhesion molecules. *Am J Respir Cell Biol* **4** : 195 1991
- 16) Smith CW, Rothlein R, Hughes BJ, Mariscalco MM, Rudloff HE, Schmalstieg FC, Anderson DC : Recognition of an endothelial determinant for CD 18-dependent human neutrophil adherence and transendothelial migration. *J Clin Invest* **82** : 1746 1988
- 17) Martin SD, Staunton DE, Springer TA, Stratowa C, Somergruber W, Merluzzi VJ : A soluble form of intercellular adhesion molecule-1 inhibits rhinovirus infection. *Nature (Lond.)* **344** : 70 1990
- 18) Faull RJ, Russ GR : Adhesion of lymphocytes to stimulated vascular endothelial cells occurs via sICAM-I-

- dependent and sICAM-1-independent pathways. Transplant Proc **22** : 2099 1990
- 19) Giavazzi R, Chirivi RGS, Garofalo A, Rambaldi A, Hemingway IK, Pigott R, Gearing AJH : Soluble intercellular adhesion molecule 1 is released by human melanoma cells and is associated with tumor growth in nude mice. Cancer Res **52** : 2628 1992
 - 20) Banks RE, Gearing AJH, Hemingway IK, Norfolk DR, Perren TJ, Selby PJ : Circulating intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1), E-selectin and vascular cell adhesion molecules-1(VCAM-1) in human malignancies. Br J Cancer **68** : 122 1993
 - 21) Becker JC, Dummer R, Hartmann AA, Burg G, Schmidt RE: Shedding of sICAM-I from human melanoma cell lines induced by IFN- γ and tumor necrosis factor α . J Immunol **147** : 4398 1991
-