บทฟื้นฟูวิชาการ

มาร์เกอร์ของเนื้องอกระบบประสาท*

วีระ กสานติกุล**

Kasantikul V. Markers of tumours of the nervous system. Chula Med J 1990 Sep; 34(9): 713-726

In this review, neural and non-neural cellular markers are described. A summary of the application of these markers in the investigation of various tumours of the nervous system is given. Although immunohistochemistry has proven to be a valuable tool in histopathological diagnosis, its interpretation of cells must be made with considerable reservation. The identification of cells should be based on information that can be obtained by other available morphological methods. Presence of unexpected immunoreactivity may be caused by cross reactivity or by nonspecific binding to endogenous protein. On the other hand, absence of reactivity does not necessarily mean lack of the antigen.

Reprint request : Kasantikul V, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.
Received for publication. July 26, 1990.

* ได้รับทุนส่งเสริมอาจารย์ผู้อุทิศตนเป็นนักวิชาการของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2531-2534
** ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในปัจจุบัน วิธีการอิมมิวโนฮิสโตเคมีได้มีการพัฒนามากเนื่องจากวิธีการนี้สามารถใช้กับชิ้นเนื้อที่เตรียมไว้ตรวจโดยกล้องจุลทรรศน์ และกล้องจุลทรรศน์อีเลคตรอน ทำให้พยาธิแพทย์สามารถให้การวินิจฉัยโรคต่าง ๆ โดยเฉพาะเนื้องอกได้อย่างถูกต้อง ข้อมูลที่ได้รับจากการศึกษาทางอิมมิวโนฮิสโตเคมีให้ประโยชน์อย่างยิ่งเกี่ยวกับโครงสร้างและหน้าที่ของเซลล์ (structural and functional components of cells) จำนวนแอนทิเจน (antigen) ของเซลล์ถูกค้นพบมากขึ้น และแอนทิบอดี (antibody) ต่าง ๆ ก็ได้ถูกนำมาใช้ประโยชน์ในการวินิจฉัย แอนทิบอดี หลายตัวได้รับการยอมรับว่ามีคุณค่าในด้านวินิจฉัยถึงแม้แอนทิบอดีบางตัวอาจจะไม่มีความจำเพาะ (specificity) เนื่องจากอาจทำปฏิกริยาต่อเซลล์หรือเนื้อเยื่อหลายชนิดด้วยกัน เช่น เอส - 100 โปรตีน (S-100 protein), เกลียลไฟบริลลารี อซิดิค โปรตีน (glial fibrillary acidic protein or GFAP), นิวโรนสเปซิฟิค- อีโนเลส (neuron-specific enolase) เป็นต้น[1-3] จำนวนแอนทิบอดีที่จะนำมาใช้เป็นมาร์เกอร์ (marker) สำหรับเนื้องอกระบบประสาทมีมากมายซึ่งอาจสรุปได้ดังนี้

1. **อินเตอร์มีเดียทฟิลาเมนท์ (Intermediate filament)** เป็นพวกโปลีเปปไทด์ (polypeptide) ที่มีน้ำหนักโมเลกุลระหว่าง 40 ถึง 70 kD และมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางอยู่ระหว่างไมโครทิวบลู (microtubule, 22-25 nm) กับไมโครฟิลาเมนท์ (microfilament 5-7 nm) อาจแบ่งย่อยออกได้เป็น 5 กลุ่มดังนี้

ก. GFAP มีน้ำหนักโมเลกุลระหว่าง 48–52 kD เป็นส่วนประกอบสำคัญของเกลียลไฟเบอร์ (glial fiber) เดิมเชื่อว่ามีความจำเพาะต่อเกลียลเซลล์โดยเฉพาะแอสโตรซัยท์ (astrocytes) (ภาพ 1A), อีเพนดัยมา (ependyma) และเนื้องอกทั้งชนิด แอสโตรซัยโตมา (astrocytoma) (ภาพ 1B) และอีเพนดัยโมมา (ependymoma) สำหรับโอลิโกเดนโดรซัยท์ (Oligodendrocyte) จะให้ผลลบ แต่เมื่อเป็นเนื้องอกโอลิโกเดนโดรไกลโอมา (Oligodendroglioma) จะให้ผลบวกต่อ GFAP[4,5] อย่างไรก็ตามมีผู้พบว่า GFAP อาจให้ผลบวกต่อเซลล์เนื้องอกอื่น ๆ ที่อยู่นอกระบบประสาท เช่น พลีโอมอร์ฟิคอเดโนมา (pleomorphic adenoma) ของต่อมน้ำลาย,คอร์โดมา (chordoma) ตลอดจนเซลล์ที่ไม่ใช่เกลียลเซลล์ เช่น เซลล์ของกระดูกอ่อนและกระดูก (ภาพ 1C,D) ชวานน์เซลล์ (Schwann cells) เป็นต้น[1,6-8] **ถึงแม้** GFAP จะมีปฏิกริยาต่อเซลล์อื่น ๆ นอกระบบประสาทก็ตาม พยาธิแพทย์โดยเฉพาะประสาทพยาธิแพทย์ก็ยอมรับกันว่า GFAP ยังมีคุณค่าอย่างมากในการวินิจฉัยโรคโดยเฉพาะเนื้องอกของระบบประสาทและยังใช้ในการวิจัยเพื่อดูการพัฒนาหรือแตกตัวของเซลล์เนื้องอกหลายชนิด เช่น เมดัลโลบลาสโตมา (medulloblastoma), หรือ เรติโนบลาสโตมา (retinoblastoma) เป็นต้น[1,9]

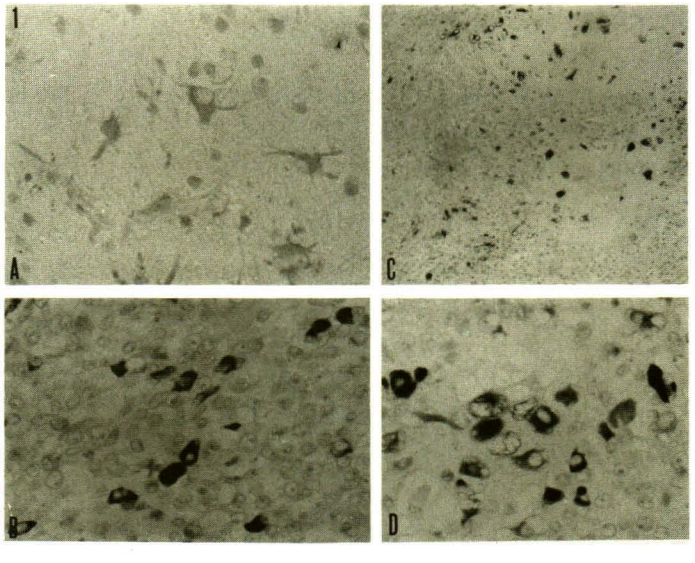

Figure 1. Immunoreactivity for glial fibrillary acidic protein. (A) Large reactive astrocytes with processes. × 400 (B) Numerous GFAP-positive neoplastic astrocytes. × 400 (C) Astrocytoma with areas of cartilage. Note GFAP-positive cells including neoplastic glial cells and chondrocytes. × 200 (D) Intense cytoplasmic staining for GFAP of chondrocytes. × 400

ข. นิวโรฟิลาเมนท์ (Neurofilament) เป็นโปรตีนที่รวมตัวกันเป็นจำนวนมากประกอบเป็นส่วนของบอดีของนิวโรน (neuronal body) และแอกซอน (axon) มีอยู่ 3 subunits ด้วยกัน โดยมีน้ำหนักโมเลกุลขนาด 68,145 และ 200 kD[10] ชนิดหลังจะเกิดขึ้นภายหลังและเป็นส่วนประกอบที่สำคัญ (major determinant) ของแอกซอน จึงใช้เป็นมาร์เกอร์สำคัญของนิวโรนในระยะต่าง ๆ กันโดยเฉพาะเมื่อเป็นเนื้องอก อาทิเช่น เนื้องอกของซิมพาเธติค (sympathetic tumors) ได้แก่แกงกลิโอนิวโรมา (ganglioneuroma) (ภาพ 2) นิวโรบลาสโตมา (neuroblastoma), เนื้องอกของพาราแกงกลิโอนิคเซลล์ (paraganglionic cells) เช่น ฟีโอโครโมซัยโตมา (pheochromocytoma), คาร์ซินอยด์ (carcinoid) และยังช่วยบ่งชี้ว่าเซลล์เนื้องอกบางอย่างมีการแตกตัวเป็นนิวโรน เช่น เมดัลโลบลาสโตมา และเรติโนบลาสโตมา[10-12]

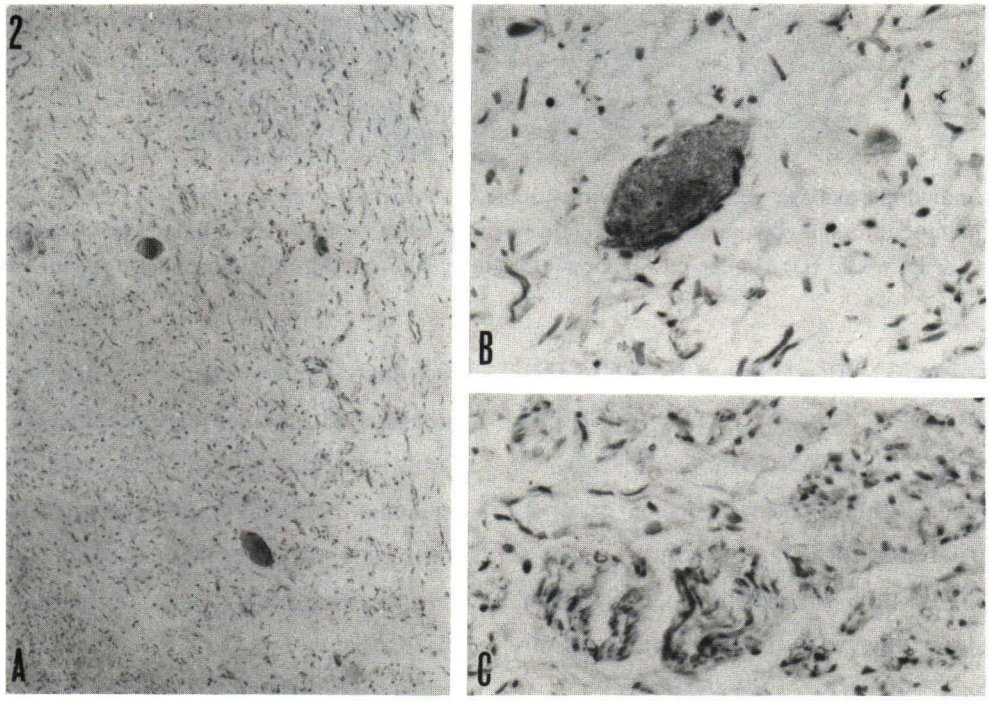

Figure 2. (A) Immunostain for neurofilament (NF) in ganglioneuroma. × 100 (B) High power view of NF-positive ganglion cell. × 400 (C) Neurofilaments accumulate in the nerve fibers. × 400

ค. ไวเมนติน (Vimentin) โปรตีนชนิดนี้มีน้ำหนักโมเลกุล 57 kD พบในเซลล์ปกติและเซลล์เนื้องอกที่มาจากเนื้อเยื่อเมเซนคัยม์ (mesenchyme) อาทิเช่น เซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cells), เซลล์กระดูกอ่อน (ภาพ 3A), ไฟโบรบลาสท์ (fibroblasts), ลิมโฟซัยท์ (lymphocytes), และเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscle cells) เป็นต้น[13] นอกจากนี้ยังพบในเกลียลเซลล์ตัวอ่อน (immature glial cells) แต่เมื่อ GFAP มีจำนวนมากขึ้น ไวเมนตินก็จะลดจำนวนลง ดังนั้นเนื้องอกระบบประสาทที่ให้ผลบวกต่อไวเมนติน มีอยู่หลายชนิดด้วยกัน เช่น เมนิงจิโอมา (meningioma) (ภาพ 3B,C,D), ฮีแมงจิโอลาสโตมา (hemangioblastoma), ลิมโฟมา, คอร์โดมา, เมลาโนมา (melanoma) สำหรับเนื้องอกปลอกประสาท (nerve sheath tumor) จะให้ผลบวกต่อทั้ง GFAP และ ไวเมนติน[8,14] บางครั้งไวเมนตินอาจให้ผลบวกร่วมกับเคอราติน (keratin) ต่อเนื้องอกที่มาจากเอพิธีเลียม[15]

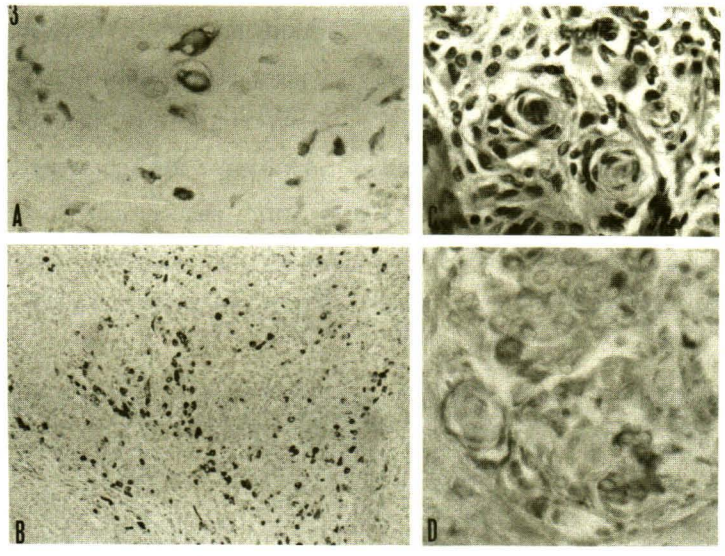

Figure 3. Immunoperoxidase reaction for vimentin. (A) Vimentin-positive chondrocytes. × 400. (B) Meningioma showing numerous vimentin-positive cells. × 100 (C) Cellular whorls in meningoma. H & E × 200 (D) Higher-power view of cellular whorls with immunostained for vimentin × 400

ง. ซัยโตเคอราติน (cytokeratin) เป็นโปลีเปปไทด์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 40 ถึง 68 kD มักพบในเอพิธีเลียมและเซลล์เนื้อร้ายโดยเฉพาะพวกพัวรีดิฟเฟอเรนติเอเตดคาร์ซิโนมา (poorly differentiated carcinoma) (ภาพ 4) แต่ก็อาจให้ผลบวกต่อเซลล์เนื้องอกที่มาจากเนื้อเยื่อเมเซนคัยม์ได้ เช่น มีโซธีลิโอมา (mesothelioma), เมนิงจิโอมา, คอร์โดมา[10] โดยอาจพบร่วมกับไวเมนติน ส่วนใหญ่แล้วมักใช้ซัยโตเคอราตินเพื่อวินิจฉัยคาร์ซิโนมาทุติยภูมิ (secondary carcinoma) ที่แพร่มายังสมองหรือไขสันหลัง และใช้หาส่วนประกอบของเนื้องอกที่เป็นเอพิธีเลียม เช่นใน เทอราโตมา (teratoma), เยอร์มเซลล์ทูเมอร์ (germ cell tumor), หรือในไกลโอบลาสโตมา และ ไกลโอซาร์โคมา (gliosarcoma) ที่มีกลุ่มเซลล์คล้ายเอพิธีเลียม (epithelial-like areas) ปนอยู่[10,16,17]

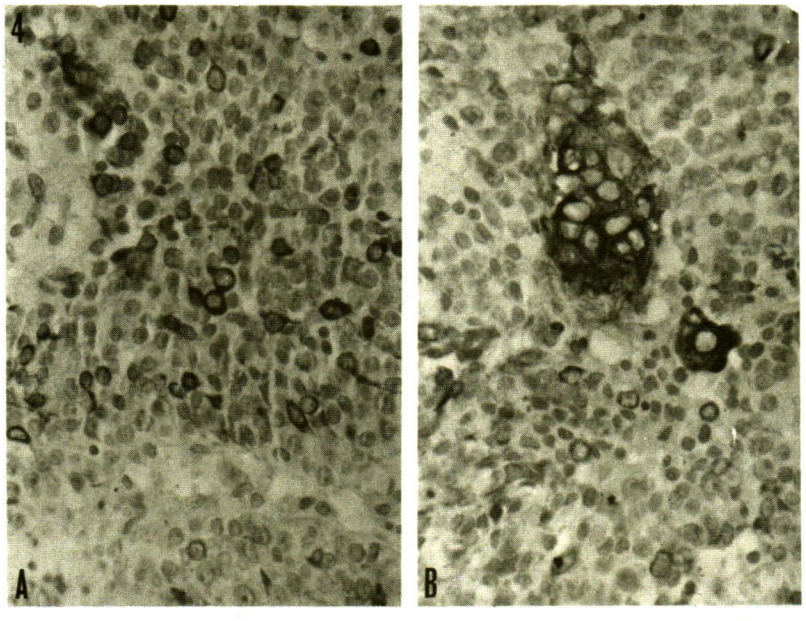

Figure 4. (A) Metastatic poorly differentiated carcinoma showing cytokeratin-positive cells. × 400 (B) Cluster of neoplastic cells with intense cytoplasmic staining for cytokeratin. × 400

จ. เดสมิน (Desmin) เป็นโปรตีนที่มีน้ำหนักโมเลกุล 53 kD ให้ผลบวกต่อเซลล์กล้ามเนื้อเรียบและกล้ามเนื้อลาย (striated muscle) (ภาพ 5) รวมทั้งเนื้องอกของเซลล์กล้ามเนื้อ[18] เนื่องจากเนื้องอกกลุ่มนี้เกิดในระบบประสาทค่อนข้างน้อย บทบาทของเดสมินจึงมีจำกัด อาจใช้ในกรณีของเทอราโตมาที่มีกล้ามเนื้อปน หรือเนื้อร้ายชนิดแรบโดมัยโอซาร์โคมา (rhabdomyosarcoma) ของสมอง หรือใช้ช่วยวินิจฉัย ในกรณีที่มีการแพร่กระจายของแอลวีโอลาร์แรบโดมัยโอซาร์โคมา (alveolar rhabdomyosarcoma) มายังระบบประสาทเป็นต้น[18]

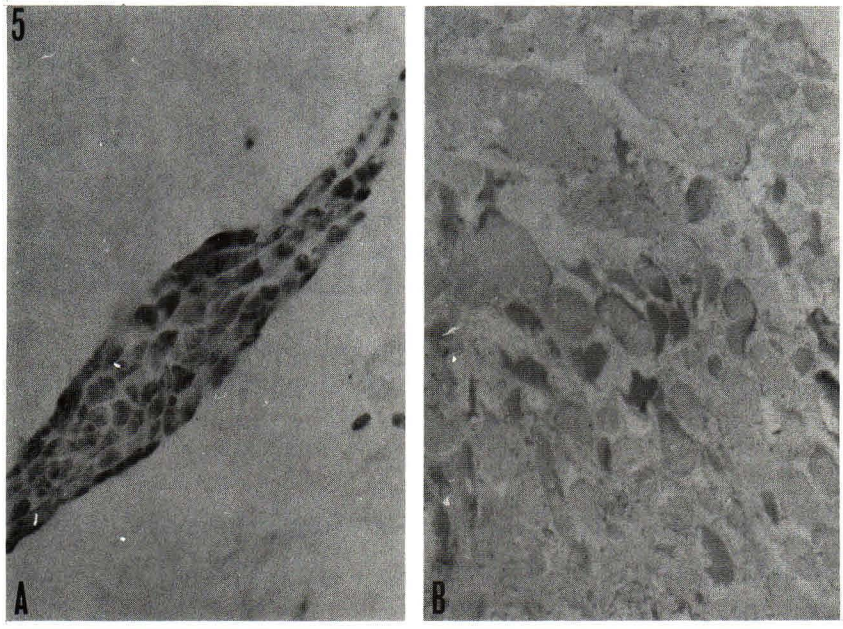

Figure 5. Immunoreactivity for desmin is seen as dark fibers. (A) Smooth muscle. × 400 (B). Striated muscle. × 400

2. **เอนซัยม์ของระบบประสาท (Nervous system-related enzymes)** มีอยู่หลายชนิดด้วยกันที่มีการนำมาใช้เป็นมาร์เกอร์ของเนื้องอกระบบประสาท ได้แก่

ก. นิวโรนสเปซิฟิค-อีโนเลส หรือเดิมเรียกว่า 14-3-2 โปรตีน มีอยู่ 3 **subunits** คือ ชนิด แอลฟ่า (α), เบต้า (β), และแกมม่า (γ) โดยมีน้ำหนักโมเลกุลอยู่ระหว่าง 40 ถึง 50 kD ด้วยกัน ไอโซเอนซัยม์ isoenzyme) ชนิด$\gamma\gamma$) และ α-γ จะให้ผลบวกต่อนิวโรนในระยะต่าง ๆ (ภาพ 6A) และเซลล์ในระบบ APUD (amine precursor uptake and decarboxylation)[19,20] ดังนั้น เอนซัยม์ชนิดนี้จึงเป็นมาร์เกอร์สำหรับเนื้องอกหลาย ๆ ชนิด อาทิเช่น เมดัลโลบลาสโตมา, เรติโนมา (ภาพ 6B,C), ไพเนียโลมา (pinealoma) นอกจากนี้ยังให้ผลบวกต่อไกลโอมา,ชวานน์โนมา,เมนิงจิโอมา, คอรอยด์เพลกซัสแปปิลโลมา (choroid plexus papilloma)[9,10,21,22] ทำให้เอนซัยม์นี้ขาดความจำเพาะไป และจะต้องใช้ความระมัดระวังในการแปลผล อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังเป็นที่ยอมรับว่า เอนซัยม์นี้ยังมีคุณค่าที่จะใช้เป็นมาร์เกอร์สำหรับนิวโรน และเซลล์ในกลุ่มนิวโรเอนโดไครน์ (neuroendocrine) สำหรับส่วนที่เป็น เบต้า (β) นั้นอาจใช้เป็นมาร์เกอร์ สำหรับกล้ามเนื้อแต่ก็ไม่มีความจำเพาะ[23]

ข. ทัยโรซีน ฮัยดรอกซิเลส (Tyrosine hydroxylase) เป็น เอนซัยม์ ที่ให้ผลบวกต่อแกงกลิโอไกลโอมา (ganglioglioma) และยังให้ปฏิกริยาต่อเซลล์ของฟีโอโครโมซัยโตมา, พาราแกงกลิโอมา และนิวโรบลาสโตมา[24]

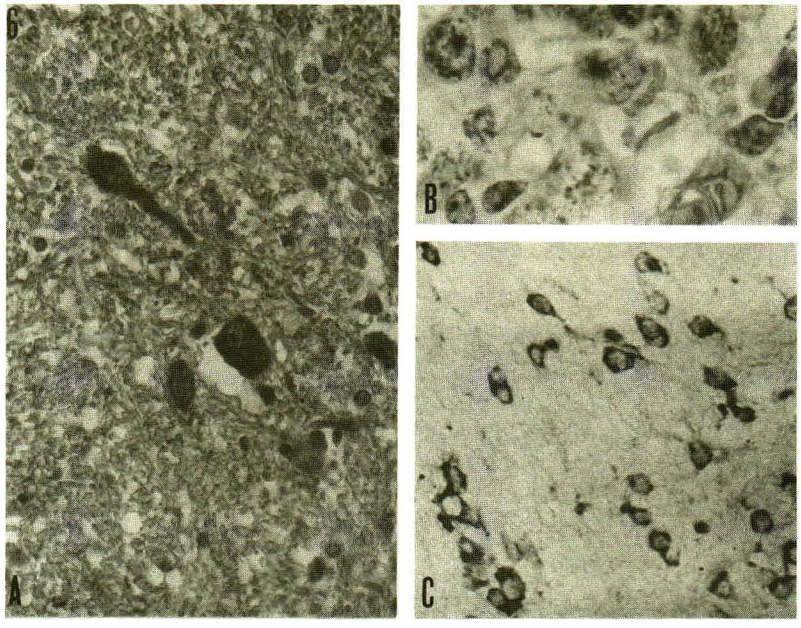

Figure 6. (A) Neurons in the pons showing neuron-specific enolase-positive perikaryon. × 400 (B) Neoplastic neurons in retinoblastoma. H & E × 400 (C). Groups of NSE-positive neurons in retinoblastoma. × 400

ค. กลูตามีนซินธีเทส (glutamine synthetase) เป็นซัยโตพลาสมิคเอนซัยท์ ที่ให้ผลบวกต่อแอสโตรซัยโตมา และในเมดัลโลบลาสโตมา ที่มีการแตกตัวเป็นแอสโตรซัยท์ ดังนั้นจึงมีประโยชน์ในการวินิจฉัยเนื้องอกไกลโอมาโดยเฉพาะชนิด พัวรีดิฟเฟอเรนติเอเตดไกลโอบลาสโตมาที่มีเกลียลไฟบริลน้อย[25]

ง. แอลโดเลส ซี (Aldolose C) เป็นไอโซเอนซัยม์ที่ให้ผลบวกต่อแอสโตรซัยท์ปกติและที่เป็นเนื้องอก แอสโตรซัยโตมา (differentiated astrocytoma)[26]

จ. คาร์โบนิคแอนฮัยเดรส ซี (Carbonic anhydrase C) เป็นเอนซัยม์ที่เดิมพบว่าให้ผลบวกต่อโอลิโกเดนโดรซัยท์ และมูลเลอร์เซลล์ (Muller cells) ของจอตา (retina) อย่างไรก็ตาม ประมาณ 25 เปอร์เซ็นต์ของเนื้องอกโอลิโกเดนโดรไกลโอมา จะทำปฏิกริยาต่อเอนซัยม์นี้ ยิ่งกว่านั้น แอสโตรซัยท์ และนิวโรนข้างเคียง ก็ให้ผลบวกด้วย จึงทำให้เอนซัยม์นี้ขาดความจำเพาะ[27,28]

ฉ. แคลซินิวริน (calcineurin) เอนซัยม์ชนิดนี้ให้ผลบวกต่อนิวโรนของเนื้องอกระบบประสาท เช่น เมดัลโลบลาสโตมา และเรติโนบลาสโตมา[29]

3. **กลุ่มนิวรัล-รีเลเตดโปรตีน (Neural-related protein)** ในกลุ่มนี้มีหลายชนิดที่นำไปใช้เป็นมาร์เกอร์สำหรับเนื้องอกระบบประสาทได้แก่

ก. เอส-100 โปรตีน มีน้ำหนักโมเลกุลค่อนข้างต่ำ จัดเป็นกลุ่มแรกที่นำมาใช้เป็นมาร์เกอร์สำหรับเนื้องอกระบบประสาทกลางและปลาย ระยะแรกพบว่าให้ผลบวกต่อชวานน์เซลล์ (ภาพ **7A**) ต่อมาพบว่าโปรตีนชนิดนี้ ยังให้ผลบวกต่อเซลล์อื่น ๆ ของเนื้อเยื่อเมเซนคัยม์ เช่น เซลล์กระดูกอ่อน,เซลล์ไขมัน (ภาพ **7B**),เมลาโนซัยท์ (melanocyte) ตลอดจนเนื้องอกที่เกิดจากเซลล์เหล่านี้[10,30-32] สำหรับเนื้องอกของระบบประสาทกลางพบว่า เอส-100 โปรตีนให้ผลบวกต่อเนื้องอกไกลโอมา เช่นเดียวกับ GFAP จึงทำให้โปรตีนชนิดนี้ขาดความจำเพาะ อย่างไรก็ตาม มาร์เกอร์นี้ยังให้ประโยชน์มากในการวินิจฉัยกลุ่มอเมลาโนติคทูเมอร์ (amelanotic tumor)[10] (ภาพ 7C) ในระยะหลังมีผู้พยายามใช้โมโนโคลนัลแอนทิบอดีของเอส-100 โปรตีน พบว่าจะให้ผลบวกต่อ แอสโตซัยโตมา,อีเพนดัยโมมา,ไกลโอบลาสโตมา,ชวานน์โนมา,และเครนิโอฟาริงจิโอมา (craniopharyngioma) และไม่พบปฏิกริยาในโอลิโกเดนโดรไกลโอมา,เมนิงจิโอมา,นิวโรบลาสโตมา และเมดัลโลบลาสโตมา[33]

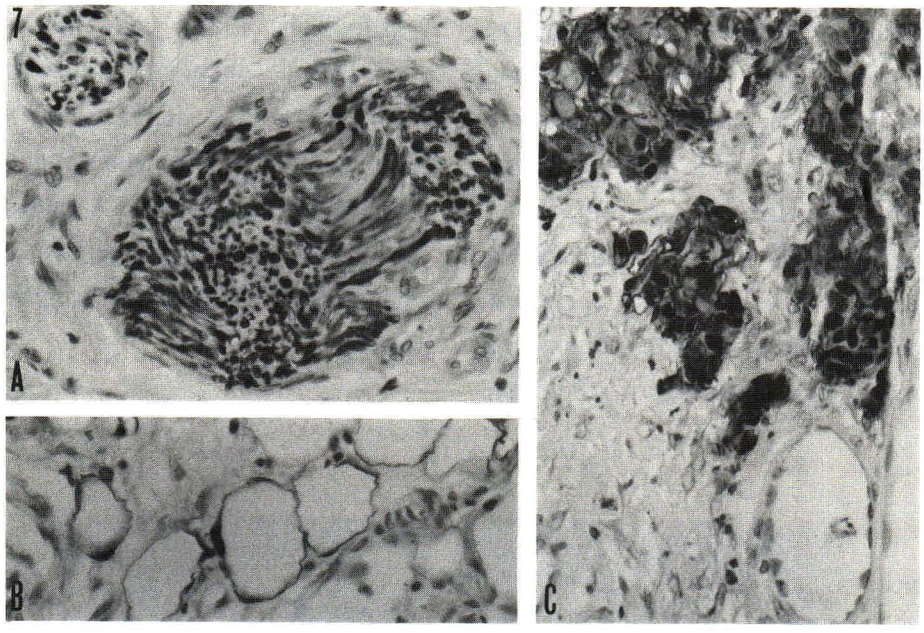

Figure 7. Immunoperoxidase stain for S-100 protein. (A) Bundles of peripheral nerve displaying S - 100 positivity. × 400 (B) Fat cells are stained positively for S - 100 protein. × 400 (C) Amelanotic melanoma showing groups of S - 100 - positive cells. × 400

ข. เรตินัลเอส-แอนทิเจน (Retinal S-antigen) มีน้ำหนักโมเลกุล 50 kD พบในเซลล์รับภาพของจอตา (retinal photoreceptor cells) และไพเนียโลซัยท์[35-37] ดังนั้นจึงให้ผลบวกต่อเนื้องอกเรติโนบลาสโตมา,ไพเนียโลซัยโตมา,และเมดัลโลบลาสโตมาซึ่งจัดเป็นเนื้องอกในกลุ่มเดียวกัน[38,39] แต่ให้ผลลบต่อนิวโรบลาสโตมา และนิวโรซัยโตมา

ค. มัยอีลินเบสิคโปรตีน (Myelin basic protein หรือ MBP) เป็นโปรตีนที่มีน้ำหนักโมเลกุล 18 kD พบในปลอกมัยอีลิน และในโอลิโกเดนโดรซัยท์ ที่ยังไม่เจริญเต็มที่ (immature oligodendrocytes)[40] สำหรับปฏิกริยาต่อเนื้องอกปลอกประสาทและในเนื้องอกโอลิโกเดนโดรไกลโอมายังเป็นที่ถกเถียงอยู่[27,41-44]

ง. มัยอีลิน-แอสโซซิเอเตด กลัยโคโปรตีน (Myelin-associated glycoprotein หรือ MAG) โปรตีนชนิดนี้เช่นเดียวกับ MBP พบในโอลิโกเดนโดรซัยท์ ที่ยังไม่เจริญเต็มที่, ชวานน์เซลล์และในมูลเลอร์เซลล์ของจอตา[45,46] สำหรับเนื้องอกที่ให้ปฏิกริยาต่อ MAG ได้แก่ โอลิโกเดนโดรไกลโอมา จำนวนน้อย และเซลล์ที่อาจให้ผลบวกต่อ MAG มักจะให้ผลบวกต่อ GFAP ด้วย[10]

4. **นิวโรทรานสมิตเตอร์และนิวโรเปปไทด์ (Neurotransmitter and neuropeptide)** มีรายงานการพบนิวโรเปปไทด์ในกลุ่มเนื้องอกพาราแกงกลิโอมาเพิ่มจำนวนขึ้นเรื่อย ๆ อาทิเช่น การพบเมทไธโอนินเอนเคฟาลิน (methionine enkephalin), เวโซแอคตีฟ อินเทสตินัล เปปไทด์ (vasoactive intestinal peptide), โกรธ ฮอร์โมน-รีลีซิ่งแฟคเตอร์ (growth hormone-releasing factor), โซมาโตสเตติน (somatostatin), เบตาเอนโดรฟินในแกงกลิโอซัยโตมา, ซีโรโตนิน (serotonin) ในพาราแกงกลิโอมา เป็นต้น[49]

5. **กลุ่มนอน-นิวรัลแอสโซซิเอเตด มาร์เกอร์ (Non-neural associated markers)** มีหลายตัวด้วยกันที่ใช้ในการวินิจฉัยเนื้องอกทั้งของระบบประสาทกลางและปลาย ได้แก่

ก. เอพิธีเลี่ยลเมมเบรนแอนทิเจน (Epithelial membrane antigen หรือ EMA) เป็นกลัยโคโปรตีนที่ใช้เป็นมาร์เกอร์สำหรับเอพิธีเลี่ยมที่ปกติและของเนื้อร้ายชนิดคาร์ซิโนมาให้ประโยชน์อย่างมากในการแยก พัวรีดิฟเฟอเรนติเอเตด คาร์ซิโนมา หรือ อนาพลาสติคสมอลล์เซลล์คาร์ซิโนมา (anaplastic small cell carcinoma) จากลิมโฟมา EMA ยังให้ผลบวกต่อเนื้อเยื่อโนโตคอร์ด (notochord) และเนื้องอกคอร์โดมา[50], เนื้องอกของเมเซนคัยม์ เช่นมีโซธีลิโอมาของเยื่อหุ้มปอด, เอพิธีลิออยด์ซาร์โคมา (epithelioid sarco-

ma) สำหรับเนื้องอกของระบบประสาทพบว่าจะให้ผลบวกต่อเมนิงจิโอมา (ภาพ 8) และยังอาจให้ผลบวกบางรายต่ออีเพนดัยโมมา,แอสโตรซัยโตมาอย่างร้าย,และไกลโอซาร์โคมา หรือ ไกลโอบลาสโตมาที่มีบริเวณคล้ายเอพิธีเลี่ยม แต่จะให้ผลลบต่อโอลิโกเดนโดรไกลโอมา และชวานน์โนมา[10,51-53] ดังนั้นจึงอาจใช้ EMA ในการแยกเมนิงจิโอมาออกจากชวานน์โนมา หรือช่วยแยกโอลิโกเดนโดรไกลโอมา ที่ลุกลามมายังเยื่อหุ้มสมองออกจากคาร์ซิโนมาทุติยภูมิหรือจากเมนิงจิโอมา เนื้องอกกลุ่มนิวโรเอนโดไครน์ มักจะไม่มีปฏิกริยาต่อ EMA แต่อาจให้ผลบวกต่อคาร์ซินอยด์ของลำไส้ใหญ่ และหลอดลม และพวกเทอราโตมาของระบบประสาท และ เยอร์มิโนมา[10,54-55] นอกจากนี้ยังพบว่าพวกเพอรินิวเรียลเซลล์มีปฏิกริยาต่อ EMAสำหรับชวานน์เซลล์แสดงผลลบต่อ EMA แต่ให้ผลบวกต่อ เอส-100 โปรตีน และลู-7 (Leu-7) ดังนั้นทั้งเพอรินิวเรียลเซลล์ชวานน์เซลล์ของเส้นประสาทจึงอาจแยกจากกันโดยมาร์เกอร์ดังกล่าว

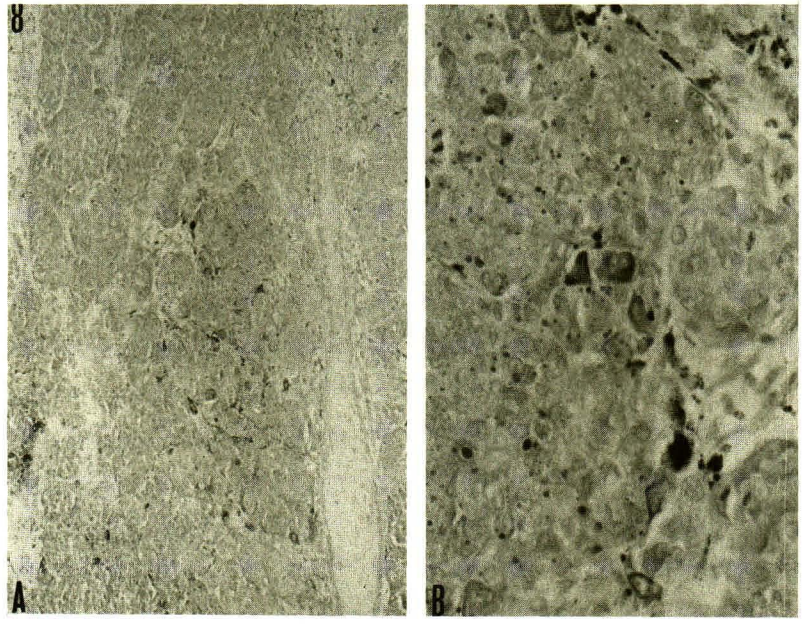

Figure 8. (A) Meningioma containing few epithelial membrane antigen EMA - positive cells. × 100 (B) High - power view of EMA positivity in the cytoplasm of tumor cells adjacent the cellular whorls. × 400

ข. แฟคเตอร์ 8/วอนวิลเลแบรนด์-รีเลเตดแอนทิเจน และ ยูเลคซ ยูโรเปียส-1 เลคติน (Factor VIII/Von Willebrand-related antigen and Ulex europaeus-I lectin หรือ UEA-I) ชนิดแรก เป็นพลาสมากลัยโคโปรตีนที่สร้างโดยเอนโดธีเลียลเซลล์ (endothelial cells)[56,57] จึงใช้เป็นมาร์เกอร์สำหรับแองจิโอมา (angioma) (ภาพ 9), แองจิโอซาร์โคมา (angiosarcoma), ฮีแมงจิโอบลาสโตมา (hamangioblastoma)[58,59] เมื่อตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อีเลคตรอน พบแฟคเตอร์ 8 แอนทิเจน ที่บริเวณเอนโดพลาสมิคเรติคูลัม (endoplasmic reticulum) , บริเวณรอบนิวเคลียส (perinuclear space), และในซัยโตพลาสมิคแวคิวโอล (cytoplasmic vacuole)[60] ส่วน UEA-Iเป็นเลคตินที่พบในเอนโดธีเลียลเซลล์ใช้เป็นมาร์เกอร์สำหรับเนื้องอกของหลอดเลือดแต่จะมีความไวและมีความจำเพาะมากกว่าแฟคเตอร์ 8[61,62] สำหรับฮีแมงจิโอบลาสโตมานั้นส่วนที่เป็นสโตรมัลเซลล์ (stromal cells) ยังเป็นที่สับสนอยู่มีบางรายงานพบว่าเซลล์พวกนี้ให้ผลลบต่อมาร์เกอร์ทั้งสอง[63,64] แต่ก็มีผู้รายงานว่าเซลล์กลุ่มนี้ให้ผลบวกต่อแฟคเตอร์ 8[65] อย่างไรก็ตามมาร์เกอร์ทั้งสองเป็นที่ยอมรับว่ามีความจำเพาะต่อเนื้องอกของหลอดเลือด

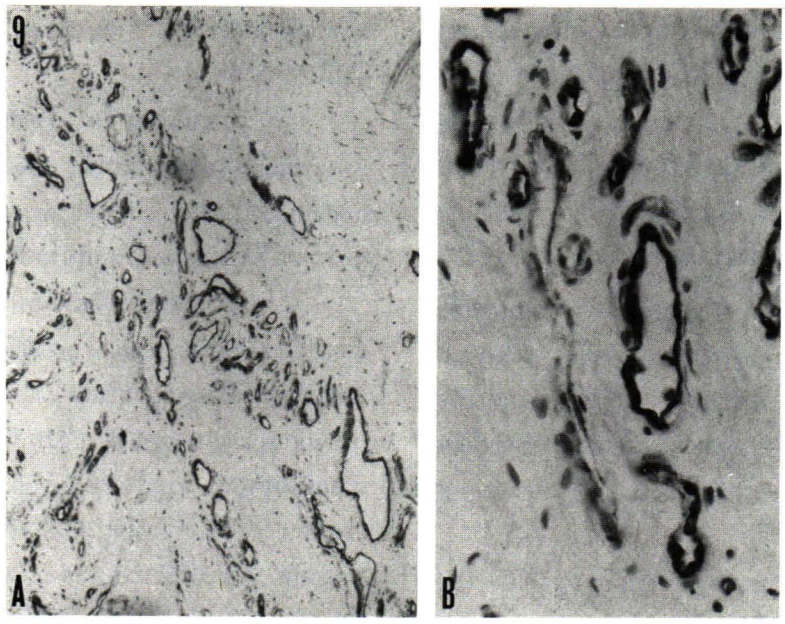

Figure 9. (A) Angioma displaying Factor VIII antigen. × 100 (B) High-power view of Factor VIII-positive endothelial cells. × 400

ค. อิมมิวโนโกลบูลิน (Immunoglobulin) ส่วนใหญ่แล้วนำไปใช้เป็นมาร์เกอร์สำหรับแยกชนิดของ ลิมโฟมาปฐมภูมิของสมอง ซึ่งส่วนใหญ่เป็นชนิดบีลิมโฟมา (B cell lymphoma) สำหรับที่เซลล์ลิมโฟมา (T cell lymphoma) พบได้น้อยในระบบประสาท เช่นเดียวกับที่อวัยวะอื่น ๆ นอกระบบประสาท[66,67] ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือโรคเอดส์ (AIDS) มักเป็นชนิดบีเซลล์ลิมโฟมา[68] ผลบวกต่ออิมมิวโนโกลบูลินมักเป็นในลักษณะโมโนโคลนัล (monoclonality)[69,70] นอกจากนี้ยังพบว่าเมนิงจิโอมาให้ผลบวกต่อ Ig A และ Ig M แต่ให้ผลลบต่อ Ig G[71,72]

ง. เยอร์มเซลล์-รีเลเตดโปรตีน (Germ cell-related protein) มีหลายชนิดด้วยกันได้แก่ แอลฟ่า–ฟีโตโปรตีน (alpha-fetoprotein หรือ AFP) เป็นโปรตีนมีน้ำหนักโมเลกุล 70 kD สร้างโดย เซลล์ตับ,โยล์คแซค (yolk sac) และลำไส้ของคัพภะ ปกติระดับของ AFP จะสูงสุดในระยะ 3-5 เดือนของการตั้งครรภ์ และจะลดลงหลังคลอด สำหรับผู้ใหญ่ระดับ AFP จะสูงขึ้นในผู้ป่วยด้วยมะเร็งตับ, เอ็มบริโอนัลคาร์ซิโนมา (embryonal carcinoma) และคาร์ซิโนมาของอวัยวะอื่น ๆ เช่น ตับอ่อน,กระเพาะอาหาร,ลำไส้ใหญ่,ปอด สำหรับทางด้านอิมมิวโนฮิสโตเคมี จะพบผลบวกของ AFP ในเซลล์เนื้องอกของเยอร์มเซลล์ที่รังไข่, อัณฑะ และสมองโดยเฉพาะบริเวณไพเนียล และเหนือแอ่งเซลลา (supra-sellar region) เช่น พวกเอมบริโอนัลคาร์ซิโนมา, เอนโดเดอร์มัลไซนัสทูเมอร์ (endodermal sinus tumor), และเทอราโตมาที่ยังไม่สมบูรณ์ (immature teratoma)[73,74] แต่ AFP มักให้ผลลบต่อเยอร์มิโนมา (germinoma) และเทอราโตมาที่สมบูรณ์ (mature)[73,75] ดังนั้นผลบวกหรือลบของ AFP จึงมีความสำคัญในด้านพยากรณ์โรคเพราะพวกเอมบริโอนัลคาร์ซิโนมา และเอนโดเดอร์มัลไซนัสทูเมอร์ มักเป็นเนื้องอกชนิดร้ายเมื่อเทียบกับเยอร์มิโนมา

ฮิวแมนคอริโอนิคโกนาโดโตรฟิน (Human chorionic gonadotropin หรือ HCG) เป็นกลัยโคโปรตีนที่สร้างจากโตรโฟบลาสติดเซลล์ (trophoblastic cells) ของรก ประกอบด้วย 2 หน่วยย่อย คือ แอลฟา และเบต้า (α and β subunits) ปกติจะพบระดับ HCG ในเลือดสูงในหญิงที่ตั้งครรภ์แต่ระดับ HCG จะสูงในชายหรือหญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ เมื่อมีเนื้องอกของโตรโฟบลาสติคเซลล์เกิดขึ้นในร่างกาย เช่น บริเวณอัณฑะ,รังไข่หรือมดลูก สำหรับเนื้องอกของระบบประสาทที่ให้ผลบวกต่อ HCG ได้แก่ คอริโอคาร์ซิโนมาชนิดปฐมภูมิ หรือชนิดทุติยภูมิ,เทอราโตมา, เอมบริโอนัลคาร์ซิโนมา หรือเยอร์มิโนมา ที่มีโตรโฟบลาสติคเซลล์ปะปนอยู่[73,76,77]

คาร์ซิโน-เอมบริโอนิคแอนทิเจน (carcino-embryonic antigen หรือ CEA) เป็นกลัยโคโปรตีนที่มีน้ำหนักโมเลกุล 200 kD มักพบในเอพิธีเลี่ยม โดยเฉพาะเซลล์ที่หลั่งสารเมือก (mucin) ของทารกในครรภ์ โดยทั่วไป

CEA จะให้ผลบวกต่อ อเดโนคาร์ซิโนมา (adenocarcinoma) ของทางเดินอาหาร, ตับอ่อน, ปอด, และ เมดัลลารีคาร์ซีโนมา (medullary carcinoma) ของต่อมธัยรอยด์ ดังนั้นเราจึงใช้ CEA ในการแยกคาร์ซิโนมาชนิดทุติยภูมิที่แพร่กระจายมายังสมองหรือไขสันหลัง พวกเยอร์มิโนมา ให้ผลลบต่อ CEA มีผู้รายงานว่าเมนิงจิโอมาให้ผลบวกต่อ CEA[72]

แองจิโอเทนซิน 1- คอนเวิร์ติงเอนซัยม์ (Angiotensin-1 converting enzyme หรือ ACE) เป็นเอนซัยม์พบในอัณฑะและเชื้ออสุจิ จะให้ผลบวกต่อเยอร์มิโนมาที่บริเวณเหนือแอ่งเซลลา และเซมิโนมาของอัณฑะ (testicular seminoma) แต่ระดับ ACE ในพลาสมาของเนื้องอกชนิดหลังไม่สูง[78]

จ. แอนทิเจนร่วมระหว่างเซลล์ประสาทและระบบโลหิต (Antigenic determinants shared between neural and hematopoietic cells) ที่สำคัญที่สุดในกลุ่มนี้ได้แก่ HNK-1 หรือเรียกว่า ลู 7 โมโนโคลนัลแอนทิบอดี แต่เดิมเชื่อว่า HNK-1 หรือ Anti-Leu 7 นี้เป็นมาร์เกอร์จำเพาะต่อ NK เซลล์ (natural killer cells) ต่อมาพบว่าแอนทิบอดีนี้มีปฏิกริยาต่อปลอกมัยอีลินทั้งของโอลิโกเดนโดรซัยท์และชวานน์เซลล์และต่อนิวโรน[79] สำหรับเนื้องอกของระบบประสาทปลายพบว่า Anti-Leu 7 ให้ผลบวกต่อชวานน์โนมาและนิวโรไฟโบรมา (neurofibroma)[80,81] ดังนั้นเมื่อใช้ร่วมกับ เอส-100 โปรตีนจะช่วยแยกเนื้องอกของปลายประสาทออกจากเนื้องอกของ soft tissue อื่น ๆ ได้ นอกจากนี้ ฟีโอโครโมซัยโตมา ก็ให้ผลบวกต่อแอนทิบอดีชนิดนี้[82] ส่วนเนื้องอกของระบบประสาทกลางพบว่าทั้งโอลิโกเดนโดรไกลโอมา แอสโตรซัยโตมา,แอสโตรบลาสโตมา และไกลโอบาสโตมามักให้ผลบวก นอกจากนี้ยังมีเซนทรัลนิวโรซัยโตมา (central neurocytoma) ยกเว้นพวกนิวโรบลาสโตมา[83,84] โดยทั่วไปเมนิงจิโอมาจะให้ผลลบ ยกเว้นแต่ชนิดที่มีลักษณะแบบคอร์ดอยด์ (chordoid variant)[80,85] เนื้องอกฮิสติโอซัยท์โตมา (histiocytoma) อาจพบร่วมกับเนื้องอกของเซลล์ประสาท[86] จึงขอกล่าวถึงมาร์เกอร์ของฮิสติโอซัยท์ได้แก่

- แอลฟา-1-แอนทิคัยโมทริพซิน (Alpha-1-antichymotrypsin,Alpha-1-ACT) เป็น protease inhibitor ในพลาสมามีน้ำหนักโมเลกุล 68 kD ส่วนใหญ่สร้างขึ้นจากเซลล์ตับ ใช้เป็นมาร์เกอร์สำหรับฮิสติโอซัยท์ (histiocytes) และเรติคิวลัมเซลล์ (reticulum cells) แต่ขาดความจำเพาะ[86,87]

- มิวรามิเดสหรือไลโซซัยม์ (muramidase or lysozyme) พบในสิ่งคัดหลั่ง (secretion),นิวโตรฟิล(neutrophil), โมโนซัยท์ (monocyte) และ ฮิสติโอซัยท์จึงใช้เป็นมาร์เกอร์สำหรับเนื้องอกฮิสติโอซัยโตมา[86]

ฉ. ทรานส์ธัยเรตินหรือพรีแอลบูมิน หรือ พรีโปรแอลบูมิน (Transthyretin or prealbumin or preproalbumin) เป็นโปรตีนที่มีในพลาสมาและในน้ำหล่อสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid หรือ CSF) มีน้ำหนักโมเลกุล 50 kD เมื่ออยู่ในคัพภะ จะสร้างโดย yolk sac ต่อมาจะสร้างโดยเซลล์ตับ สำหรับส่วนที่อยู่ใน CSF น่าจะสร้างโดยคอรอยด์เพลกซัส ใช้เป็นมาร์เกอร์สำหรับอีพิธีเลี่ยมของคอรอยด์เพลกซัส และเนื้องอก จึงใช้แยกระหว่างอเดโนมา หรือแปปิลโลมาหรืออเดโนคาร์ซิโนมาปฐมภูมิของคอรอยด์เพลกซัส ออกจากอเดโนคาร์ซิโนมาทุติยภูมิจากที่อื่นสู่สมอง โดยที่เนื้อร้ายชนิดหลังจะได้ผลลบ[88]

6. มาร์เกอร์ของอเดโนมาของต่อมใต้สมอง (markers of pituitary adenamas) เมื่อได้นำวิธีการอิมมิวโนฮิสโตเคมี มาใช้จำแนกชนิดต่าง ๆ ของอเดโนมาของต่อมใต้สมองทำให้แพทย์ได้รับข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างรูปลักษณ์ (morphology) และฮอร์โมนที่อเดโนมาหลั่งออกมา (secretory activity) และนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสมต่อไป สำหรับมาร์เกอร์ต่าง ๆ ของอเดโนมาของต่อมใต้สมองได้ ผู้เขียนเคยรายงานมาแล้วจึงไม่นำมาเสนอในที่นี้[89,90]

สรุป

การทบทวนนี้ได้บรรยายถึงนิวรัลและนอนนิวรัลมาร์เกอร์ของเซลล์และการนำมาใช้วินิจฉัยเนื้องอกต่าง ๆ ของระบบประสาท ถึงแม้กรรมวิธีของอิมมิวโนฮิสโตเคมี จะได้รับการยอมรับว่าเป็นเทคนิคสำคัญที่มีคุณค่ามากในการวินิจฉัยเนื้องอกทางพยาธิวิทยา การแปลผลจะต้องทำอย่างระมัดระวัง และควรอาศัยข้อมูลอื่น ๆ ของพยาธิวิทยามาประกอบ ผลบวกที่ได้จากการย้อมอาจเป็นผลมาจากปฏิกริยาไขว้ หรือจากปฏิกริยาที่ไม่จำเพาะเนื่องมาจากโปรตีนอื่นภายในเซลล์ ขณะเดียวกันผลลบของอิมมิวโนฮิสโตเคมี ก็ไม่ได้หมายความว่า เซลล์นั้น ๆ ไม่มีแอนทิเจนชนิดนั้น

อ้างอิง

1. Kasantikul V, Shuangshoti S. Positivity to glial fibrillary acidic protein in bone, cartilage, and chordoma. J Surg Oncol 1989 May; 41(1) : 22-6
2. Kahn HJ, Marks A, Thom H, Baumal R. Role of antibody to S 100 protein in diagnostic pathology. Am J Clin Pathol 1983 Mar; 79(3) : 341-7
3. Haimoto H, Takahashi Y, Koshikawa T, Nagura H, Kato K. Immunohistochemical localization of γ - enolase in normal human tissues other than nervous and neuroendocrine tissues. Lab Invest 1985 Mar; 52(3) : 257-63
4. Bignami A, Dahl D. Astrocytic - specific protein and neuroglial differentiation. An immunofluorescence study with antibodies to the glial fibrillary acidic protein. J Comp Neurol 1974 Jan 1; 153(1) : 27-38
5. Kasantikul V, Shuangshoti S. Cerebellar medulloblastoma : A study of 35 cases with particular reference to cellular differentiation. Surg Neurol 1986 Dec; 26(6) : 531-41
6. Nakazato Y, Ishizeki J, Takahashi K, Yamaguchi H, Kamei T, Meri T. Localization of S - 100 protein and glial fibrillary acidic protein - related antigen in pleomorphic adenoma of the salivary gland. Lab Invest 1982 Jun; 46(6) : 621-6
7. Shuangshoti S, Kasantikul V. Primary intracranial mesenchymal chondrosarcoma. J Laryngol Otol 1989 May; 103(5) : 545-9
8. Gould VE, Moll R, Moll I, Lee I, Schwechheimer K, Franke WW. The intermediate filament complement of the spectrum of nerve sheath neoplasms. Lab Invest 1986 Oct; 55(4) : 463-74
9. Shuangshoti S, Chaiwun B, Kasantikul V. A study of 39 retinoblastomas with particularly reference to morphology, cellular differentiation and tumour origin. Histopathology 1989 Aug; 15(2) : 113-24
10. Perentes E, Rubinstein LJ. Recent applications of immunoperoxidase histochemistry in human neuro-oncology. An update. Arch Pathol Lab Med 1987 Sep; 111(9) : 796-812
11. Roessman U, Velasco ME, Gambetti P, Autitito-Gambetti L. Neuronal and astrocytic differentiation in human neuroepithelial neoplasms. An immunohistochemical study. J Neuropathol Exp Neurol 1983 Mar; 42(2) : 113-21
12. Trojanowski JQ, Lee V. Anti-neurofilament monoclonal antibodies : reagents for the evaluation of human neoplasms. Acta Neuropathol 1983; 59(2) : 155-8
13. Leader M, Collins M, Patel J, Henry K. Vimentin. A evaluation of its role as a tumour marker. Histopathology 1987 Jan; 11(1) : 63-72
14. Ramaekers FCS, Puts JJG, Moesker O, Kant A, Huysmans A, Haag D, Jap PH. Antibodies to intermediate filament proteins in the immunohistochemical identification of human tumours. An overview. Histochem J 1983 Jul; 15(7) : 691-713
15. Azumi N, Battifora H. The distribution of vimentin and keratin in epithelial and nonepithelial neoplasms. A comprehensive immunohistochemical study of formalin- and alochol-fixed tumors. Am J Clin Pathol 1987 Oct 1; 88(7) : 286-96
16. Nakagawa Y, Perentes E, Ross GW, Ross AN, Rubinstein LJ. Immunohistochemical differences between intracranial germinomas and their gonadal equivalents. An immunoperoxidase study of germ cell tumours with epithelial membrane antigen, cytokeratin and vimentin. J Pathol 1988 Sep; 156(1) : 67-72
17. Mork SJ, Rubinstein LJ, Kepes JJ, Perentes E, Uphoff DF. Patterns of epithelial metaplasia in malignant gliomas. II. Squamous differentiation of epithelial - like formations in gliosarcomas and glioblastomas. J Neuropathol Exp Neurol 1988 Mar; 47(2) : 101-18
18. Miettinen M, Lehto VP Badley RA, Virtanen I. Alveolar rhabdomyosarcoma. Demonstration of the muscle type of intermediate filament protein, desmin, as a diagnostic aid. Am J Pathol 1982 Aug; 108(2) : 246-51
19. Royds JA, Parsons MA, Taylor CB, Timperley WR. Enolase isoenzyme distribution in human brain and its tumors. J Pathol 1982 May; 137(1) : 37-49
20. Tapia FJ, Polak JM, Barbosa AJA, Bloom SR, Marangos PJ, Dermody C. Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumours. Lancet 1981 Apr 11; 1(8224) : 808-11
21. Royds JA, Ironside JW, Taylor CB, Graham DI, Timperley WR. An immunohistochemical study of glial and neuronal markers in primary neoplasms of the central nervous system. Acta Neuropathol 1986; 70(3-4) : 320-6
22. Vinores SA, Bonnin JM, Rubinstein LJ, Marangos PJ. Immunohistochemical demonstration of neuron-specific enolase in neoplasms of the CNS and other tissues. Arch Pathol Lab Med 1984 Jul; 108(7) : 536-40

23. Kato K, Ishiguro Y, Suzuki F, Ito A, Semba R. Distribution of nervous system-specific forms of enolase in peripheral tissues. Brain Res 1982 Apr; 237(2) : 441-8
24. Kawai K, Takahashi H, Ikuta F, Tanimura K, Honda Y, Yamazaki H. The occurrence of catecholamine neurons in a parietal lobe ganglioglioma. Cancer 1987 Oct; 60(7) : 1532-6
25. Pilkington GJ, Lantos PL. The role of glutamine synthetase in the diagnosis of cerebral tumours. Neuropathol Appl Neurobiol 1982 May-Jun; 8(3) : 227-36
26. Kumanishi T, Watabe K, Washiyama K. An immunohistochemical study of aldolase c in normal nervous tissues. Acta Neuropathol 1985; 67(3-4) : 309-14
27. Nakagawa Y, Perentes E, Rubinstein LJ. Immunohistochemical characterization of oligodendrogliomas. An analysis of multiple markers. Acta Neuropathol 1986; 72(1) : 15-22
28. Nakagawa Y, Perentes E, Rubinstein LJ. Nonspecificity of anti-carbonic anhydrase C antibody as a marker in human neurooncology. J Neuropathol Exp Neurol 1987 Jul; 46(4) : 451-60
29. Goto S, Matsukado Y, Mihara Y, Inoue N, Miyamoto E. An immunocytochemical demonstration of calcineurin in human nerve cell tumors. A comparison with neuron-specific enolase and glial fibrillary acidic protein. Cancer 1987 Dec 15; 60(12) : 2948-57
30. Ludwin SK, Kosek JC, Eng LF. The topographical distribution of S-100 and GFA proteins in the adult rat brain: an immunohistochemical study using horseradish peroxidase-labelled antibodies. J Comp Neurol 1976 Jan 15; 165(2) : 197-208
31. Michetti F, Miani N, De Renzis G. Nuclear localization of S-100 protein. J Neurochem 1974 Feb; 22(2) : 239-44
32. Kasantikul V, Shuangshoti S, Preechayudh P, Wangsuphachart S. A combined nemilemmoma and angioma of the parasellar region. J Neurosurg 1987 Aug; 67(2) : 307-11
33. Van Eldik LJ, Jensen RA, Ehrenfried BA, Whetsell WO, Jr. Immunohistochemical localization of S 100 beta in human nervous system tumors by using monoclonal antibodies with specificity for the S 100 beta polypeptide. J Histochem Cytochem 1986 Aug; 34(8) : 977-82
34. Nakamura Y, Becker LE, Marks A. Distribution of immunoreactive S-100 protein in pediatric brain tumors. J Neuropathol Exp Neurol 1983 Mar; 43(2) : 136-45
35. Stefansson K, Wollmann R, Jerkovic M. S-100 protein in soft-tissue tumors derived from schwann cells and melanocytes. Am J Pathol 1982 Feb; 106(2) : 261-8
36. Mirshahi M,FaureJP, Brisson P, Falcon J, Guerlotte J, Collin J. S-antigen immunoreactivity of retinal rods and cones and pineal photosensitive cells. Biol Cell 1984; 52(2) : 195-8
37. Donoso LA, Merryman CF, Edelberg KE, Naids R, Kalsow C. S-antigen in the developing retina and pineal gland : a monoclonal antibody study. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985 Apr; 26(4) : 561-7
38. Mirshahi M, Boucheix C, Dhermy P, Haye C, Faure JP. Expression of the photoreceptor-specific S - antigen in human retinoblastoma. Cancer 1986 Apr; 15(8) : 1497-500
39. Korf HW, Klein DC, Zigler JS, Gery I, Schachenmayr W. S - antigen-like immunoreactivity in a human pinealocytoma. Acta Neuropathol 1986; 69(1-2) : 165-7
40. Itoyama Y, Sternberger NH, Kies MW, Cohen SR, Richardson EP Jr, Webster H. Immunocytochemical method to identify myelin basic protein in oligodendroglia and myelin sheaths of the human nervous system. Ann Neurol 1980 Feb; 7(2) : 157-66
41. Figols J, Iglesias-Rozas JR, Kazner E. Myelin basic protein (MBP) in human gliomas. A study of 25 cases. Clin Neuropathol 1985 May-Jun; 4(3) : 116-20
42. Mogollon R, Penneys NS, Albores-Saavedra J, Nadji M. Malitnant schwannoma presenting as a skin mass. Confirmation by the demonstration of myelin basic protein within tumor cells. Cancer 1984 Mar 1; 53(5) : 1190-3
43. Penneys NS, Mogollon R, Kowalezyk A, Nadji M, Adachi K. A survey of cutaneous neural lesions for the presence of myelin basic protein. An immunohistochemical study. Arch Dermatol 1984 Feb; 120(2) : 210-3
44. Clark HB, Minesky JJ, Agrawal D, Agrawal HC. Myelin basic protein and P2 protein are not immunohistochemical markers for schwann cell neoplasms. A comparative study using antisera to S 100, P2 and myelin basic proteins. Am J Pathol 1985 Oct; 121(1) : 96-101
45. Stefansson K, Molnar ML, Marton LS, Molnar GK, Minovilovic M, Tripathi RC. Myelin-associated glycoprotein in human retina. Nature 1984 Feb 9-15; 307(5951) : 548-50
46. Zurbriggen A, Vandevelde M, Steck A, Anger B. Myelin-associated glycoprotein is produced

before myelin basic protein in cultured oligodendrocytes. J Neuroimmunol 1984 Feb; 6(1) : 41-9

47. Hassoun J, Monges G, Giraud P, Henry JF, Charpin C, Payan H, Toga M. Immunohistochemical study of pheochromocytomas. An investigation of methionine-enkephalin, vasoactive intestenal peptide, somatostatin, corticotropin, beta-endorphin and calcitonin in 16 tumors. Am J Pathol 1984 Jan; 114(1) : 56-63
48. Sano T, Saito H, Yamasaki R, Hosoi E, Kameyama K, Saito S, Hirose T, Hizawa K. Production and secretion of immunoreactive growth hormone-releasing factor by pheochromocytomas. Cancer 1986 May; 57(9) : 1788-93
49. Sonneland PRL, Scheithauer BW, Le Chago J, Crawford BG, Onofrio BW. Paraganglioma of the cauda equina region. Clinicopathologic study of 31 cases with special reference to immunocytology and ultrastructure. Cancer 1986 Oct; 58(8) : 1720-35
50. Salisbury JR, Isaacson PG. Demonstration of cytokeratins and an epithelial membrane antigen in chordomas and human fetal notochord. Am J Surg Pathol 1985 Nov; 9(11) : 791-7
51. Schnitt SJ, Vogel H. Meningiomas. Diagnostic value of immunoperoxidase staining for epithelial membrane antigen. Am J Surg Pathol 1986 Sep; 10(9) : 640-9
52. Perentes E, Nakagawa Y, Ross GW, Stanton C, Rubinstein LJ. Expression of epithelial membrane antigen in perineurial cells and their derivatives. An immunohistochemical study with multiple markers. Acta neuropathol 1987; 75(2) : 160-5
53. Hitchcock E, Morris CS. Cross reactivity of anti-epithelial membrane antigen monoclonal for reactive and neoplastic glial cells. J Neurooncol 1987; 4(4) : 345-52
54. Sloane JP, Hughes F, Ormerod MG. An assessment of the value of epithelial membrane antigen and other epithelial markers in solving diagnostic problems in tumour histopathology. Histochem J 1983 Jul; 15(7) : 645-54
55. Sloane JP, Ormerod MG. Distribution of epithelial membrane antigen in normal and nooplastic tissues and its value in diagnostic tumor pathology. Cancer 1981 Apr; 47(7) : 1786-95
56. Hoyer LW, De Los Santos RP, Hoyer JR. Antihemophilic factor antigen : localization in endothelial cells by immunofluorescent microscopy. J Clin Invest 1973 Nov; 52(11) : 2737-44
57. Mukai K, Rosai J, Burgdorf WHC. Localization of factor VIII-related antigen in vascular endothelial cells using an immunoperoxidase method. Am J Surg Pathol 1980 Jun; 4(3) : 273-6
58. Guarda LA, Ordonez NG, Smith JL Jr, Hanssen G. Immunoperoxidase localization of Factor VIII in angiosarcomas. Arch Pathol Lab Med 1982 Oct; 106(10) : 515-6
59. McComb RD, Jones TR, Pizzo SV, Bigner DD. Localization of Factor VIII/von Willebrand factor and glial fibrillary acidic protein in the hemangioblastoma: implications for stromal cell histogenesis. Acta Neuropathol 1982; 56(3) : 207-13
60. Miyagami M, Smith BH, McKeever PE, Chronwall BM, Greenwood MA, Kornblith PL. Immunocytochemical localization of factor VIII-related antigen in tumors of human central nervous system. J Neurooncol 1987; 4(3) : 269-85
61. Hothofer H, Virtanen I, Kariniemi A-L, Homia M, Linder E, Miettinen A. Ulex europaeus I lectin as a marker for vascular endothelium in human tissues. Lab Invest 1982 Jul; 47(1) : 60-6
62. Ordonez NG, Batsakis JG, Comparison of Ulex europaeus I lectin and factor VIII-related antigen in vascular lesions. Arch Pathol Lab Med 1984 Feb; 108(2) : 129-32
63. Epstein JI, White Cl3d, Mendelsohn G. Factor VIII related antigen and glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the differential diagnosis of central nervous system hemangioblastomas. Am J Clin Pathol 1984 Mar; 81(3) : 285-92
64. Schelper RL, Olson SP, Carroll TJ, Hart MN, Witters E. Studies of the endothelial origin of cells in systemic angioendotheliomatosis and other vascular lesions of the brain and meninges using Ulex europacus lectin stains. Clin Neuropathol 1986 Nov-Dec; 5(6) : 231-7
65. Jurco S 3d, Nadji M, Harvey DG, Parker JC Jr, Font RL, Morales AR. Hemangioblastomas : histogenesis of the stromal cells studied by immunocytochemistry. Human Pathol 1982 Jan; 13(1) : 13-8
66. Kawakami Y, Tabuchi K, Ohnishi R, Asari S, Nishimoto A. Primary central nervous system lymphoma. J Neurosurg 1984 Apr; 62(4) : 522-7
67. Simon J, Jones EL, Trumper MM, Salmon MV. Malignant lymphomas involving the central nervous system-a morphological and immunohistochemical study of 32 cases. Histopathology 1987 Apr; 11(4) : 335-49

68. So YT, Beckstead JH, Davis RL. Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndnome: a clinical and pathological study. Ann Neurol 1986 Nov; 20(5) : 566-72
69. Houthoff HJ, Poppema S, Ebels EJ, Elema JD. Intracnanial malignant lymphomas. A morphologic and immunocytologic study of twenty cases. Acta Neuropathol 1978 Dec; 44(3) : 203-10
70. Taylor CR, Russell R, Lukes RJ, Davis RL. An immunohistological study of immunoglobulin content of primary central nervous system lymphomas. Cancer 1978 Jun; 41(6) : 2197-205
71. Alguacil-Garcia A, Pettigrew NM, Sima AAF. Secretory meningioma. A distinct subtype of meningioma. Am J Surg Pathol 1986 Feb; 10(2) : 102-11
72. Budka H. Hyaline inclusions (pseudopsammoma bodies) in meningiomas: immunocytochemical demonstration of epithelial-like secretion of secretory component and immunoglobulins A and M. Acta Neuropathol 1982; 56(4) : 294-8
73. Bjornsson J, Scheithauer BW, Okazaki H, Leech RW. Intracranial germ cell tumors : pathobiological and immunohistochemical aspects of 70 cases. J Neuropathol Exp Neurol 1985 Jan; 44(1) : 32-46
74. Naganuma H, Inoue H, Misumi S, Nakamura M, Tamura M. Intracranial germ-cell tumors. Immunohistochemical study of three autopsy cases. J Neurosurg 1984 Nov; 61(5) : 931-7
75. Shinoda J, Miwa Y, Sakai N, Yamada H, Shima H, Kato K, Takahashi M, Shimokawa K. Immunohistochemical study of placental alkaline phosphatase in primary intracranial germ cell tumors. J Neurosurg 1985 Nov; 63(5) : 733-9
76. Rueda-Pedraza ME, Heifetz SA, Sesterhenn IA, Clark GB. Primary intracranial germ cell tumors in the first two decades of life. A clinical, light microscopic, and immunohistochemical analysis of 54 cases. Persp Pediatr Pathol 1987; 10 : 160-207
77. Shokry A, Janzer RC, Von Hochstetter AR, Yasargil MG, Hedinger C. Primary intracranial germ-cell tumors. A clinicopathological study of 14 cases. J Neurosurg 1985 Jun; 62(6) : 826-30
78. Rohmer V, Saint-Andre J-P, Alhenc-Gelas F, Corvol P, Bigorgne JC. Angiotensin 1-converting enzyme in a suprasellar germinoma. Am J Clin Pathol 1987 Feb; 87(2) : 281-4
79. Kemshead JT, Ritter MA, Cotmore SF, Greaves MF. Human Thy-1 : expression on the cell surface of neuronal and glial cells. Brain Res 1982 Mar; 236(2) : 451-61
80. Perentes E, Rubinstein LJ. Immunohistochemical recognition of human nerve sheath tumors by anti-Leu 7(HNK-1) monoclonal antibody. Acta Neuropathol 1985; 68(4) : 319-24
81. Wick MR, Swanson PE, Scheithauer BW, Manivel JC. Malignant peripheral nerve sheath tumor. An immunohistochemical study of 62 cases. Am J Clin Pathol 1987 Apr; 87(4) : 425-33
82. Tischler AS, Mobtaker H, Mann K, Nunemacher G, Jason WJ, Dayal Y, DeLellis RA, Adelman L, Wolfe HJ. Anti-lymphocyte antibody Leu-7 (HNK-1) recognize a contituent of neuroendocnine granule matrix. J Histochem Cytochem 1986 Sep; 34(9) : 1213-6
83. Motoi M, Yoshino T, Hayashi K, Nose S, Horie Y, Ogawa K. Immunohistochemical studies on human brain tumors using anti-Leu 7 monoclonal antibody in paraffin-embedded specimens. Acta Neuropathol 1985; 66(1) : 75-7
84. Perentes E, Rubinstein LJ. Immunohistochemical recognition of human neuroepithelial tumors by anti-Leu 7 (HNK-1) monoclonal antibody. Acta Neuropathol 1986; 69(3-4) : 227-33
85. Meis JM, Ordonez NG, Bruner JM. Meningiomas. An immunohistochemical study of 50 cases. Arch Pathol Lab Med 1986 Oct; 110(10) : 934-7
86. Kasantikul V, Shuangshoti S, Cutchavaree A, Bunyaphiphat P.Parapharyngeal malignant ectomesenchymoma : combined malignant fibrous histiocytoma and primitive neuroectodermal tumour with neuroglial differentiation. J Laryngol Otol 1987 May; 101(5) : 508-15
87. Leader M, Patel J, Collins M, Henry K. Anti-α-1-antichymotrypsin staining of 194 sarcomas, 38 carcinomas, and 17 malignant melanomas. Its lack of specificity as a tumour marker. Am J Surg Pathol 1987 Feb; 11(2) : 113-9
88. Shuangshoti S. Transthyretin : review of the literature. Chula Med J 1988 Aug; 33(9) : 637-42
89. Kasantikul V, Shuangshoti S. Pituitary adenomas : immunohistochemical study of 90 cases. J Med Assoc Thai (in press)
90. Kasantikul V. Pituitary adenomas : current classification. Chula Med J 1989 Aug; 33(8) : 569-74