

單源抗體在腫瘤診斷上之應用 ——外科病理診斷之新利器

施洽雯 賴義雄

人類細胞中級絲有各種不同的單源抗體，它們在辨別腫瘤細胞是上皮性來源，肌肉性來源，間葉細胞來源，神經性來源或是神經膠質細胞來源方面是一種新的，重要的診斷方法。其主要原理是建立在細胞之特異性中級絲，而做為病理診斷之新利器。本文中我們回顧最新之文獻報告，加上我們幾年來使用中級絲單源抗體和其他細胞特異性蛋白質在病理診斷上之經驗。癌以呈現cytokeratin為其特徵。肉瘤中屬於肌肉性細胞來源者呈現desmin陽性，而非肌肉性細胞來源者則為vimentin陽性。GFAP主要表現在星形細胞或室管膜細胞來源之腫瘤中。若為神經性來源之腫瘤則呈現neurofilament陽性反應。除上述中級絲外，攝護腺特異性抗原為攝護腺組織之特徵。白血球共同抗原為白血球細胞來源腫瘤之特徵。Chromogranin主要表現在內分泌腫瘤中。Ki-67為新發展出來之單源抗體，它能偵測出所有進入細胞分裂環中包括G1, G2, M和S期之細胞，而對於評估腫瘤的惡性度有重要價值。

Key words: cytokeratin, desmin, vimentin, neurofilament, glial fibrillary acidic protein

(中山醫學 1: 1~19, 1990)

在人類細胞中含有三種主要細胞骨架結構 (cytoskeletal structure) ⁽¹⁾，即(1)微絲 (micro-filament) 亦稱為肌動蛋白絲 (actin filament)，其直徑約為5至6nm。(2)微小管 (micro-tubule)，直徑約為20至25nm。(3)中級絲 (intermediate filament)，直徑約為7至11nm舉凡細胞的形態，內部結構，和物理化學性質均與這些細胞骨架結構息息相關。而這些細胞骨架結構更由次單位蛋白質 (sub-unit protein) 的構成，所以其生化特性彼此互異。微絲與微小管之穩定性較差而中級絲則不然，無論是正常細胞或腫瘤細胞，在經過一連

串組織切片製做過程中，大多能保留其中級絲之特性。因此中級絲單源抗體較被廣泛的應用於病理診斷上。中級絲依其生化特性可分為五大類，即(1)cytokeratin，廣泛存在於上皮細胞中。(2)vimentin或稱為纖維母細胞中級絲 (fibroblast intermediate filament)，廣泛存在於間葉細胞 (mesenchymal cells) 中。(3)desmin，是肌肉細胞中所特有之中級絲。(4)glial fibrillary acidic protein, GFAP是神經膠質細胞之特異性蛋白。(5)neurofilament，存在於中樞神經系統或周邊神經系統中神經性來源 (neural origin) 之正常組織或腫瘤中

。本文將就這些中級絲單源抗體和其他存在於某些特定組織細胞中之單源抗體在病理診斷上之應用做一介紹，並就其最新發展與在臨床治療和預後之評估上之應用做深入探討。

中級絲單源抗體

Cytokeratin

Cytokeratin目前已知有19種⁽²³⁾，分子量由40KD (kilo-dalton) 到68KD。雖然最初認為它只存在於角化性 (keratinizing) 上皮細胞，但後來的研究發現它也存在非角化性的上皮細胞中，如腺體上皮細胞^(4,5,6) (圖1)，或是一些管道 (duct) 之上皮細胞。亦即它廣泛存在於所有上皮細胞中，少數的例外如眼球晶狀體 (lens)⁽⁷⁾ 上皮細胞和腎絲球鮑氏中之足細胞 (podocyte)^(8,9)。這二種上皮細胞不含cytokeratin而只含vimentin之中級絲蛋白。雖然以生化電泳分析得知有19種不同分子量之cytokeratin (表1) 但一般可大分為二大類，即高分子量cytokeratin與低分子量cytokeratin。文獻報告指出低分子量cytokeratin存在於單層非鱗狀上皮細胞中，而高分子量cytokeratin則存在於複層鱗狀上皮細胞中 (圖2)。Cytokeratin在各種上皮細胞之分佈如表 (表2)，而cytokeratin在各腫瘤之分佈如表 (表3)。cytokeratin也存在於神經內分泌腫瘤中^(10,11)，據Bolen⁽¹²⁾的報告小細胞型肺癌只對低分子量cytokeratin單源抗體呈陽性反應，但本人在病理研究所期間曾採用分子量為56KD之cytokeratin對35例之小細胞型肺癌行免疫組織化學染色，結果仍有9例呈陽性反應，此結果推翻了Bolen之理論。而合理之解釋為小細胞型肺癌中也含有某些高分子量之cytokeratin。

Vimentin

Vimentin又稱為纖維母細胞中級絲，分子量為57KD⁽¹³⁾，它主要存在於纖維母細胞和其它中胚層間葉細胞中。舉凡內皮細胞 (end-

othelial cells)，血液細胞 (blood cells)，軟骨細胞 (chondrocyte)^(4,13,14)，均對vimentin單源抗體呈陽性反應。其它如黑色素細胞 (melanocyte)⁽¹⁵⁾，Langerhan細胞也呈陽性反應。以皮膚為例，鱗狀上皮細胞對vimentin呈陰性反應而真皮層之血管內皮細胞，纖維母細胞和上皮層中Langerhan細胞和黑色素細胞則呈陽性反應。因此vimentin對於間葉細胞來源之腫瘤有其特異性 (表4)。對一分化不好之腫瘤，判定其為癌 (carcinoma) 或肉瘤 (sarcoma)，vimentin與上述之cytokeratin為很好之腫瘤標記。大體而言cytokeratin陽性者為癌而vimentin陽性者為肉瘤。雖然如此，但偶而會出現二種單源抗體均呈陽性反應之現象 (表5)。所以在行單源抗體免疫組織化學染色時，必須由多方面做客觀之考量，而不可過於獨斷，以免有誤診現象。

Desmin

Desmin為一分子量約55KD之蛋白質，它是肌肉細胞中之主要中級絲，最早由lazarides和Hubbard於1976年所發現⁽¹⁶⁾。肌肉細胞包括橫紋肌細胞，平滑肌細胞和心肌細胞均含有此一特異性相當高之中級絲^(17,18)。如果腫瘤對desmin單源抗體呈陽性反應，幾乎可判定其為肌肉細胞來源之腫瘤。在橫紋肌和心肌中，desmin主要存在於Z帶 (Z band) 和心肌間盤 (intercalated disks) 中^(19,20)。一般而言分化較好者其desmin呈強陽性反應 (圖3)，而分化差者則為弱陽性甚至陰性反應。雖desmin之特異性 (specificity) 很高，可做為肌肉細胞來源腫瘤之重要標記，但其敏感度 (sensitivity) 卻不是很高。本人曾經驗過分化很好之平滑肌瘤對desmin呈陰性反應 (圖4)，而以其他單源抗體證實其為肌肉細胞來源之腫瘤 (圖5)。

Glial fibrillary acidic protein, (GFAP)

GFAP為一分子量約52KD之蛋白質，最初乃由Eng等⁽²¹⁾由多發生硬化症 (multiple

Table 1. Cytokeratin之種類

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
MW	68	65	63	59	58	56	54	52	64	56	56	55	54	50	50	48	46	45	40

Table 2. Cytokeratin在各上皮細胞之分佈

No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Epidermis	+	(+)			+				+	+			+	+	(+)				
Hair follicle					+								+	+	(+)	+			
Sebaceous gland				+	+	+			(+)	(+)				+	(+)	(+)			
Cornea			+		+						+								
Exocervix	+	(+)		+	+	+						+	+	(+)	(+)	(+)			(+)
Epithelium																			
Tongue				+	+	+						+	+	+	(+)	+			(+)
Epiglottis				+	+	+						+	+	+	(+)	+			(+)
Esophagus				+	+	(+)						+	+	(+)	(+)	(+)			(+)
Anal canal	+	(+)	+	+					+	+		+	+	+	(+)	(+)			
Trachea					+	(+)	(+)	+				+	+	(+)	+		+	(+)	+
Gall bladder							+	+										+	+
Amnion					+	+	+							(+)		+		(+)	+
Bladder					(+)		+	+					(+)					(+)	+
Mucosa																			
Colon							+											+	+
Intestine							+											+	+
Hepatocyte							+												+

註：35βH11為低分子量cytokeratin
34βE12為高分子量cytokeratin

Table 3. Cytokeratin於各腫瘤之表現

Tumor	Source	35 β H11	34 β E12
Squamous cell	Skin	-	+
Carcinoma	Lung	-	+
	Nasopharynx	-	+
	Cervix	+, -	+
	Lung	-	-
Sarcoma	Lymph node	-	-
Adenocarcinoma	Thyroid	+	+, -
	Colon	+	+, -
	Liver	+	-
	Endometrium	+	-
Neuroblastoma	Adrenal	-	-
Meningioma	Brain	-	-

Table 4. Vimentin於各腫瘤之表現

Tumor	Source	43 β E8
Squamous cell	Skin	-
Carcinoma	Breast	-
	Lung	-
	Cervix	-
	Testis	+, -
Adenocarcinoma	Stomach	-
	Colon	-
	Lung	-
	Endometrium	+, -
	Liver	-
Fibromyxoma	Bone	+
Chondrosarcoma	Bone	+
Giant cell tumor	Bone	+
MFH	Bone	+
Leiomyoma	Uterus	+
Fibroma	Ovary	+
Schwannoma	Subcutis	+
Fibrosarcoma	Lung	+
Wilms tumor	Kidney	+
Seminoma	Testis	-

註：43 β E8為vimentin抗體

Table 5. 腫瘤同時呈現cytokeratin與vimentin陽性

Tumor	Cytokeratin	Vimentin
Ovarian carcinoma	+	+,-
Thyroid carcinoma	+	+,-
Renal cell carcinoma	+	+
Endometrial carcinoma	+	+

sclerosis) 中之神經膠質斑 (gliotic plaque) 所分離出來。星形細胞 (astrocyte) 和室管膜細胞 (ependymal cells) 之細胞突出 (process) 中均含有GFAP^(21,22) (圖6), 然而寡樹突膠質細胞 (oligodendrocytes) 則不含GFAP。GFAP之存在並非局限於中樞神經系統中, 它也可出現在具有神經膠質分化之性腺畸胎瘤 (gonadal teratoma) 中, 甚至在周邊神經系統之腫瘤中⁽²³⁾ 或是唾液腺之混合瘤 (mixed tumor)⁽²⁴⁾ 中也可能出現。無論如何GFAP仍為神經膠質細胞贅生腫瘤的一值得信賴之腫瘤標記。

Neurofilament

Neurofilament對神經元細胞 (neuron) 具有特異性, 它主要存在於神經脊 (neural-crest) 或是神經外胚層 (neuroectodermal) 來源之組織或腫瘤中。依分子量可分為三種即68KD, 150KD和200KD。⁽²⁵⁾ 文獻報告指出在神經節細胞瘤 (ganglioneuroma), 神經節母細胞瘤 (ganglioneuroblastoma), 神經節瘤 (ganglioma) 或是神經母細胞瘤 (neuro-

blastoma) 中均可出現neurofilament⁽²⁶⁻²⁸⁾。然而有些神經節細胞卻完全不含neurofilament^(4,29,30)。我們相信這與使用試劑中單源抗體之分子量有關。Mukai⁽²⁸⁾ 等人的研究指出, 分子量較低之neurofilament較廣泛存在於神經來源之腫瘤中, 而高分子量之neurofilament則只在某些特定腫瘤中出現。除此之外neurofilament也能出現於神經內分泌腫瘤中⁽³¹⁾, 本人曾對35例小細胞型肺癌行neurofilament免疫組織化學染色, 結果有24為陽性 (圖7), 而對照組的類癌更是呈明顯陽性反應 (圖8)。足證小細胞型肺癌確實具有神經分化之性質。

綜合上述得知腫瘤細胞不論其為原發性或是轉移性, 當其組織形態學上無法判斷其來源或性質時, 我們可利用各種中級絲單源抗體, 以免疫組織化學染色法做正確的診斷 (表6)。

除了上述五種中級絲蛋白外, 某些細胞內含有特殊之蛋白質, 利用其單源抗體免疫組織反應, 對於腫瘤之診斷有其重要價值。分述如

Table 6. 中級絲抗體與腫瘤細胞之關係

I.F	Cytokeratin	Vimentin	N.F	GFAP	Desmin
MW(KD)	40-68	57	68,150,200	52	55
Tumor of cell origin	Hepatocyte Pneumocyte Glandular Epi Squamous Epi Urothelium Mesothelium	Fibroblast Schwann cell Lymphocyte Chondrocyte Sertoli cell	Axons Dendrite	Astrocyte Tanocyte	Muscle Purkinje Cell

下：

P.S.A. 存在於正常攝護腺 (prostate) 組織或其腫瘤中，是一特異性相當高之單源抗體。因此對一些分化不好之腫瘤或是遠端轉移而不知其原發部位之腫瘤，如以P.S.A. 免疫組織化學染色呈陽性，則幾乎可斷言是攝護腺之腫瘤。作者曾經驗一轉移到軟組織 (soft tissue) 之腫瘤，分化不好 (圖9)，不知其原發部位，臨床上也無法檢查出原發腫瘤位置。最後以P.S.A. 免疫組織化學染色呈陽性反應 (圖10)，而診斷為攝護腺轉移之腫瘤。最後泌尿科醫師終於在攝護腺找到一0.5公分大小之腫瘤，經切片檢查確定為攝護腺癌。所以P.S.A. 在攝護腺來源之腫瘤的診斷上真是功不可沒。

Common leukocyte antigen, (CLA)

此乃對淋巴球細胞或其相關組織或腫瘤有特異性之單源抗體。對一些分化不好之腫瘤如果組織形態學上懷疑為淋巴球細胞來源之腫瘤則C.L.A. 不失為很好的輔助診斷工具。舉例為證，某70歲男性病人在右小腿上有8至9顆小結節 (圖11)，組織切片檢查為分化不好之腫瘤 (圖12)，多位病理學家對組織形態看法不一致。最後以各種單源抗體進行免疫組織化學染色，結果C.L.A. 為陽性反應 (圖13)，因而診斷為皮膚之原發性惡性淋巴瘤。

Chromogranin

Chromogranin最早是在牛的腎上腺髓質中所發現，主要存在於含catecholamine之顆粒中⁽³²⁾。後來發現它也廣泛存在於內分泌組織或腫瘤中⁽³³⁾。Wilson⁽³⁴⁾的報告，172例內

分泌正常組織或腫瘤，以chromogranin做免疫組織化學染色，結果有126例為陽性，陽性率為73.3%。而以113例非內分泌組織或腫瘤，施以相同染色則全部呈陰性反應。本人以35例小細胞型肺癌進行chromogranin免疫組織化學染色，結果有6例呈陽性反應 (圖14)。顯示小細胞型肺癌確實有內分泌之特性。另外同屬於神經內分泌腫瘤之類癌 (carcinoid) 也呈陽性反應 (圖15)。

Ki-67

一般而言，腫瘤細胞的增殖潛力 (proliferative potential) 可做為腫瘤惡性度之指標，傳統上以H-E (hematoxylin eosin) 染色中所看到之分裂像 (mitotic figure) 為主。一些細胞如果已進入分裂環 (division cycle) (表7) 而未達分裂期 (mitotic phase) 則無法在H-E染色之組織切片中表現出來。Ki-67是由reed-sternberg細胞中分離出來，對細胞核抗原 (nuclear antigen) 有很高之敏感性，它能測得所有進入分裂環中的細胞 (圖16)。包括在G1期，G2期，M和S期中的細胞，而在G0期則為陰性反應。所以Ki-67比H-E染色更能客觀的評估腫瘤的惡性度。(圖17)。而做為治療和評估預後的參考。

其他單源抗體腫瘤標記在病理診斷上也有重要價值，因為篇幅關係無法在此一一介紹，僅以一簡單圖表供參考 (表8)。

綜合上述各種單源抗體腫瘤標記，配合下列流程表 (表9) 做為一組織切片病理診斷之準據。

Table 7. 細胞分裂環

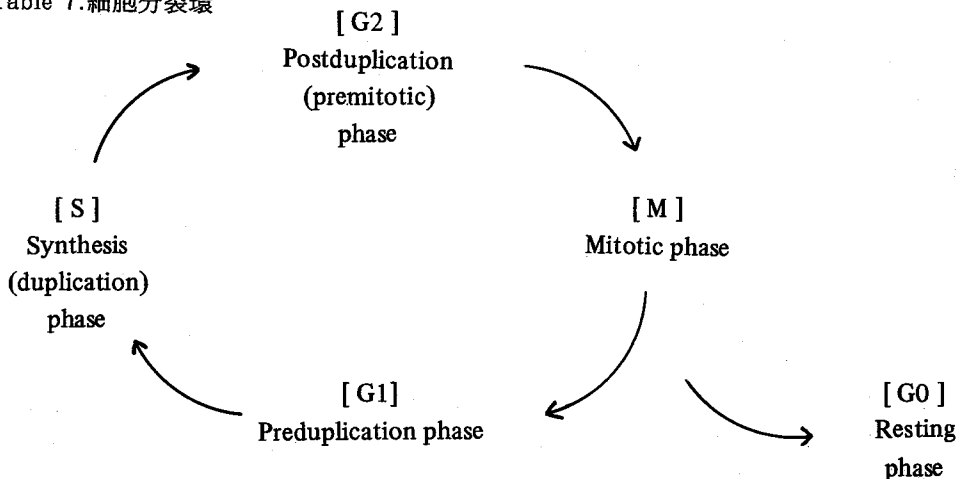


Table 8. Tumor markers 之種類

Antigens	Important diagnostic applications
Carcinoembryonic antigen (CEA)	Adenocarcinoma (especially G-I tract),
Alpha-fetoprotein (A-fP)	Hepatocellular carcinoma, ovarian and testicular germ cell tumors
Alpha-1-antitrypsin	Hepatocellular carcinoma, ovarian and testicular germ cell tumors.
Factor VIII-related antigen	Neoplasia of endothelial cell origin.
Myoglobin	Neoplasia showing skeletal muscle differentiation
Prostatic acid phosphatase	Prostatic carcinoma
Prostatic specific antigen (PSA)	Prostatic carcinoma
S-100 protein	Differentiation of nerve sheath tumor from mesenchymal tumors, differentiation of malignant melanoma from carcinoma
Hormons	
Pituitary hormones (C.H, prolactin, ACTH, LH, FSH, TSH)	Characterization of pituitary adenoma cells.
Calcitonin	Medullary carcinoma of thyroid, C-cell hyperplasia
Testosterone	Testicular and ovarian tumors
Human chorionic gonadotrophin (HCG)	Classification of germ cell tumors of the testes and ovary, trophoblastic neoplasm (choriocarcinoma)
Hormons related to pancreatic islet cells and gastrointestinal hormones (insulin, glucagon, gastrin, et al.)	Characterization of islet cell tumors, gastrointestinal endocrine tumors and carcinoids.
Immunoglobulins (IgG, IgM, IgA)	
Lysozyme	Malignant lymphomas and leukemias of B-cell origin, multiple myeloma
Terminal deoxynucleotidyl transferase	Neoplasms of histiocytes and monocytes
Mononuclear Markers:	Lymphoblastic lymphoma, leukemia
OKT3	Pan T-cells
Leu-4	Pan T-cells
OKT4	Helper/inducer T cells
Leu-3a	Helper/inducer T cells
OKT3	Cytotoxic/suppressor cells
Leu-7	Nature Killer (NK) cells
CALLA (common acute lymphoblastic leukemic antigen)	Hematopoietic origin cells

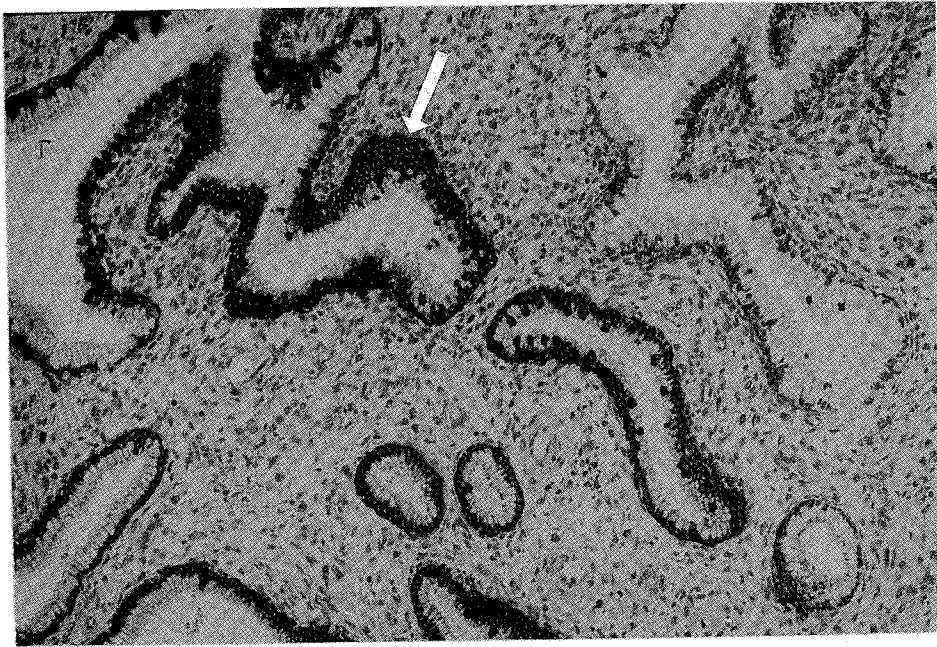


Fig 1. 腺體上皮細胞對cytokeratin呈棕色陽性反應。周圍基質則為陰性反應。
cytokeratin免疫組織化學染色，200X

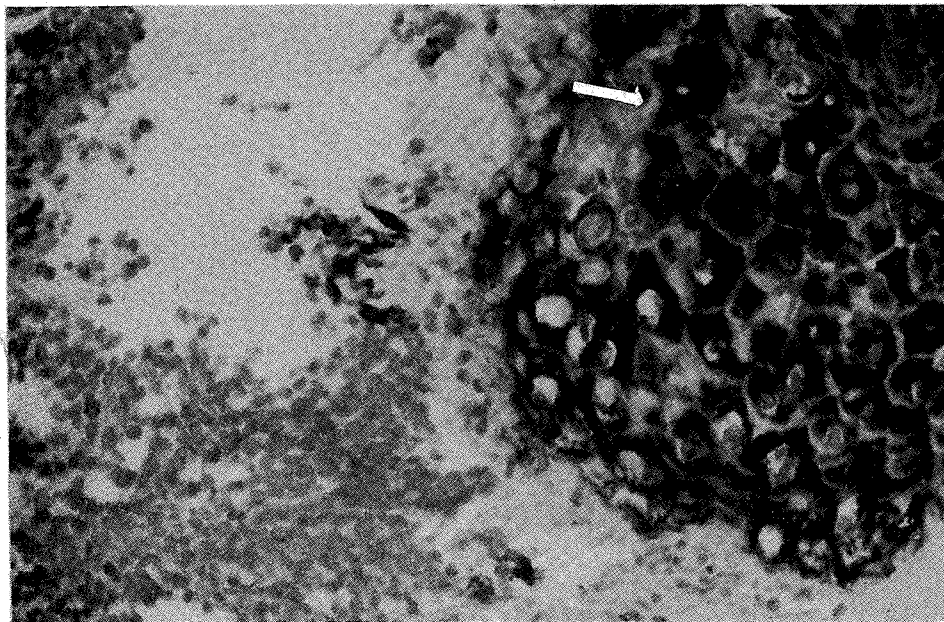


Fig 2. 鱗狀上皮細胞癌（右）對高分子量cytokeratin呈棕色陽性反應。
cytokeratin免疫組織化學染色，400X

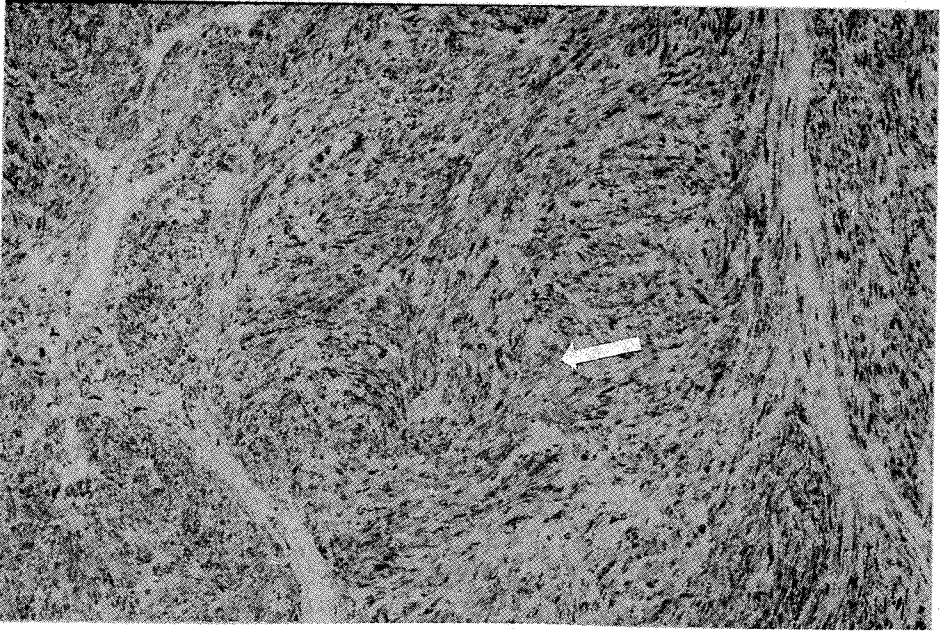


Fig 3. 分化良好之子宮平滑肌瘤對desmin呈棕色陽性反應。
desmin免疫組織化學染色，100X

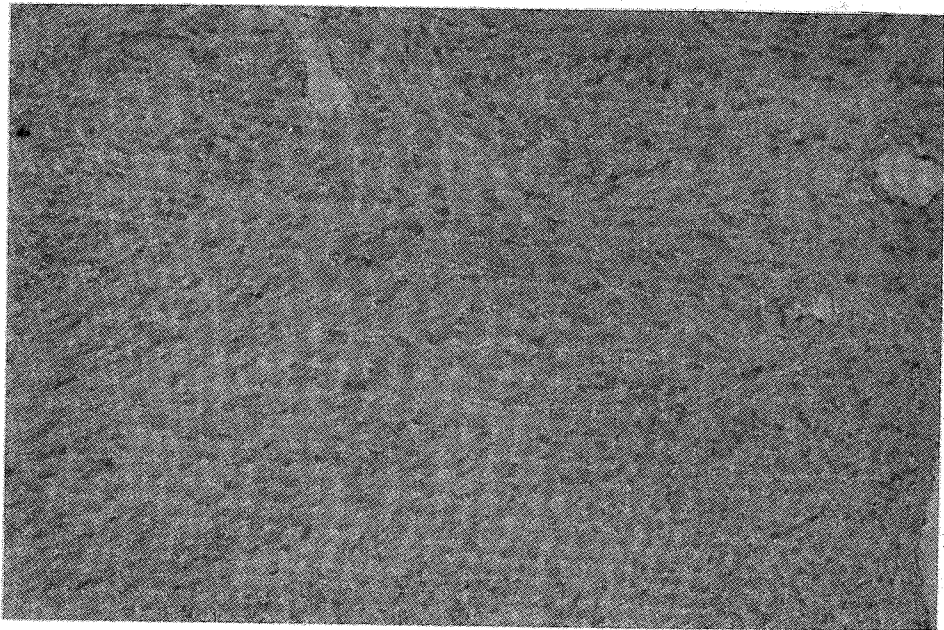


Fig 4. 食道平滑肌瘤，對desmin呈陽性反應。
desmin免疫組織化學染色，200X

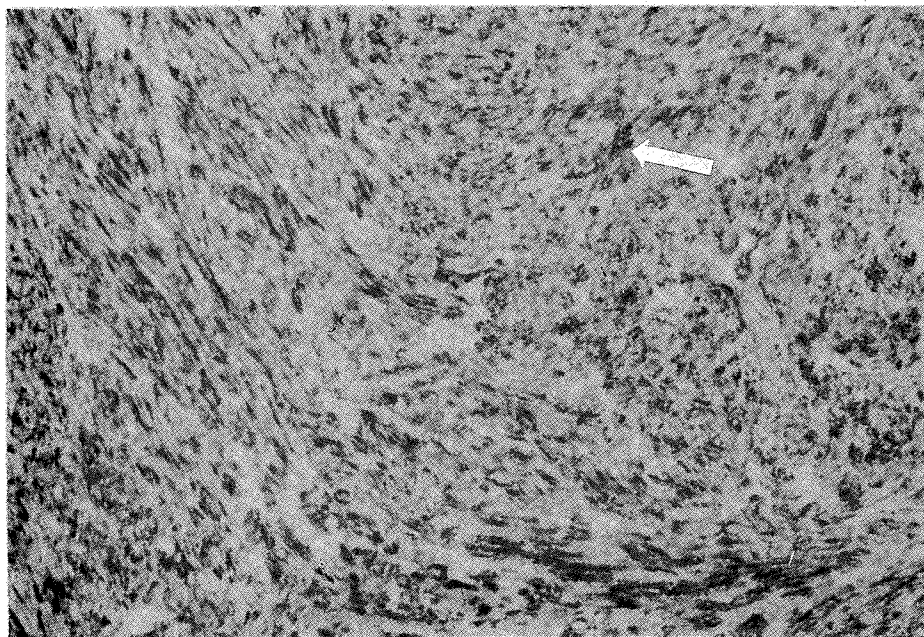


Fig 5. 食道平滑肌瘤（與照片4同病例）對actin呈棕色陽性反應。
actin免疫組織化學染色，200X

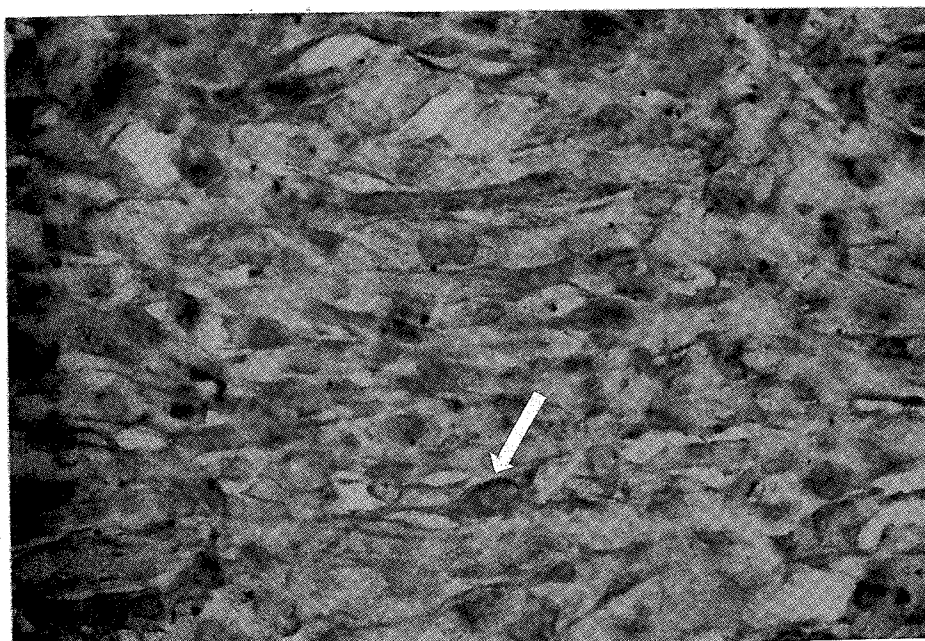


Fig 6. 以神經膠質細胞惡性腫瘤所培養出之腫瘤細胞對GFAP呈棕色陽性反應。
GFAP免疫組織化學染色，600X

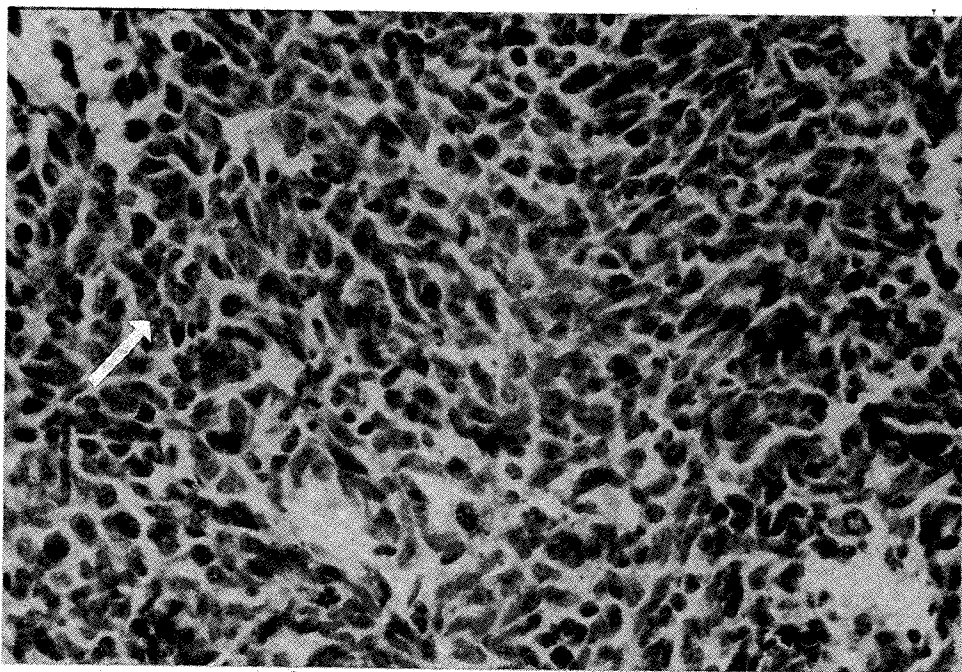


Fig 7. 小細胞型肺癌，對neurofilament呈棕色陽性反應。
neurofilament免疫組織化學染色，X200

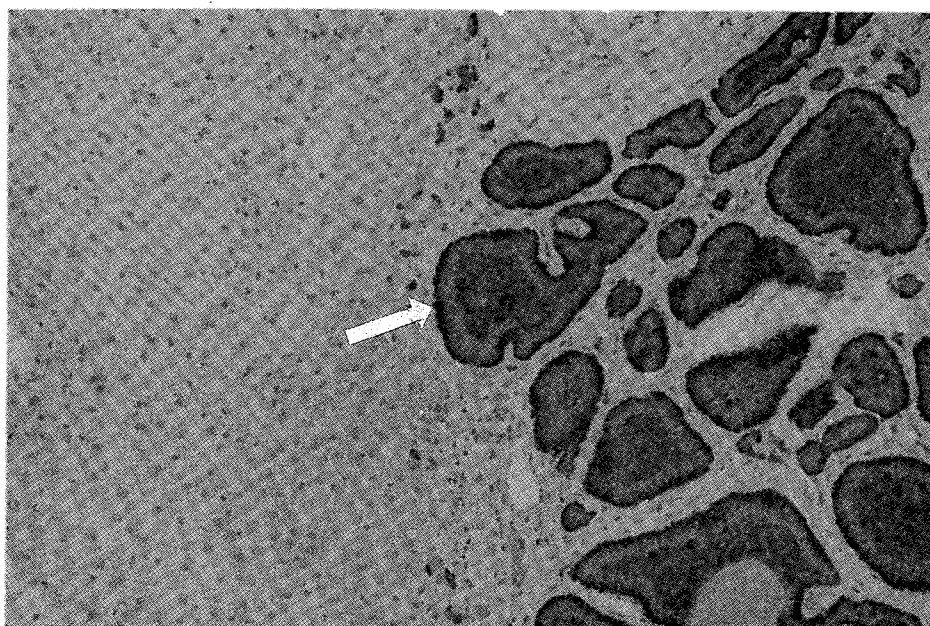


Fig 8. 類癌細胞（右）對neurofilament呈棕色陽性反應，而正常肝組織（左）則為陰性反應。
neurofilament免疫組織化學染色，700X.

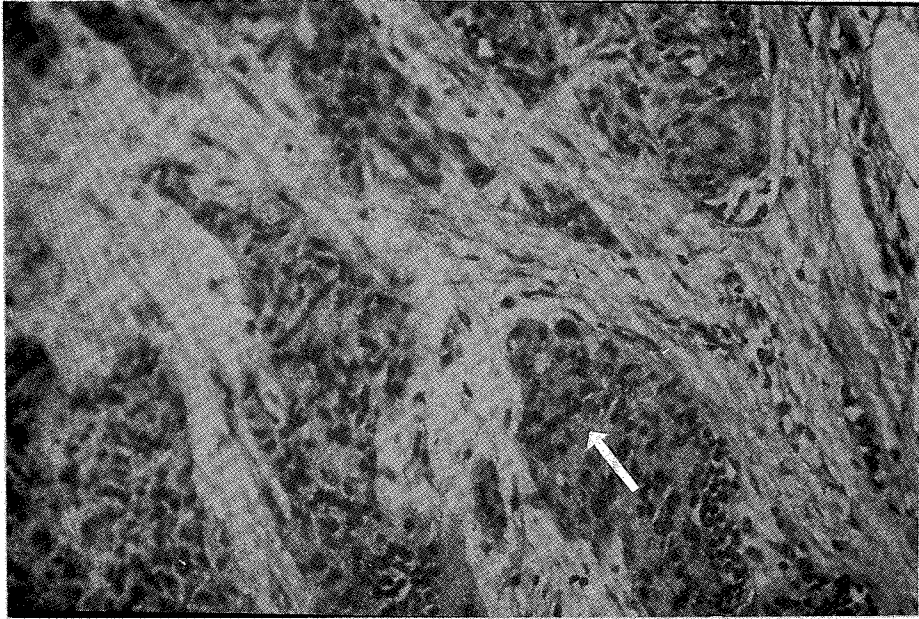


Fig 9. 轉移至軟組織之分化不好的攝護腺腫瘤。
H-E染色，200X

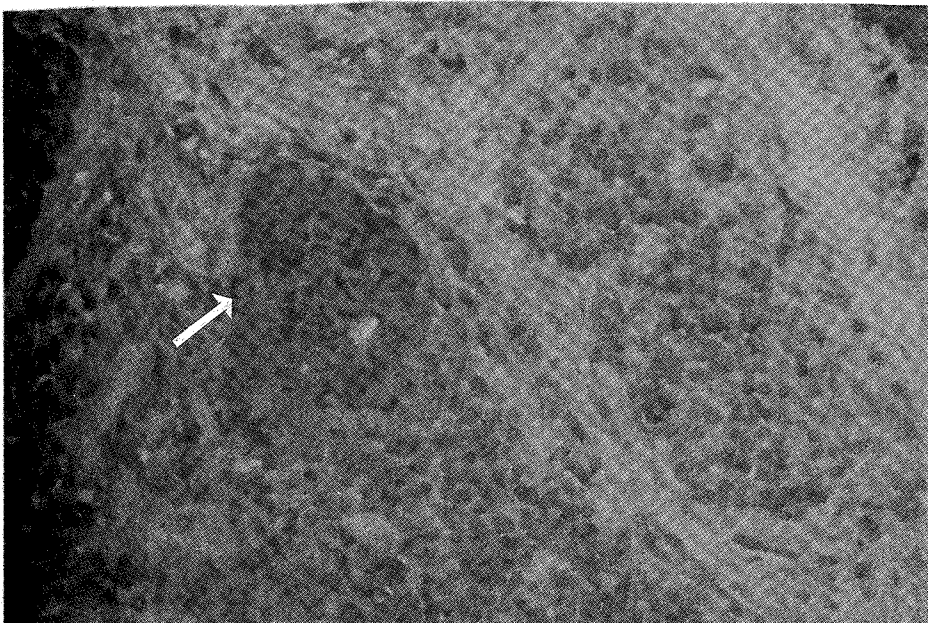


Fig 10. 與照片9同病例，對P.S.A染色呈棕色陽性反應。
P.S.A免疫組織化學染色，200X

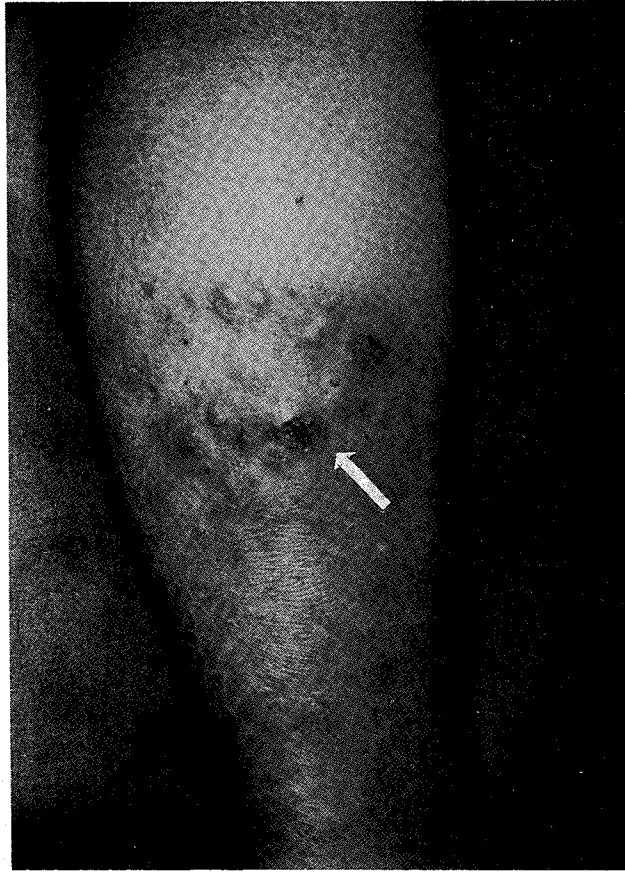


Fig 11. 70歲男性病人，右小腿前側有多發性腫瘤結節。

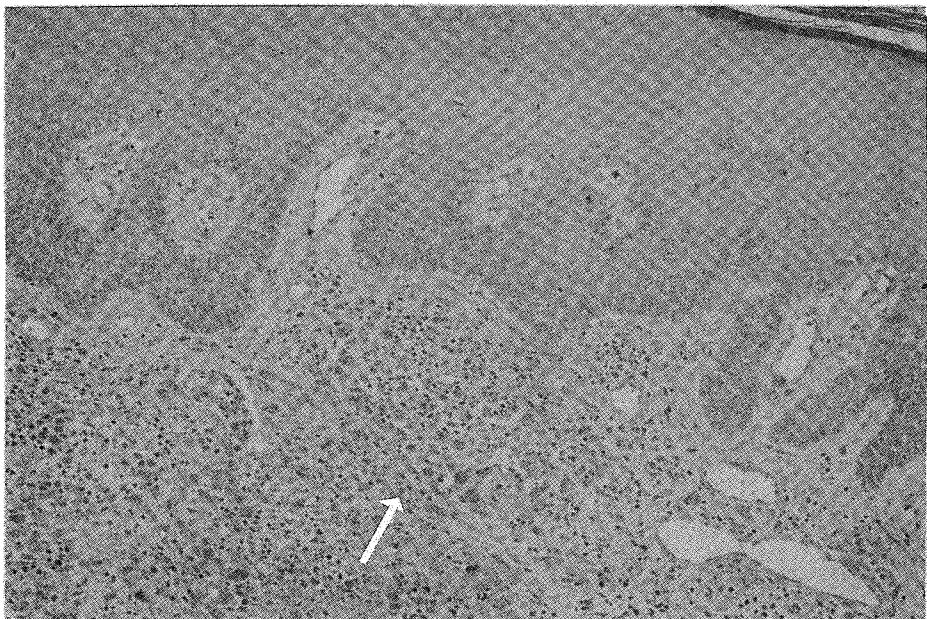


Fig 12. 與照片11同病，組織切片可見真皮層分化不好，多形性之腫瘤細胞。
H-E染色，200X

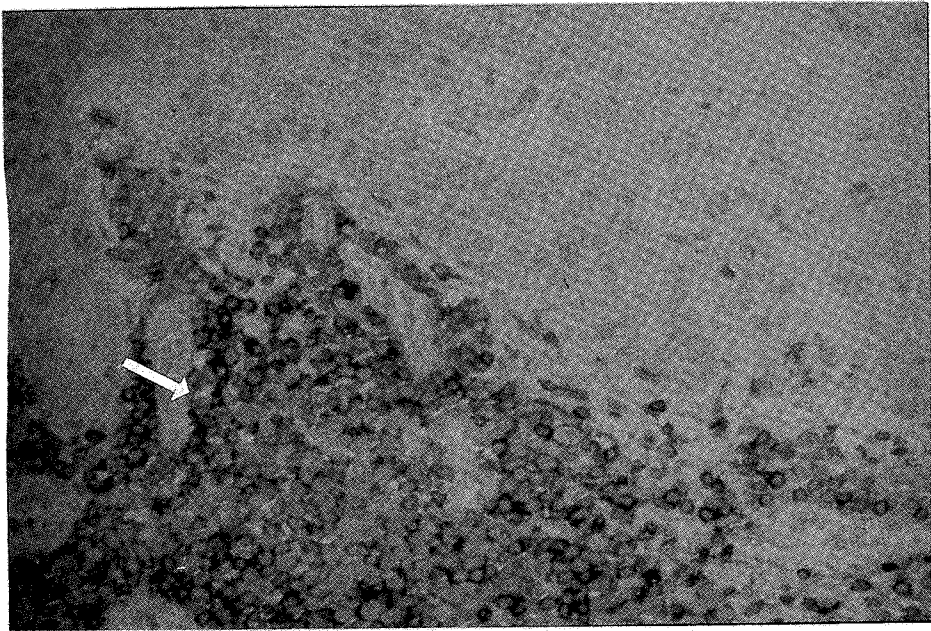


Fig 13. 與照片12同病例，對C.L.A呈棕色陽性反應。
C.L.A免疫組織化學染色，400X

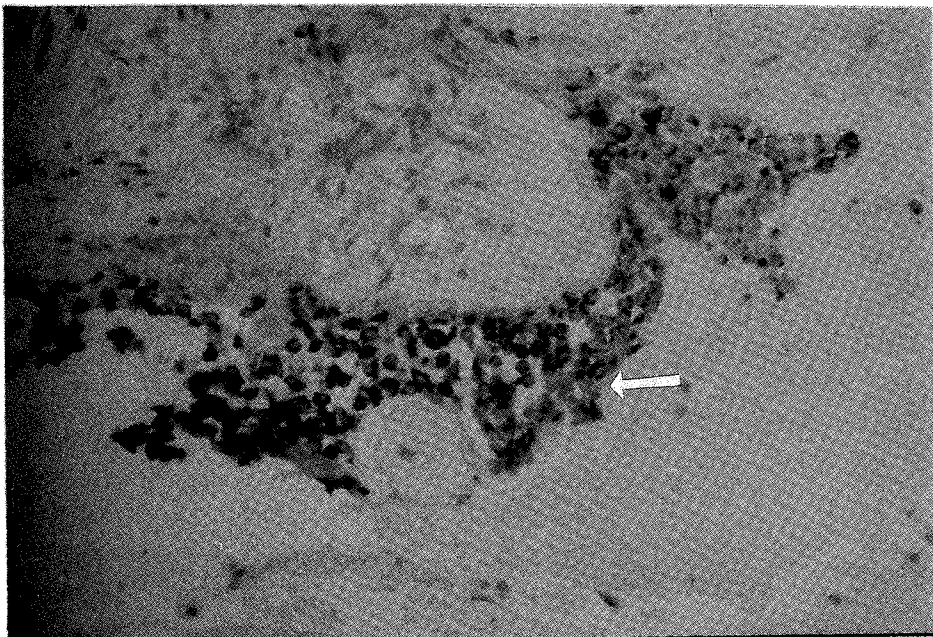


Fig 14. 小細胞型肺癌（中），對chromogranin呈棕色陽性反應。
chromogranin免疫組織化學染色，200X

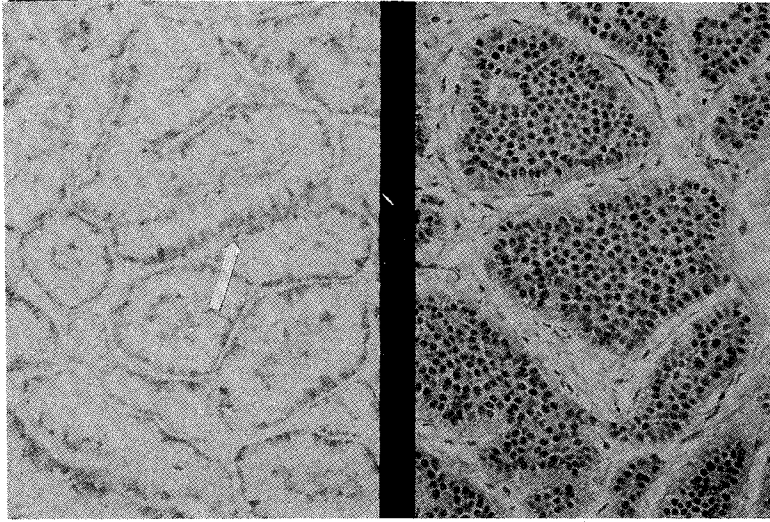


Fig 15. 類癌對chromogranin呈棕色陽性反應(左), 右Fig為同病例之H-E染色。chromogranin免疫組織化學染色(左), 200X。H-E染色(右), 200X

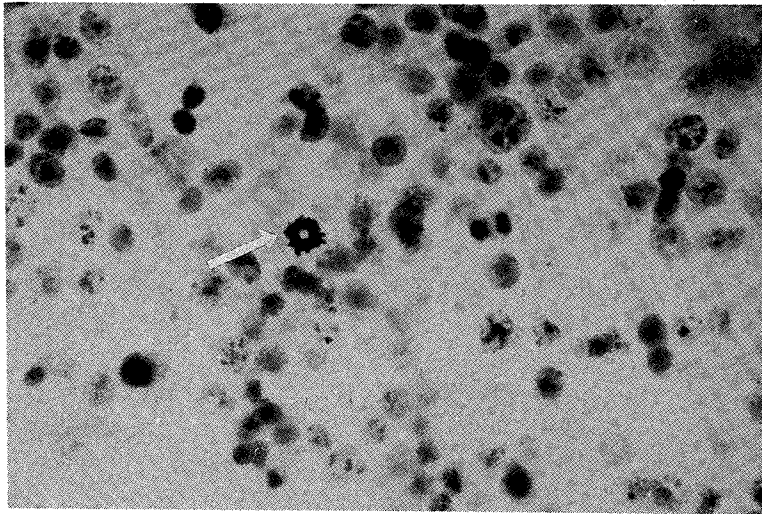


Fig 16. 所有進入細胞分裂環之細胞對Ki-67均呈棕色陽性反應。照片中央有一正處分裂期之細胞。Ki-67組織化學染色, 400X

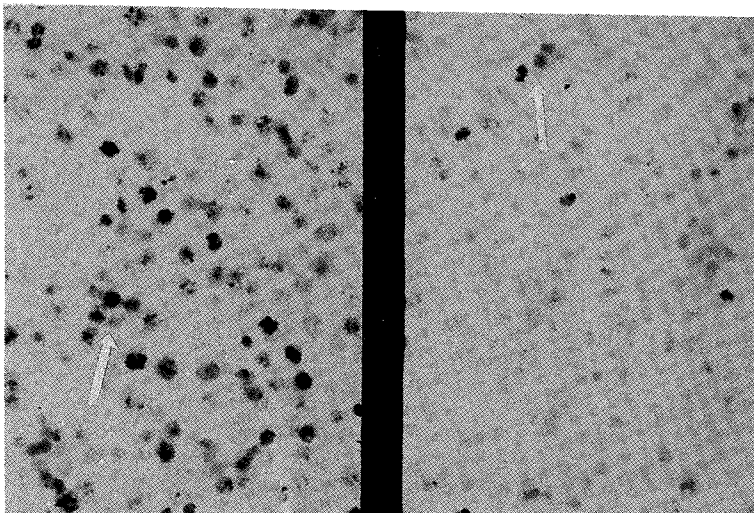


Fig 17. 同為多形性神經膠芽細胞瘤所培養出之腫瘤細胞。左Fig之病例對Ki-67呈強反應, 而右Fig之病例對Ki-67呈弱反應。Ki-67組織化學染色, 200X

結 論

自從1975年Kohler和Milatein發表有關融合瘤 (hybridoma) 的報告⁽³⁵⁾，在過去的幾年中更由於融合瘤和基因工程的相結合，製造出許多單源抗體，而廣泛應用於疾病的診斷和治療上。在病理學上，傳統的H-E組織染色已不足以應付變化多端的惡性腫瘤。因此單源抗體免疫組織化學染色使得病理學由傳統的組織形態學診斷進入一革命性新里程。利用此些具特異性之單源抗體腫瘤標記，病理學家可以有更正確的診斷。尤有甚者，對於腫瘤的病理生理學也能有更深入的了解。

謝 誌

本文之完成，感謝周院長明智，周副院長明仁之栽培，及各長輩與同仁之厚愛，使吾得以赴三軍總醫院進修。進修期間承蒙杜教授炎昌，指導教授李博士偉華及曾主任暉華之殷切激勵與悉心指導，使吾得以將所學貢獻母校。欣逢中山醫學雜誌創刊，謹以此文與全體同仁共勉。

參 考 文 獻

- Lazarides E: Intermediate filaments as mechanical integrators of cellular space. *Nature* 1980;283:149-156.
- Schlegel R, Banks-Schlegel S, Pinkus G: Immunohistochemical localization of keratin in normal human tissue. *Lab Invest* 1980;42:91-96.
- Schlegel R, Banks-schlegel S, Mcleod JA, et al: Immunoperoxidase localization of keratin in human neoplasms. *Am J Pathol* 1980;101:41-48.
- Osborn M, Weber K: Biology of disease. Tumor diagnosis by intermediate filament typing: A novel tool for surgical pathology. *Lab Invest* 1983;272:175-177.
- Van Muijen GNP, Ruiter DJ, Ponc M: Monoclonal antibody with different specificities against cytokeratins. An immunohistochemical study of normal tissue and tumors. *Am J Pathol* 1984; 114:9-17.
- Moll R, Franke WW, Schiller DL, et al: The catalog of human cytokeratins: Patterns of expression in normal epithelial, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31:11-24.
- Ramaekers FCS, Osborn M, Schmid E, et al: Identification of the cytoskeletal proteins in lens-forming cells, a specific epitheloid cell type. *Exp Cell Res* 1980; 127: 309-327.
- Bachmann S, Kriz W, Kuhn C, et al: Differentiation of cell types in the mammalian kidney by immunofluorescence microscopy using antibodies to intermediate filament proteins and desmoplakins. *Histochemistry* 1983; 77: 365-394.
- Holthofer H, Miettinen A, Lehto VP, et al: Expression of vimentin and cytokeratin types of intermediate filament proteins in developing and adult human kidneys. *Lab Invest* 1984; 50: 552-559.
- Lehto VP: Expression of a neural type of intermediate filament as a distinguishing feature between oat cell carcinoma and other lung cancer. *Am J Pathol* 1983; 110:113-118.
- Lou L, Sybrand P: Antigen on human lung cancer and Kulchitski cells. *Cancer Res* 1985;45:2192-2195.
- Bolen JW: Cytoskeletal intermediate filament, practical application of intermediate filament analysis. *Ultr Pathol* 1987;11:175-189.
- Frankes W, Schmid E, Osborn M, et al: Different intermediate-sized filaments distinguished by immunofluorescence mi-

- crosscopy. *Proc Natl Acad Sci* 1978; 75: 504-5038.
14. Bennett GS, Fellini SA, Groop JM, et al: Differences among 100 A filament subunits from different cell types. *Proc Natl Acad Sci* 1978; 75: 4364-4368.
 15. Mahrle G, Bolling R, Osborn M, et al: Intermediate filaments of vimentin and prekeratin type in human epidermis. *J Invest Dermatol* 1983; 81:46-48.
 16. Lazaredes E, Hubbare BD: Immunological characterization of the subunit of the 100A filaments from muscle cells. *Proc Natl Acad Sci* 1976; 73:4344-4348.
 17. Miettinen M, Lehto VP, Badley RA, et al: Alveolar rhabdomyosarcoma: Demonstration of the muscle type of intermediate filament protein, desmin as a diagnostic aid. *Am J Pathol* 1982; 108:246-251.
 18. Altmannsberger M, Osborn M, Treuner J, et al: Diagnosis of human childhood rhabdomyosarcoma by antibodies to desmin, the structure protein of muscle specific intermediate filaments. *Virch Arch Pathol* 1982; 39: 203-215.
 19. Lazarides E, Balzer DR: Specificity of desmin to avian and mammalian muscle cells. *Cell* 1978; 14: 429-438.
 20. Thornell LE, Edstrom L, Eriksson A, et al: The distribution of intermediate filament protein in normal and diseased human skeletal muscle cells. *J Neural Sci* 1980; 47: 153-170.
 21. Eng LF, Vanderhaeghen JJ, Bignami A, et al: An acidic protein isolated from fibrous astrocytes. *Brain Res* 1971; 28:351-354.
 22. Roessman U, Velasco ME, Sindley SD, et al: Glial fibrillary acidic protein in ependymal cells during development. *Ultr Pathol* 1984; 7: 269-275.
 23. Memoli VA, Brown EF, Gould VE: Glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in peripheral nerve sheath tumors. *Ultr Pathol* 1984; 7: 269-275.
 24. Nakazato Y, Ishizeki J, Takahashi K, et al: Localization of S-100 protein and glial fibrillary acidic protein-related antigen in pleomorphic adenomas of the salivary gland. *Lab Invest* 1982; 46: 621-626.
 25. Hoffman Pn, Lasek RJ: The slow component of axonal transport. Identification of the major structure polypeptides of the axon and their generality among mammalian neurons. *J Cell Biol* 1975; 66:351-366.
 26. Trojanowski JQ, Lee VM: Expression of neurofilament antigens by normal and neoplastic human adrenal chromaffin cells. *N Engl J Med* 1985; 313: 101-104.
 27. Trojanowski JQ, Lee VM, Schlaepfer WW: An immunohistochemical study of human central and peripheral nervous system tumors, using monoclonal antibodies against neurofilament and glial filaments. *Hum Pathol* 1984; 15:148-157.
 28. Mukai M, Torikata C, Iri H, et al: Expression of neurofilament triplet proteins in human neural tumors. *Am J Pathol* 1986; 122:26-35.
 29. Sharp GA, Shaw G, Weber K: Immunoelectronmicroscopical localization of the three neurofilament triplet proteins among neurofilaments of cultured dorsal root ganglion neurons. *Exp Cell Res* 1982; 137:403-413.

30. Dahl D: Immunohistochemical differences between neurofilaments in perikarya, dendrites and axons. Immunofluorescence study with antisera raised to neurofilament polypeptides isolated by anion exchange chromatography. *Exp cell Res* 1983; 149:397-408.
31. Blobel GA, Gould VE, Moll R: Coexpression of neuroendocrine markers and epithelial cytoskeletal proteins in bronchopulmonary neuroendocrine neoplasm. *Lab Invest* 1985.; 52:39-51.
32. Blaschko H, Comline RS, Schneider F H, et al: Secretion of a chromaffin granule protein, chromogranin, from the adrenal gland after splanchnic stimulation, *Nature* 1967; 215:58-59.
33. Lloyd RV, Wilson BS: Specific endocrine marker defined by a monoclonal antibody. *Science* 1983; 222:623-630.
34. Wilson BS, Lloyd RV: Detection of chromogranin in neuroendocrine cells with a monoclonal antibody. *Am J Pathol* 1984; 115:458-468.
35. Kohler G, Milstein C: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-502.

Tumor Diagnosis by Monoclonal Antibody — A Novel Tool for Surgical Pathology

Shya-Wen Shy, Yih-Shyong Lai

Monoclonal antibodies generated against different human intermediate filament, which is a new and important way to evaluate the epithelial, mesenchymal, muscular, glial or neural origin of tumors. This is based on stable cell-specific intermediate filament and are therefore as a useful tool in diagnostic surgical pathology. In this article, we review both the recent papers and our experience on the use of antibodies to intermediate filaments or other cell-specific proteins in tumor diagnosis of surgical pathology. Carcinomas are characterized by cytokeratin, sarcomas of muscle cells by

desmin, non-muscle sarcomas by vimentin, and tumors from astrocyte or ependymal cells by glial fibrillary acidic protein. The tumors originating from the neural cells are characterized by the presence of neurofilament. Furthermore, prostate specific antigen is specific for prostatic tissue, common leukocyte antigen is a marker for leukocytic origin, and chromogranin for endocrine cells. The Ki-67 is a new monoclonal antibody, which can detect the cells in G1, G2, M and S phase of the division cycle, and evaluate the malignant potential. (CSMJ 1: 1-19, 1990)