

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.001470

淋巴管生成与细胞间粘附分子-1 在宫颈癌中表达的 临床意义

陈晓燕¹, 李庆姝²

(1. 重庆市中医院妇产科, 重庆 400011; 2. 重庆医科大学基础学院病理教研室, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨宫颈癌组织中细胞间粘附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 和淋巴管特异性标记物 D2-40 标记的淋巴管密度 (lymphatic vessel density, LVD) 表达与临床病理因素的关系。**方法:**选择 2015 年 3 月至 2016 年 4 月我院妇产科行手术切除的宫颈癌患者 38 例作为实验组, 同时期年龄匹配行子宫手术的正常宫颈组织和宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 组织标本各 30 例作为对照。**结果:**3 组病人一般基线资料比较没有明显差异 ($P>0.05$); LVD 和 ICAM-1 在宫颈癌组织中的表达明显高于正常宫颈和 CIN 组织中的表达 ($P<0.01$)。宫颈癌中 ICAM-1 和 LVD 表达差异与肿瘤浸润深度、淋巴结转移和国际妇产科联盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分期相关 ($P<0.05$)。ICAM-1 阳性表达的 26 例宫颈癌组织中的 LVD 值为 (15.13 ± 3.22) , ICAM-1 阴性表达组的 12 例宫颈癌组织中的 LVD 值为 (9.85 ± 2.48) , 两者比较差异有统计学意义 ($t=5.021, P=0.004$)。**结论:**LVD 和 ICAM-1 在宫颈癌中的表达明显高于正常宫颈组织, 两者与宫颈癌的淋巴结转移关系紧密。

【关键词】宫颈癌; 淋巴管密度; 细胞间粘附分子**【中图分类号】**R694.5**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2017-02-15

Clinical significance of the expression of intercellular adhesion molecule-1 and lymphangiogenesis in cervical cancers

Chen Xiaoyan¹, Li Qingshu²

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital;

2. Teaching and Research Section of Pathology, College of Basic Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the expression of intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) and the lymphatic vessel density (LVD) of D2-40 markers in cervical cancer tissues, and their relationship with clinicopathological factors. **Methods:** From Mar 2015 to Apr 2016, 38 patients with cervical cancers undergoing surgical excision in our hospital were enrolled as experimental group, while 30 samples of the normal cervical tissue and 30 samples of the cervical intraepithelial neoplasia (CIN) tissue from patients undergoing uterus operation in the same period, with age matched, were selected as the control group. **Results:** There was no significant difference in the baseline information among the three groups. The expression of LVD and ICAM-1 in normal cervical and CIN tissues were significantly lower than that in cervical cancer tissues, and the difference was statistically significant ($P<0.01$). The differences in the expression of ICAM-1 and LVD in cervical cancers were correlated with the invasion depth, lymph node metastasis and FIGO staging. The LVD value in 26 cases of cervical cancers with ICAM-1 positive expression was (15.13 ± 3.22) , but in 12 cases of cervical cancers with negative expression, it was (9.85 ± 2.48) , and the difference was statistically significant ($t=5.021, P=0.004$). **Conclusion:** LVD and the expression of ICAM-1 in cervical cancers were significantly higher than that in normal cervical tissues, and they were closely related with the lymph node metastasis of cervical cancers.

【Key words】cervical cancer; lymphatic vessel density; intercellular adhesion molecule

宫颈癌的发病率占全球女性恶性肿瘤疾病的第二名, 每年约有 50 万新发病例及半数死亡病例^[1]。

目前低收入国家宫颈癌的发病率仍有逐年上升的趋势, 且死亡率仍居高不下^[2]。淋巴转移是宫颈癌最为常见的转移方式, 且宫颈癌淋巴转移与预后的相关性高于原发灶的直接浸润程度, 已成为决定宫颈癌预后重要的独立预测指标^[3]。

许多类型的原发肿瘤中都已经发现新生淋巴

作者介绍: 陈晓燕, Email: 814904735@qq.com,

研究方向: 妇科肿瘤。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180109.0952.006.html>

(2018-01-09)

管的存在^[4-6]。大量不具有成熟结构和功能的新生淋巴管也许促进了肿瘤细胞的转移^[7-8],而在这个过程中,细胞与细胞间粘附性的改变起着至关重要的作用^[9-10]。细胞间粘附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)是粘附分子中免疫球蛋白超家族中的重要一员,发挥着介导粘附反应的作用。ICAM-1 通过与其受体的特异性结合,介导肿瘤细胞与淋巴细胞的粘附,使其粘附作用增强,有利于透过内皮,促使癌细胞的扩散转移^[11]。淋巴管密度(lymphatic vessel density, LVD)常用于评估淋巴管的生成,在肿瘤疾病中具有预测淋巴管转移风险及评估预后等重要地位。I 型粘液跨膜蛋白 podoplanin 能特异性标记淋巴管内皮,用 D2-40 特异性识别 podoplanin,常用于对肿瘤组织中淋巴管计数。目前已有研究显示,某些肿瘤中,ICAM-1 在肿瘤细胞和新生淋巴管中均高表达,而在正常组织中低表达^[12],这也许意味着细胞粘附因子扮演着“引子”的作用,将肿瘤细胞“引入”淋巴管,然后激活淋巴转移程序^[13]。由此可见,ICAM-1 及 LVD 在肿瘤发生发展过程中均扮演着重要的角色,且两者之间联系紧密。本研究拟分别测定正常宫颈组织、宫颈癌前病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 组织及宫颈癌组织中 ICAM-1 及 LVD 的表达,并分析其与宫颈癌各临床参数的关系,以探讨淋巴管生成在宫颈癌疾病的分期和进展中的作用。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选择 2015 年 3 月至 2016 年 4 月我院妇产科收治并行根治性手术治疗的患者。纳入标准:术前未接受过任何宫颈相关治疗;未接受过全身化疗及宫颈局部放疗;术后病理诊断均符合宫颈癌。最终选取 38 例宫颈癌患者的手术标本,患者年龄 43~75 岁,中位年龄 57 岁。所有病例都经过病理诊断,临床分期均采用 2009 年国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)标准: I 期 14 例

(Ia 6 例, Ib 8 例), II 期 24 例(IIa 24 例);病理类型及分级按照 WHO 原则:鳞癌 22 例,腺癌 16 例;组织学分类:高分化 12 例,中分化 16 例,低分化 10 例;淋巴结有转移 16 例,无转移 22 例。选择同时期年龄匹配行子宫手术的正常宫颈组织(年龄 43~75 岁,中位年龄 55 岁)和宫颈癌前病变(宫颈上皮内瘤变, CIN, 年龄 45~72 岁,中位年龄 54 岁)组织标本各 30 例作为对照。3 组病例一般基线资料比较,差异均无统计学意义,具体见表 1。将不同宫颈组织标本按病理检查常规予以 40 g/L 福尔马林固定,石蜡包埋切片后进行免疫组化染色。

1.2 免疫组化检测 ICAM-1 表达和 D2-40 标记 LVD

ICAM-1 和 D2-40 单抗从 San Cruz corporation(USA)购买,一抗工作浓度分别为 1:150 和 1:100。SP 试剂盒购自福州迈新生物有限公司。操作按试剂盒说明进行,阳性对照选择已知阳性片,阴性对照则用 PBS 液替代一抗。

1.3 结果判断

D2-40 标记的 LVD: D2-40 阳性表达于肿瘤淋巴管内皮,使内皮细胞胞质或细胞膜显示棕黄色。先用低倍镜(100×)观察淋巴管,找寻高密度区域,然后在高倍镜(400×)下随机选择 5 个区域计数染色的淋巴管,取平均值作为结果。

ICAM-1 阳性的特征是细胞膜或细胞质呈棕色,高倍镜(400×)下随机选择 20 个区域计数阳性细胞,以阳性细胞/细胞总数的比值作为结果,小于 10%计作阴性,大于 10%计作阳性。

1.4 统计学分析

采用统计学软件 SPSS 17.0 进行数据分析。计数数据用率表示, $n > 40$ 时采用卡方检验, $n < 40$ 时采用 Fisher 确切概率法检验;计量数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间计量数据比较采用单因素方差分析,其组间两两比较采用 LSD- t 法;2 组间计量资料比较采用两独立样本 t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 LVD 和 ICAM-1 在不同宫颈组织中的表达

D2-40 阳性表达于肿瘤淋巴管内皮细胞胞质或者细胞膜,呈棕黄色。所有宫颈组织中的淋巴管内皮细胞均有 D2-40 阳性表达,其中正常宫颈组织中 LVD 稀少, CIN 标本弱阳性表达,宫颈癌组织中 LVD 表达较多,差异有统计学意义($F = 184.140, P = 0.003$)。正常宫颈组织中淋巴管形态相对较小

表 1 3 组病例一般基本资料比较($\bar{x} \pm s$)
Tab.1 General information of all patients in 3 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	年龄(岁)	体质量(kg)	BMI(kg/m ²)	初潮年龄(岁)
正常宫颈组	30	55.8 $\pm$ 13.6	60.2 $\pm$ 24.1	25.6 $\pm$ 9.7	12.4 $\pm$ 3.1
CIN组	30	54.3 $\pm$ 12.8	58.8 $\pm$ 22.4	26.3 $\pm$ 8.4	13.2 $\pm$ 3.5
宫颈癌组	38	57.1 $\pm$ 15.4	62.6 $\pm$ 26.7	27.2 $\pm$ 7.3	13.7 $\pm$ 4.1
F 值		0.332	0.214	0.317	1.083
P 值		0.719	0.812	0.735	0.345

且分布均匀,而宫颈癌组织中淋巴管形态不规则且大多数分布于肿瘤细胞周围。ICAM-1 阳性表达于细胞膜或细胞质,呈棕色。宫颈癌组织中 ICAM-1 阳性表达率为 68.4%(26/38),而正常宫颈组织中阳性表达率为 10%(3/30),CIN 组织中为 16.7%(5/30),差异有统计学意义($F=31.455, P=0.000$)。具体见表 2 和图 1。

表 2 LVD 和 ICAM-1 在不同宫颈组织中的表达比较

Tab.2 The expressions of LVD and ICAM-1 in different groups

组别	例数 (n)	LVD	ICAM-1 阳性表达 例数 (n, %)
正常宫颈组	30	4.72 ± 1.34	3 (10.0)
CIN 组	30	6.43 ± 1.85	5 (16.7)
宫颈癌组	38	12.61 ± 2.06 ^a	26 (68.4) ^a
F_{χ^2} 值		184.140	31.455
P 值		0.003	0.007

注:a,与正常宫颈组比较, $P < 0.05$

2.2 ICAM-1 表达、LVD 与宫颈癌临床病理参数间的关系

宫颈癌中 ICAM-1 表达与患者年龄、肿瘤大小、肿瘤病理类型和分化程度无关;与浸润深度、淋巴结转移和 FIGO 分期相关;ICAM-1 表达越高,肿瘤浸润深度越深,越容易出现淋巴结转移,FIGO 分期越高。D2-40 标记的 LVD 与患者年龄、肿瘤大小、病理类型和分化程度等无关;与浸润深度、淋巴结转移和 FIGO 分期相关;LVD 越高,肿瘤浸润深度越深,越容易出现淋巴结转移,FIGO 分期越高(表 3)。

2.3 宫颈组织 ICAM-1 表达的 logistic 回归分析

宫颈癌患者宫颈组织 ICAM-1 表达较正常及 CIN 患者高,logistic 回归分析示浸润深度、淋巴转移、FIGO 分期为 ICAM-1 表达的独立危险因素,其中淋巴转移及 FIGO 分期的相对危险度更大(表 4)。

表 3 38 例宫颈癌患者宫颈组织 ICAM-1 表达、LVD 与宫颈癌临床病理因素的关系

Tab.3 The relationship between the ICAM-1 expression and LVD of cervical tissues and clinicopathological factors

病理参数	例数	ICAM-1 + -	P 值	LVD	t/F 值	P 值
年龄(岁)						
≤50	17	9 8	0.065	10.75 ± 3.62	1.845	0.073
>50	21	17 4		13.14 ± 4.23		
肿瘤大小(cm)						
<3	20	14 6	0.825	11.46 ± 3.97	1.806	0.079
≥3	18	12 6		13.84 ± 4.15		
病理类型						
鳞癌	22	17 5	0.169	10.85 ± 2.93	1.595	0.119
腺癌	16	9 7		12.41 ± 3.04		
分化程度						
高分化	12	6 6	0.302	10.71 ± 2.89	2.760	0.083
中分化	16	13 3		11.25 ± 2.65		
低分化	10	7 3		14.18 ± 3.86		
浸润深度						
≤1/2 间质	21	11 10	0.041	10.91 ± 2.85	3.003	0.004
>1/2 间质	17	15 2		14.12 ± 3.74		
淋巴转移						
是	16	14 2	0.031	15.23 ± 4.21	2.645	0.012
否	22	12 10		11.81 ± 3.68		
FIGO 分期						
I 期	14	6 8	0.016	9.74 ± 2.43	2.186	0.035
II 期	24	20 4		11.86 ± 3.11		

2.4 宫颈组织 LVD 表达水平的多因素线性回归分析

宫颈癌患者宫颈组织 LVD 表达的多因素线性回归分析示浸润深度、淋巴转移、FIGO 分期为 LVD 表达的独立危险因素,其中淋巴转移及淋巴结转移的相对危险度更大(表 5)。

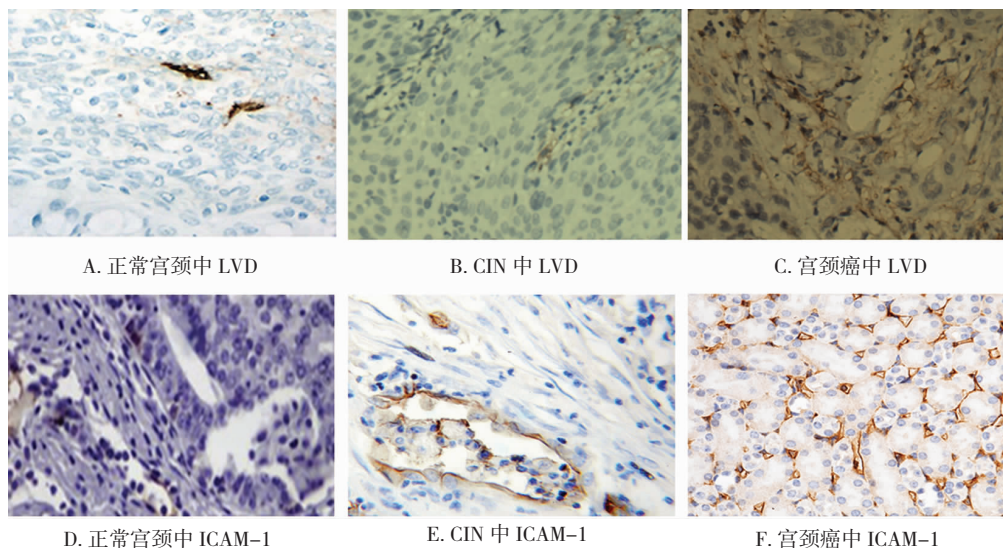


图 1 免疫组化检测 3 组宫颈组织中 LVD、ICAM-1 的表达 (400 ×)

Fig.1 The expressions of LVD and ICAM-1 in different groups in immunohistochemistry (400 ×)

表 4 宫颈组织 ICAM-1 表达的 logistic 回归分析

Tab.4 Logistic analysis of the ICAM-1 expression in cervical tissues

病理参数	<i>b</i>	<i>SE(b)</i>	Wald (χ^2)	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	
年龄	0.182	0.165	1.793	0.083	3.778	0.889	16.055
肿瘤大小	1.102	0.925	0.111	0.912	0.857	0.218	3.371
病理类型	0.562	0.358	1.261	0.217	0.378	0.093	1.539
分化程度	0.985	1.253	0.839	0.408	2.333	0.561	9.717
浸润深度	2.125	0.702	2.082	0.046	5.833	1.063	32.021
淋巴转移	1.569	0.498	2.183	0.037	6.818	1.238	37.546
FIGO分期	1.984	0.668	2.436	0.021	6.667	1.476	30.107

表 5 宫颈组织 LVD 表达水平的多因素线性回归分析

Tab.5 Multivariate linear regression analysis of the expression level of LVD in cervical tissues

病理参数	<i>b</i>	<i>SE(b)</i>	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	95% <i>CI</i>	
年龄	0.203	0.126	1.745	0.089	0.101	0.407
肿瘤大小	0.902	0.425	1.786	0.082	0.251	3.237
病理类型	0.752	0.456	1.569	0.125	0.201	2.825
分化程度	1.056	0.597	1.676	0.102	0.232	4.801
浸润深度	2.625	0.725	2.639	0.012	0.495	13.929
淋巴转移	2.036	0.634	2.369	0.023	0.428	9.695
FIGO分期	1.526	0.631	2.073	0.045	0.322	7.241

2.5 宫颈癌组织 ICAM-1 表达水平与 LVD 之间的相关性

ICAM-1 阳性表达的 26 例宫颈癌组织中的 LVD 值为 (15.13 ± 3.22) , ICAM-1 阴性表达组的 12 例宫颈癌组织中的 LVD 值为 (9.85 ± 2.48) , 两者比较差异有统计学意义 ($t=5.021$, $P=0.004$)。

3 讨论

我国作为发展中大国,宫颈癌患者的人数一直居高不下,宫颈癌已严重威胁我国女性的生命和健康,且通常发生深肌层浸润和侵袭转移,不利于预后^[14]。淋巴转移是宫颈癌最为常见的转移方式,影响肿瘤的发生及患者的预后。以往肿瘤研究更多的是关注远处转移,但对转移早期改变的研究相对较少。肿瘤的淋巴转移与血运转移有相似之处,最开始都是肿瘤细胞迁徙进入淋巴管或血管^[15]。大量研究已经证实宫颈癌中有淋巴管形成,这很可能与肿瘤细胞淋巴转移密切相关,但目前其具体的机制尚不明了。D2-40 是一种单克隆抗体,它可以特异性地标记淋巴管内皮细胞而将淋巴管与血管区分开来,因敏感性较高被大家青睐^[16]。患者肿瘤中 LVD 越高,发生淋巴转移的概率越大^[17]。本研究结果显示,LVD 在不同宫颈组织中差异表达明显,在癌组

织中表达最高,而且伴淋巴结转移者其 LVD 值更高,表明肿瘤病灶周围微淋巴管的形成及增多可能参与了肿瘤细胞繁殖与转移的过程;癌组织中 LVD 与浸润深度、淋巴结转移和 FIGO 分期相关,提示 LVD 水平随 FIGO 分期的发展而增高,且由于分期高的病人癌细胞浸润侵袭活动较分期低的更为频繁,故会分泌更多促淋巴管生长的因子而促进淋巴管的生长,满足肿瘤细胞的侵袭及远端转移活动,而淋巴及远处转移的发生常常提示分期较晚,预后较差。以上结果充分证实了宫颈癌时 LVD 与浸润深度、淋巴结转移和 FIGO 分期的密切联系,这与之前的研究结果一致^[18]。

细胞粘附因子在许多肿瘤中都有异常表达,但其作用一直存在争议^[19-24]。以往研究表明,ICAM-1 与黑色素瘤转移风险密切相关^[25-26]。肿瘤细胞中细胞粘附因子阳性的乳腺癌患者有更好的预后和更高的总体生存率^[27-28]。结直肠癌中 ICAM-1 高表达与肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移和 TNM 分期相关^[10]。Di 等^[11]在宫颈癌的原发灶及淋巴转移灶中检测 ICAM-1 表达情况,结果发现转移灶中 ICAM-1 表达明显高于原发灶 ($P<0.01$), ICAM-1 表达与淋巴结转移相关 ($r=0.654$, $P<0.01$),提示 ICAM-1 参与了宫颈癌淋巴转移。本研究结果表明 ICAM-1 在不同宫颈组织中呈现出差异表达,以癌组织表达最高。有研究表明,某些肿瘤中,细胞粘附因子也许能将肿瘤细胞“引入”新生淋巴管,促进肿瘤细胞的淋巴转移^[12-13]。本研究结果表明在伴有淋巴结转移的宫颈癌中,其 ICAM-1 阳性表达率和 LVD 值均较高 ($P<0.05$)。由此推测:宫颈癌组织中高表达的 ICAM-1 可能为癌细胞进一步侵入新生淋巴管提供了更有利的条件,而肿瘤 LVD 的增加,则有利于促进宫颈癌细胞经由淋巴道转移。研究中还发现, ICAM-1 表达与宫颈癌浸润深度有关,浸润越深其表达越高,且合并淋巴结转移者 ICAM-1 阳性率亦高于无淋

巴结转移者,提示 ICAM-1 在宫颈癌中的表达在某种程度上反映了宫颈癌的侵袭和转移潜能。本研究中比较有意思的现象是,在 16 例伴淋巴结转移病例中有 2 例免疫组化 ICAM-1 表达呈阴性,这可能是因为肿瘤本身的异质性导致遗传性状不稳定,并非所有的肿瘤都能通过淋巴道转移,只有对淋巴途径具有亲和能力、能适应淋巴结环境的肿瘤细胞,才能最终发展成为淋巴结转移灶。

综上所述,ICAM-1 过表达与宫颈癌的淋巴管生成密切相关,两者与宫颈癌的淋巴结转移关系紧密。但宫颈癌中 ICAM-1 能否将肿瘤细胞“引入”新生淋巴管,促进肿瘤淋巴转移,以及“引入”的具体机制还需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-386.
- [2] Parkin DM, Louie KS, Clifford G. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the Asia Pacific region[J]. *Vaccine*, 2008, 26(S12): M1-16.
- [3] 夏程程, 石 红. 宫颈癌淋巴结转移及宫旁浸润诊断研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(5): 534-538.
- [4] Franchi A, Gallo O, Massi D, et al. Tumor lymphangiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma: a morphometric study with clinical correlations[J]. *Cancer*, 2004, 101(5): 973-978.
- [5] Achen MG, Stacker SA. Tumor lymphangiogenesis and metastatic spread—new players begin to emerge[J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(8): 1755-1760.
- [6] Nagahashi M, Ramachandran S, Rashid OM, et al. Lymphangiogenesis: a new player in cancer progression[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(32): 4003-4012.
- [7] Mumprecht V, Detmar M. Lymphangiogenesis and cancer metastasis[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(8A): 1405-1416.
- [8] Christiansen A, Detmar M. Lymphangiogenesis and cancer[J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(12): 1146-1158.
- [9] Wai Wong C, Dye DE, Coombe DR. The role of immunoglobulin superfamily cell adhesion molecules in cancer metastasis[J]. *Int J Cell Biol*, 2012, 2012: 340296.
- [10] Kobayashi H, Boelte KC, Lin PC. Endothelial cell adhesion molecules and cancer progression[J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(4): 377-386.
- [11] Di D, Chen L, Wang L, et al. Downregulation of human intercellular adhesion molecule-1 attenuates the metastatic ability in human breast cancer cell lines[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1541-1548.
- [12] Yan J, Jiang Y, Ye M, et al. The clinical value of lymphatic vessel density, intercellular adhesion molecule 1 and vascular cell adhesion molecule 1 expression in patients with oral tongue squamous cell carcinoma[J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10(S): C125-130.
- [13] Alitalo A, Detmar M. Interaction of tumor cells and lymphatic vessels in cancer progression[J]. *Oncogene*, 2012, 31(42): 4499-4508.
- [14] 闫 慧, 薛 冰. 血清肿瘤标志物 CA125、CEA 联合检测在宫颈癌诊断中的临床价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 17(1): 134-135.
- [15] Sahai E. Illuminating the metastatic process[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(10): 737-749.
- [16] 田 东, 付茂勇. 肿瘤相关微淋巴管内皮细胞的研究进展[J]. *肿瘤*, 2011, 31(5): 280-284.
- [17] Kozłowski M, Naumnik W, Niklinski J, et al. Lymphatic vessel invasion detected by the endothelial lymphatic marker D2-40 (podoplanin) is predictive of regional lymph node status and an independent prognostic factor in patients with resected esophageal cancer[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2011, 49(1): 90-97.
- [18] Baluk P, Fuxe J, Hashizume H, et al. Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(10): 2349-2362.
- [19] Silva HC, Garcao F, Coutinho EC, et al. Soluble VCAM-1 and E-selectin in breast cancer: relationship with staging and with the detection of circulating cancer cells[J]. *Neoplasma*, 2006, 53(6): 538-543.
- [20] Dymicka-Piekarska V, Guzinska-Ustymowicz K, Kuklinski A, et al. Prognostic significance of adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and VEGF in colorectal cancer patients[J]. *Thromb Res*, 2012, 129(4): e47-50.
- [21] Bockhorn M, Jain RK, Munn LL. Active versus passive mechanisms in metastasis: do cancer cells crawl into vessels, or are they pushed? [J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(5): 444-448.
- [22] Colaiácovo R, Assef MS, Ganc RL, et al. Rectal cancer staging: correlation between the evaluation with radial echoendoscope and rigid linear probe[J]. *Endosc Ultrasound*, 2014, 3(3): 161-166.
- [23] Johnson JP. Cell adhesion molecules in the development and progression of malignant melanoma[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 1999, 18(3): 345-357.
- [24] Ding YB, Chen GY, Xia JG, et al. Association of VCAM-1 overexpression with oncogenesis, tumor angiogenesis and metastasis of gastric carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(7): 1409-1414.
- [25] Johnson JP, Stade BG, Holzmann B, et al. De novo expression of intercellular-adhesion molecule 1 in melanoma correlates with increased risk of metastasis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(2): 641-644.
- [26] Natali P, Nicotra MR, Cavaliere R, et al. Differential expression of intercellular adhesion molecule 1 in primary and metastatic melanoma lesions[J]. *Cancer Res*, 1990, 50(4): 1271-1278.
- [27] Madhavan M, Srinivas P, Abraham E, et al. Down regulation of endothelial adhesion molecules in node positive breast cancer: possible failure of host defence mechanism[J]. *Pathol Oncol Res*, 2002, 8(2): 125-128.
- [28] Ogawa Y, Hirakawa K, Nakata B, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in invasive breast cancer reflects low growth potential, negative lymph node involvement, and good prognosis[J]. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(1): 31-36.

(责任编辑: 冉明会)