

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.003

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.003>

SATB2 在神经内分泌肿瘤中的表达及诊断价值

杨珊珊, 赵敏, 宋蕴薇

(南京中医药大学附属中西医结合医院&江苏省中医药研究院病理科, 南京 210028)

[摘要] 目的: 检测富含AT序列的特异性结合蛋白2(special AT-rich sequence-binding protein 2, SATB2)在神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)中的表达并探讨其诊断价值。方法: 采用免疫组织化学EnVision法检测153例NENs中SATB2蛋白的表达情况。结果: SATB2在93.8%直肠NENs中呈强阳性表达(30/32), 但在其他消化道肿瘤(食管, 0/6; 胃, 0/16; 十二指肠, 0/6; 胰腺, 0/8)中均无SATB2表达。在直肠NENs中, 31例患者有中度到强烈的核染色。在肺组织中, 20.0%(4/20)小细胞癌呈弱阳性表达, 无1例类癌组织中SATB2呈阴性。在甲状腺组织中, 13.2%(5/38)髓样癌组织中SATB2呈弱阳性。在肾上腺中, 无1例嗜铬细胞瘤和皮质腺瘤组织中SATB2呈阳性。SATB2在诊断直肠来源NENs中具有高度的敏感性及特异性; 另外, 在比较消化道NENs中, SATB2在鉴别直肠来源的肿瘤中也具有很好的阴性预测值及阳性预测值。结论: SATB2是诊断NENs直肠来源的一个敏感而特异的标志物。

[关键词] 富含AT序列的特异性结合蛋白2; 神经内分泌肿瘤; 临床病理学

Expression of SATB2 in neuroendocrine neoplasms and its diagnostic value

YANG Shanshan, ZHAO Min, SONG Yunwei

(Department of Pathology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine & Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China)

Abstract **Objective:** To detect the expression of special AT-rich sequence-binding protein 2 (SATB2) in neuroendocrine tumors and to explore its diagnostic value. **Methods:** The expression of SATB2 was detected using immunohistochemical EnVision two-step method in 153 neuroendocrine tumors. **Results:** SATB2 was strongly positive in 93.8% of rectal neuroendocrine tumors (30/32), but not in other digestive tract tumors (0/6 of esophagus, 0/16 of stomach, 0/6 of duodenum, 0/6 of pancreas and 0/8 of pancreas). In rectal neuroendocrine tumors, 31 patients had moderate to diffuse nuclear staining. In lung tissues, 20.0% (4/20) of small cell carcinomas were weakly positive, and 0 case of carcinoid were negative. In thyroid tissue, SATB2 was weakly positive in 5/38 (13.2%) of medullary carcinomas. In adrenal glands, SATB2 was positive in 0/9 (0%) pheochromocytoma and 0/15 (0%) cortical adenoma. SATB2 had high sensitivity and specificity in the diagnosis of rectal neuroendocrine tumors. In addition, SATB2 had good negative predictive value and positive predictive value in the differential

收稿日期 (Date of reception): 2019-08-31

通信作者 (Corresponding author): 杨珊珊, Email: yangblk@aliyun.com

diagnosis of rectal neuroendocrine tumors compared with digestive tract neuroendocrine tumors. **Conclusion:** SATB2 is a sensitive and specific marker for the diagnosis of rectal origin of neuroendocrine tumors.

Keywords special AT-rich sequence-binding protein 2; neuroendocrine neoplasms; clinicopathology

富含AT序列的特异性结合蛋白2(special AT-rich sequence-binding protein 2, SATB2)是一种参与成骨细胞和神经细胞分化的转录调节因子,是正常大肠组织及结直肠癌的一种高度敏感和特异的标志物。神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)包括分化良好的肿瘤到分化较差的癌,具有广泛的生物学行为(从相对懒惰到恶性),并有可能发生转移,因此确定转移性NENs的起源位置具有重要的治疗和预后意义。本研究旨在评估来自不同部位NENs中SATB2的表达,以及该标记在确定这些肿瘤起源部位中的作用。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2015年7月至2018年7月南京中医药大学附属中西医结合医院收治的神经内分泌源性肿瘤153例。其中,原发于甲状腺38例,直肠32例,肾上腺24例,肺23例,胃16例,十二指肠6例,食管6例,

胰腺8例。标本均经HE染色,并经2名病理医师复诊。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

用存档蜡块,切片并进行免疫组织化学染色,免疫组织化学一抗SATB2,突触小泡蛋白(synaptophysin, Syn),嗜铬蛋白A(chromograninA, CgA), CD56, Ki-67及二抗试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司,采用EnVision二步法,严格按照抗体说明书操作。

1.3 结果判读及判定标准

所有病例经过2名5年以上资历的病理医生进行判读。

1.3.1 组织病理诊断

NENs诊断严格按照WHO 2017版内分泌系统进行,结合组织形态学及免疫组织化学神经内分泌标记Syn, CgA, CD56单一标记或多个标记阳性进行确诊。肿瘤原发部位及病理分级情况见表1。

表1 SATB2在神经内分泌肿瘤中的表达

Table 1 Expression of STAB2 in neuroendocrine tumors

原发肿瘤部位	组织学类型	免疫组织化学表达/例				阳性率/%
		0	1+	2+	3+	
直肠	神经内分泌肿瘤, G1	0	0	0	18	100.0
	神经内分泌肿瘤, G2	0	0	1	10	100.0
	神经内分泌癌, G3	1	0	0	2	66.7
十二指肠	神经内分泌肿瘤, G1	6	0	0	0	0.0
胰腺	神经内分泌肿瘤, G1	3	0	0	0	0.0
	神经内分泌肿瘤, G2	5	0	0	0	0.0
胃	神经内分泌肿瘤, G1	10	0	0	0	0.0
	神经内分泌肿瘤, G2	3	0	0	0	0.0
	神经内分泌癌, G3	3	0	0	0	0.0
肺	类癌, G1	3	0	0	0	0.0
	小细胞神经内分泌癌, G3	16	4	0	0	20.0
甲状腺	甲状腺髓样癌	34	4	0	0	10.5
肾上腺	嗜铬细胞瘤	9	0	0	0	0.0
	肾上腺皮质腺瘤	15	0	0	0	0.0
食管	小细胞神经内分泌癌, G3	6	0	0	0	0.0

1.3.2 结果判定

用双盲法观察染色结果, 半定量积分法分析结果, 每例随机观察40倍镜每个视野 ≥ 200 个细胞。SATB2主要定位于细胞核, Syn, CgA主要定位于细胞质, CD56主要定位于细胞膜, 染色呈清晰棕黄色或棕褐色为阳性。

1.3.3 染色强度评分

未着色0分, 淡黄色1分, 棕黄色2分, 棕褐色3分; 再按阳性细胞所占的百分比评分: 0%~5%为0分, 6%~25%为1分, 26%~50%为2分, 51%~100%为3分。总体评分值=阳性细胞比例评分 \times 染色强度评分, 两种计分所得分值之和, 0分为0, 2分为1+, 3~5分为2+, ≥ 6 分为3+; 0为阴性, 1+~3+为阳性表达。所有切片均由2位病理医师采用双盲法独立阅片, 结果分歧病例共同讨论。

1.4 统计学处理

用SPSS 20.0软件进行数据分析, 计数资料采取卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SATB2 在 NENs 中的表达

SATB2在96.9%(31/32)的直肠来源NENs中呈阳性表达, 但其他消化道肿瘤(食管, 0/6; 胃, 0/16; 十二指肠, 0/6; 胰腺, 0/8)均不表达(图1~4)。同时, 在直肠中, 30例患者呈3+强阳性表达。

在肺组织中, 20.0%(4/20)的小细胞癌中SATB2呈1+表达, 3例类癌组织中均未见SATB2表达(图5, 6)。在甲状腺组织中, 13.2%(4/38)髓样癌组织中, SATB2呈1+表达(图7, 8)。在肾上腺中, 嗜铬细胞瘤和皮质腺瘤组织中, 无一例的SATB2呈阳性(表1)。SATB2在结肠NENs及非结肠NENs中的表达比较, 差异有统计学意义($\chi^2=103.84$, $P < 0.05$)。在相同部位不同级别的NENs中, SATB2的表达差异无统计学意义(结直肠: $\chi^2=0.02$, $P=0.90$; 肺: $\chi^2=0.01$, $P=0.97$)。

2.2 SATB2 在不同来源 NENs 中的鉴别诊断价值

在NENs中, SATB2对结直肠起源及非结直肠起源鉴别诊断的阳性预测值和阴性预测值分别为79.4%和99.1%, 灵敏度和特异度分别为96.9%和93.0%。在消化道中, SATB2对结直肠起源及非结直肠起源鉴别诊断的阳性预测值和阴性预测值分别为100.0%和96.9%。

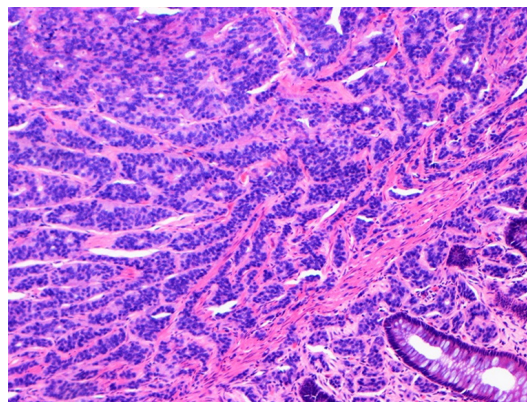


图1 直肠神经内分泌肿瘤, G1级(HE, $\times 100$)

Figure 1 Rectal neuroendocrine neoplasms, grade G1 (HE, $\times 100$)

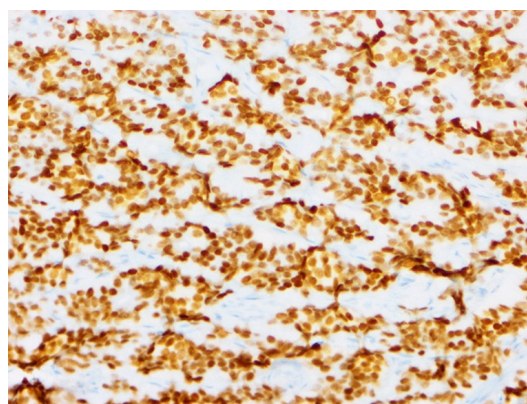


图2 免疫组织化学显示: SATB2在直肠神经内分泌肿瘤肿瘤细胞中呈阳性表达(EnVision, $\times 200$)

Figure 2 Immunohistochemistry shows that SATB2 is positively expressed in tumor cells of rectum neuroendocrine tumor (EnVision, $\times 200$)

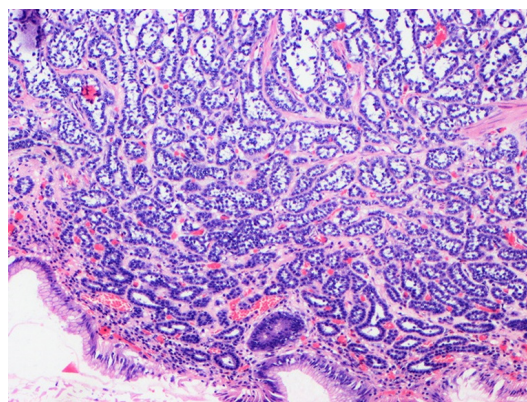


图3 胃神经内分泌肿瘤, G1级(HE, $\times 100$)

Figure 3 Gastric neuroendocrine neoplasms, grade G1 (HE, $\times 100$)

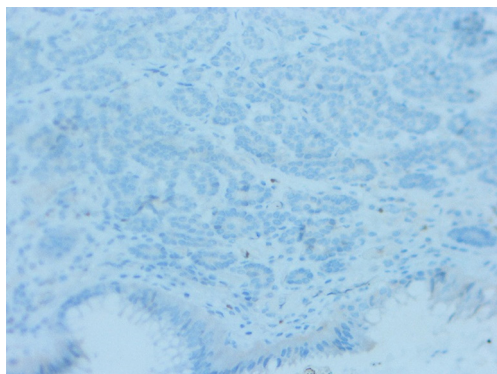


图4 免疫组织化学显示: SATB2在胃神经内分泌肿瘤肿瘤细胞中呈阴性表达(EnVision, × 200)

Figure 4 Immunohistochemistry shows that SATB2 is negatively expressed in gastric neuroendocrine tumor cells (EnVision, × 200)

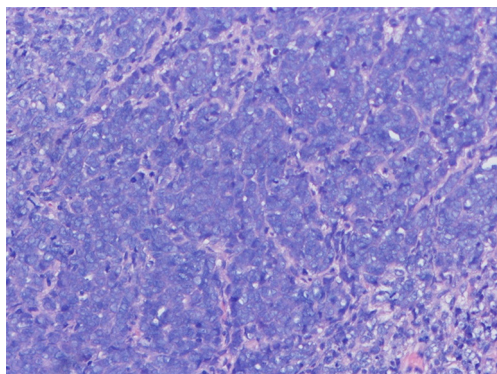


图5 肺小细胞癌, G3级(HE, × 100)

Figure 5 Small cell lung cancer, grade G3(HE, × 100)

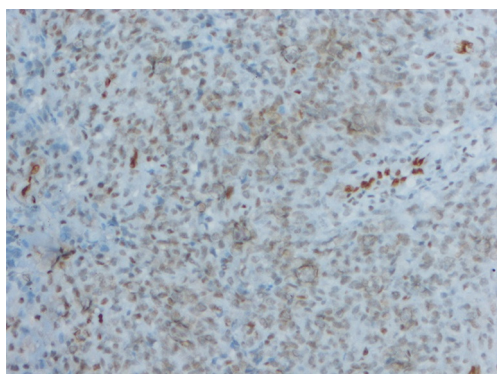


图6 免疫组织化学显示: SATB2在肺小细胞癌肿瘤细胞中呈弱阳性表达(EnVision, × 200)

Figure 6 Immunohistochemistry shows that SATB2 is weakly positive in tumor cells of small cell carcinoma of the lung (EnVision, × 200)

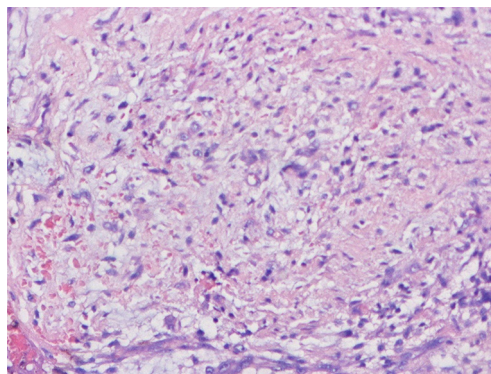


图7 甲状腺髓样癌, G3级(HE, × 100)

Figure 7 Medullary thyroid carcinoma, grade G3(HE, × 100)

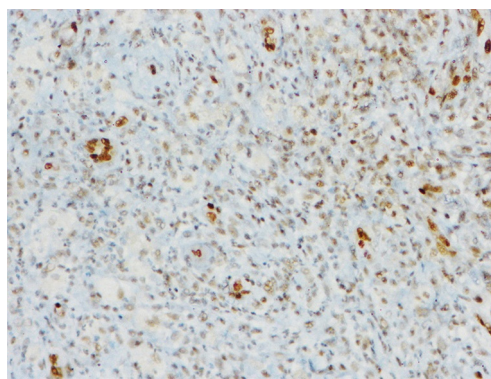


图8 免疫组织化学显示: SATB2在甲状腺髓样癌肿瘤细胞呈弱阳性表达(EnVision, × 200)

Figure 8 Immunohistochemistry shows that SATB2 is weakly positive in medullary thyroid carcinoma tumor cells (EnVision, × 200)

3 讨论

NENs是一类相对罕见的异质性肿瘤,起源于神经内分泌细胞,以神经分泌颗粒的存在为特征, NENs包括分化良好的NENs(WDNETs)和分化较差的神经内分泌癌,具有共同的组织学、免疫表型和超微结构神经内分泌特征,在普通人群中的发病率因特定解剖位置而异,并具有不同的预后及生物学行为^[1]。当NENs发生转移时,较难通过组织学形态鉴别肿瘤起源,因此免疫组织化学检查成为鉴别NENs来源的重要手段。本研究通过免疫组织化学方法检测NENs中SATB2的表达,从而探讨其在NENs起源中的诊断价值。SATB2蛋白是一种长733个氨基酸的DNA结合蛋白,可以与DNA核基质结合区特异性结合,在染色质转录和

重塑、新脑皮层、颅面发育及成骨细胞发育中发挥重要作用^[2-3]。在基于免疫组织化学的人类蛋白表达谱分析中, SATB2蛋白可选择性表达于下消化道的腺体细胞中, 在正常人组织中几乎不表达, 从而作为一种下消化道特异性腺癌的标志物获得了广泛的关注。

目前, SATB2在结肠癌的起源病理诊断及鉴别中已有较大进展。2014年, Dragomir等^[4]对840例患者(包括105例结直肠癌、454例非结直肠癌、149例未知来源肿瘤以及98例良性肿瘤)进行CK20和SATB2免疫组织化学检查发现: 在结直肠癌中, 单独检测SATB2的敏感性和特异性分别为93%和77%, 单独检测CK20的敏感性和特异性分别为93%和88%; SATB2联合CK7和CK20检测, 特异性则提高至100%, 因此提出SATB2可作为一种潜在的结肠癌诊断标志物。后续研究则确立了其作为下消化道特异性上皮细胞标志物的应用, 可鉴别同样表达CDX2的食管腺癌、胃癌、小肠癌和胰腺腺癌等, 并可作为鉴别卵巢原发性黏液性肿瘤和弥漫性低级别阑尾黏液性肿瘤的重要标志物^[5-9]。

本研究结果显示: 几乎所有(96.7%)直肠NETs都强烈表达SATB2, 只有少数(5.3%)的其他部位肿瘤出现局灶性表达或弱表达。当比较NET来自消化道非直肠来源时, SATB2具有高度灵敏度和特异性。同时, 在高级别神经内分泌癌中, 肺小细胞癌及甲状腺髓样癌虽可以出现局灶区弱-中等强度阳性表达, 但与在直肠中的弥漫强阳性表达仍有较大区别, 在日常工作中, 可结合TTF-1及降钙素(CT)的表达进行相关鉴别诊断。Hoskoppal等^[10]最近通过研究263例NENs发现: SATB2用于直肠/直乙交界处高分化NENs与胃肠道其他部位高分化NENs鉴别时的准确性为92.1%, 敏感性为100%, 特异性为80%; 对于阑尾高分化NENs, 其准确性降至91.1%, 敏感性为100%, 特异性为85.4%, 同本文结果相似。同时, 在低分化NENs中, SATB2的表达显著低于高分化NENs($P<0.001$)。但本文中未出现此类结果, 可能同高级别神经内分泌癌病例较少有关。在本研究中, 约13.2%的甲状腺髓样癌及20%的肺小细胞癌出现SATB2的阳性表达, 提示其在高级别神经内分泌癌中可能导致起源误判, 需要加强注意。SATB2属于转录因子, 免疫组织化学检查中细胞核着色, 无细胞质及细胞膜着色。由于细胞核着色属于“全或无”的着色方式, 在免疫组织化学结果判读上优于细胞质或细

胞膜着色, 因此在日常病理诊断工作中具有较好的应用价值^[11]。同时, 基于对SATB2不同免疫组织化学的研究^[5-11]发现: 目前已报道了6种单克隆抗体及1种多克隆抗体, 但并没有出现基于抗体克隆的性能差异。

综上所述, SATB2是诊断胃肠道NENs的一个敏感而特异的直肠来源标志物。在临床病理工作中, 应用SATB2有助于鉴别NENs的来源。同时, 由于肺小细胞癌及甲状腺髓样癌研究较为局限, SATB2弱阳性表达的机制尚需进一步探讨。

参考文献

1. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(12): 1770-1786.
2. FitzPatrick DR, Carr IM, McLaren L, et al. Identification of SATB2 as the cleft palate gene on 2q32-q33[J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(19): 2491-2501.
3. Alcamo EA, Chirivella L, Dautzenberg M, et al. Satb2 regulates callosal projection neuron identity in the developing cerebral cortex[J]. *Neuron*, 2008, 57(3): 364-377.
4. Dragomir A, de Wit M, Johansson C, et al. The role of SATB2 as a diagnostic marker for tumors of colorectal origin: Results of a pathology-based clinical prospective study[J]. *Am J Clin Pathol*, 2014, 141(5): 630-638.
5. Zhang YJ, Chen JW, He XS, et al. SATB2 is a promising biomarker for identifying a colorectal origin for liver metastatic adenocarcinomas[J]. *EBioMedicine*, 2018, 28: 62-69.
6. Wu L, Chen J, Qin Y, et al. SATB2 suppresses gastric cancer cell proliferation and migration[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4): 4597-4602.
7. Kim CJ, Baruch-Oren T, Lin F, et al. Value of SATB2 immunostaining in the distinction between small intestinal and colorectal adenocarcinomas[J]. *J Clin Pathol*, 2016, 69(12): 1046-1050.
8. Kobayashi M, Fujinaga Y, Ota H. Reappraisal of the immunophenotype of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs)-gastric pyloric and small intestinal immunophenotype expression in gastric and intestinal type IPMNs[J]. *Acta Histochem Cytochem*, 2014, 47(2): 45-57.
9. Perez Montiel D, Arispe Angulo K, Cantú-de León D, et al. The value of SATB2 in the differential diagnosis of intestinal-type mucinous tumors of the ovary: primary vs metastatic[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2015, 19(4): 249-252.

10. Hoskoppal D, Epstein JI, Gown AM, et al. SATB2 protein expression by immunohistochemistry is a sensitive and specific marker of appendiceal and rectosigmoid well differentiated neuroendocrine tumors[J]. *Histopathology*, 2020, 76(4): 550-559.
11. 程凯, 何燕, 章如松, 等. SATB2在胃肠腺瘤中的表达及其诊断价

值[J]. *诊断病理学杂志*, 2018, 25(2): 90-93.

CHENG Kai, HE Yan, ZHANG Rusong, et al. Expression of SATB2 in gastrointestinal adenocarcinoma and its diagnostic value[J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 2018, 25(2): 90-93.

本文引用: 杨珊珊, 赵敏, 宋蕴薇. SATB2在神经内分泌肿瘤中的表达及诊断价值[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(10): 2523-2528. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.003

Cite this article as: YANG Shanshan, ZHAO Min, SONG Yunwei. Expression of SATB2 in neuroendocrine neoplasms and its diagnostic value[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(10): 2523-2528. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.003