



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**SATB.2 ES UN SENSIBLE MARCADOR PARA LOS
TUMORES NEUROENDOCRINOS BIEN
DIFERENCIADOS**

**SATB.2 IS A SENSITIVE MARKER FOR WELL
DIFFERENTIATED NEUROENDOCRINE TUMORS**

Alumno:

Layla Chagas Guimarães

layla.chagasguimaraes@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Prof. Dr. Antonio Arra

antonio.arra@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

SATB.2 ES UN SENSIBLE MARCADOR PARA LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS BIEN DIFERENCIADOS

SATB.2 IS A SENSITIVE MARKER FOR WELL DIFFERENTIATED NEUROENDOCRINE TUMORS

Autores: Chagas Guimaraes Layla, Prof. Dr. Arra Antonio

Resumen

Introducción: Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias poco frecuentes, con un aumento sostenido de la incidencia en los últimos años. Se originan en las células neuroendocrinas, los más frecuentes son los del sistema gastrointestinal y la mayoría son esporádicos, aunque pueden ser parte de síndromes hereditarios. Las neoplasias neuroendocrinas se dividen en tumores neuroendocrinos bien diferenciados (TNEBD) y carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados (CNEPD). **Material y métodos:** Evaluamos en forma retrospectiva 78 TNEBD de intestino anterior, medio y posterior, en un periodo de 20 años (01/01/2000 al 31/07/2020), con el anticuerpo SATB2, en el cual es considerado marcador diagnóstico para TNEBD del tracto del intestino posterior. **Resultados:** De los 40 TNEBD del intestino anterior, 2 (5%) tumores mostraron reactividad con SATB 2. Se observó tinción positiva con SATB2 en 1/17 (5,88%) de TNEBD del intestino medio. Entre los 21 TNEBD del intestino posterior observamos tinción con SATB2 en 19 (90,57%) de los tumores. **Conclusión:** Nuestros resultados indican que SATB2 es un marcador sensible para TNEBD de intestino posterior, aunque no es específico.

Palabras clave: SATB2 protein; Carcinoid tumours; Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours; Neuroendocrine tumour; Colorectal neuroendocrine tumors.

Abstract

Introduction: Neuroendocrine tumors (NET) constitute a heterogeneous group of rare neoplasms, with a sustained increase in incidence in recent years. They originate in neuroendocrine cells, the most common are those of the gastrointestinal system and most are sporadic, although they can be part of hereditary syndromes. Neuroendocrine neoplasms are divided into well-differentiated neuroendocrine tumors (WDNET) and poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (PDNEC). **Material and methods:** We retrospectively evaluated 78 WDNEC of the anterior, middle and posterior intestine, in a period of 20 years (01/01/2000 to 07/31/2020), with the SATB2 antibody, in which it is considered a diagnostic marker for WDNET of the hindgut tract. **Results:** Of the 40 WDNET of the foregut, 2 (5%) tumors showed reactivity with SATB 2. Positive staining with SATB2 was observed in 1/17 (5.88%) of WDNET of the midgut. Among the 21 WDNET of the hindgut, we observed SATB2 staining in 19

(90.57%) of the tumors. **Conclusion:** Our results indicate that SATB2 is a sensitive marker for hindgut WDNET, although it is not specific.

Keywords: SATB2 protein; Carcinoid tumors; Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; Neuroendocrine tumor; Colorectal neuroendocrine tumors.

INTRODUCCION

Las neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales se definen como tumores epiteliales con una diferenciación de predominio neuroendocrino y constituyen un grupo heterogéneo de patologías. Se originan de las células neuroendocrinas, que en el tracto gastrointestinal van a distribuirse principalmente en la mucosa y submucosa. Estas células neuroendocrinas, en etapa embrionaria, se distribuyen por todo el organismo a través de glándulas endocrinas, sistema endocrino difuso, crestas neurales e islotes, por lo tanto, pueden situarse en cualquier órgano del cuerpo(1).

Las neoplasias neuroendocrinas se dividen en tumores neuroendocrinos bien diferenciados (TNEBD) y carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados (CNEPD). Los CNEPD son altamente agresivos y se tratan de manera similar con quimioterapia basada en platino, independientemente de su origen, mientras que los TNEBD exhiben una amplia gama de comportamiento biológico y se tratan de manera diferente según sus sitios primarios(2).

La mayoría de los tumores TNEBD presentan enfermedad locorregional, pero hasta el 20% de ellos presentan metástasis a distancia. Este número es aún mayor para los TNEBD de ciertos órganos como páncreas, íleon e yeyuno(3). Aunque los enfoques no quirúrgicos

(quimioterapia y/o radiación) son el tratamiento principal para los TNEBD metastásicos, la resección quirúrgica de los tumores primarios o metastásicos siguen siendo beneficiosas en algunos de esos pacientes, porque la citoreducción puede reducir la complicación aguda en el sitio primario, minimizar los síntomas endocrinos y disminuir el requerimiento de análogos de somatostatina(4). Además, los protocolos de quimioterapia y terapia dirigida son diferentes para los tumores neuroendocrinos metastásicos bien diferenciados de diferentes orígenes(2)(5).

Por lo tanto, la determinación de los orígenes primarios de los TNEBD metastásicos tienen algunas implicancias terapéuticas. La determinación del origen de los TNEBD metastásicos generalmente se logran con estudios de imágenes como tomografía computada e imágenes de receptores somatostáticos (Octroskan). Sin embargo, estas técnicas de imágenes vieron una tasa de éxito inferior al 50% para determinar el sitio primario de TNEBD(6)(7)(2). Aproximadamente el 9 a 19% de los TNEBD todavía están presentes con orígenes desconocidas(8).

Por esta razón, en algunos casos, la determinación de origen de los TNEBD metastásicos aún dependen de la patología. Sin embargo, los TNEBD de diferentes sitios tienen una morfología similar y superpuesta, y a menudo es difícil determinar su origen solo en función de la morfología. En estas situaciones a menudo se necesitan marcarlos por inmunohistoquímica, para facilitar la determinación del sitio primario de un TNEBD metastásico(2)(9).

Recientemente, se ha identificado la proteína 2 de unión a secuencia rica en AT especial (SATB2) como marcador con un patrón de expresión altamente selectivo de la mucosa del tracto gastrointestinal inferior. Aproximadamente el 85 a 93% de los adenocarcinomas colorrectales fueron por inmunohistoquímica positivos para SATB2(9)(10).

En vista de la importancia de un diagnóstico direccionado correctamente, en este estudio investigaremos por inmunohistoquímica la expresión del SATB2 en tumores neuroendocrinos bien diferenciados de varios sitios (pulmón, esófago, estómago, duodeno, páncreas, yeyuno, íleon, apéndice cecal, colon, recto y parte superior de canal anal), y así demostrar si es un potencial marcador sensible y específico de tumores neuroendocrinos bien diferenciados de colon, recto y parte superior del canal anal (intestino posterior), especialmente en el entorno metastásico.

MATERIALES Y METODOS

Se hizo una investigación clínica cuantitativa. En la selección de casos se buscaron en los archivos de patología del laboratorio del doctor Antonio Arra tumores neuroendocrinos bien diferenciados diagnosticados desde enero de 2000 hasta julio de 2020, con un total de 78 TNEBD. El diagnóstico de todos los TNEBD se confirmó con tinción inmunohistoquímica con cromogranina y sinaptofisina. El índice de proliferación celular evaluado con el anticuerpo Ki67 también se realizó para todas las neoplasias neuroendocrinas. Los grados de las neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales y pancreáticas se asignaron de acuerdo con los criterios de la O.M.S 2010:

•**Grado 1-** Recuento mitótico menor a 2 por 10 campos de alta potencia (HPF) y/o menos del 2% del índice Ki67;

•**Grado 2** – Recuento mitótico de 2 a 20 por 10 campos de alta potencia (HPF) y/o un índice de Ki67 de 3 a 20%;

•**Grado 3-** Recuento mitótico mayor de 20 por 10 campos de alta potencia (HPF) y/o más del 20% del índice Ki67.

Las neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales y pancreáticas grado 1 y grado 2 se clasifican como TNEBD, mientras que los tumores grado 3 son CNEPD. En pulmón, timo, los carcinoides y los carcinoides atípicos se clasifican como TNEBD. EL carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y el carcinoma neuroendocrino de células grandes se clasifican como CNEPD(2).

En la inmunohistoquímica se usó un bloque de tejido embebido en parafina fijado en formol al 10% de cada caso para generar portaobjetos no tenidos de 4 milimicras para inmunohistoquímica con un anticuerpo monoclonal contra SATB2 con una dilución 1:100 marca cell marque.

Se incluyeron controles positivos y negativos apropiados para cada lote de tinción inmunohistoquímica. Solo la tinción nuclear se consideró positiva.

RESULTADOS

Tabla 1 – resultado de tinción inmunohistoquímica de SATB2 en 40 tumores neuroendocrinos bien diferenciados de intestino anterior.

SITIO DE ORIGEN	PRIMARIO	TOTAL
Estómago (N=10)	1/10 (10%)	1/10 (10%)

Duodeno (N=5)	0/5 (0%)	0/5 (0%)
Páncreas (N=15)	1/15 (6,66%)	1/15 (6,66%)
Vesícula biliar (N=1)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Timo (N=2)	0/2 (0%)	0/2 (0%)
Pulmón (N=7)	0/7 (0%)	0/7 (0%)
TOTAL (N=40)	2/40 (5%)	2/40 (5%)

Tabla 2- resultado de tinción inmunohistoquímica de SATB2 en 17 tumores neuroendocrinos bien diferenciados de intestino medio.

SITIO DE ORIGEN	PRIMARIO	TOTAL
Íleon (N=4)	0/4 (0%)	0/4 (0%)
Yeyuno (N=1)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Apéndice (N=8)	1/8 (12,5%)	1/8 (12,5%)
Colón ascendente (N=4)	0/4 (0%)	0/4 (0%)
TOTAL (N=17)	1/17 (5,88%)	1/17 (5,88%)

Tabla 3- resultado de tinción inmunohistoquímica de SATB2 en 21 tumores neuroendocrinos bien diferenciados de intestino posterior.

SITIO DE ORIGEN	PRIMARIO	TOTAL
Colon sigmoide (N=2)	2/2 (100%)	2/2 (100%)
Recto (N=19)	17/19 (89,47%)	17/19 (89,47%)
TOTAL (N=21)	19/21 (90,47%)	19/21 (90,47%)

Tabla 4 – comparación de la tinción SATB2 en los tumores neuroendocrinos bien diferenciados del intestino anterior, medio y posterior.

SITIO DE ORIGEN	PORCENTAJE DE TUMORES POSITIVOS PARA SATB2
Intestino anterior (N=40)	5% (2/40)
Intestino medio (N=17)	5,88% (1/17)
Intestino posterior (N=21)	90,47% (19/21)

Entre los 40 TNEBD del intestino anterior, 2 (5%) mostraron tinción positiva con SATB2. Se observó tinción positiva con SATB2 en 1/17 (5,88%) de TNEBD del intestino medio. Entre los 21 TNEBD del intestino posterior se observó tinción con SATB2 en 19 (90,47%) de los tumores.

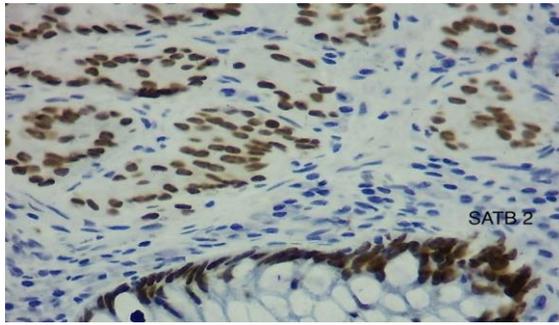


Foto 1: SATB2 400x TNEBD de colon sigmoide.

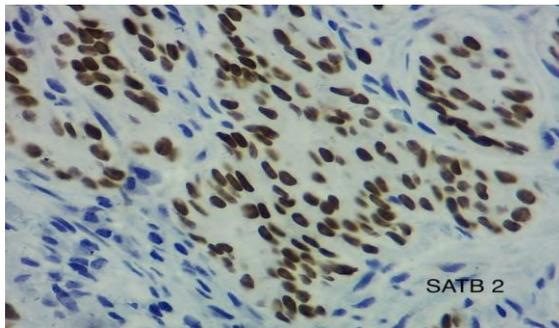


Foto 2: SATB2 400x TNEBD de colon sigmoide.

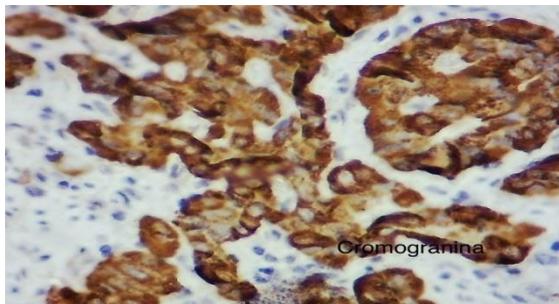


Foto 3: Cromogranina 400x TNEBD de colon sigmoide.

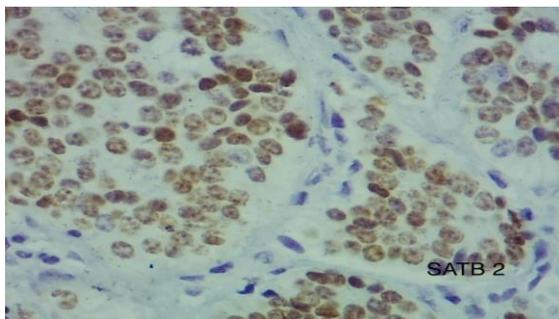


Foto 4: SATB2 400x TNEBD de apéndice cecal.

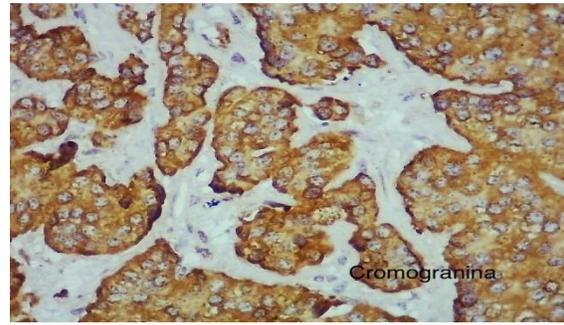


Foto 5: Cromogranina TNEBD apéndice cecal.

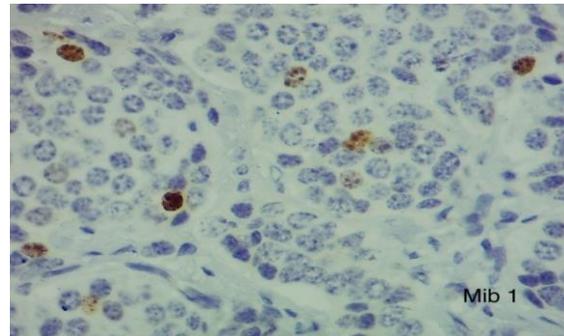


Foto 6: MIB1 (Ki 67) 400x TNEBD de apéndice cecal.

DISCUSIÓN

En ese estudio la sensibilidad del SATB2 para diagnosticar los TNEBD del intestino anterior, medio y posterior fue del 5%, 5,88% y 90,47% respectivamente (Tabla 4).

SATB2 es una proteína de unión al ADN que interactúa con los factores de transcripción para regular el desarrollo craneofacial, la diferenciación de neuronas corticales, la expresión del gen MU de inmunoglobulina, el desarrollo esquelético y la diferenciación osteoblástica(11)(12).

En un estudio previo Magnusson y Cols. mostraron primero que SATB2 era un marcador sensible (85% de sensibilidad) para adenocarcinoma colorrectales, que luego fue confirmado por otro estudio (93% de sensibilidad)(10)(9).

Además SATB2 también fue un marcador osteoblástico sensible(13)(14).

En ese estudio, investigamos la expresión de SATB2 en una serie de 78 TNEBD. Encontramos que la tinción SATB2 se observa en 5% de intestino anterior, 5,88% en intestino medio y 90,47% de TNEBD de intestino posterior.

Nuestro estudio indica que entre los TNEBD, SATB2 se expresó preferentemente en TNEBD de intestino posterior. Es importante señalar, aunque SATB2 es un marcador sensible para TNEBD de intestino posterior, no es específico, así que obviamente SATB2 debe usarse siempre junto con la morfología tumoral. SATB2 fue altamente expresado en adenocarcinomas colorrectales y ocasionalmente en algunos otros tipos de carcinomas.

Por lo tanto, SATB2 no es útil para distinguir TNEBD de adenocarcinoma en la región del intestino posterior, su distinción se basa en otros parámetros (morfología, figuras mitóticas/ índice Ki67 y marcadores neuroendocrinos tipo cromogranina y sinaptofisina).

En resumen, investigamos la expresión de SATB2 en una serie de TNEBD y nuestros resultados indican que SATB2 es un marcador sensible para TNEBD de intestino posterior, aunque no es específico. Así que, SATB2 debe incluirse en el panel inmunohistoquímico para trabajar con TNEBD metastásicos de origen desconocido.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFIA

1. Moncet D, Flores M, Armanelli E, Carranza O, Zoppi J, Descalzo J, et al. Tumores neuroendocrinos: Experiencia interdisciplinaria del hospital privado de comunidad TT - Neuroendocrine tumors: Interdisciplinary experience of the Private Community Hospital. *Rev argent endocrinol metab* [Internet]. 2019;56(1):30–9. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&apud=S1851-30342019000100030
2. Bellizzi AM. Assigning site of origin in metastatic neuroendocrine neoplasms: A clinically significant application of diagnostic immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol*. 2013;20(5):285–314.
3. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after “carcinoid”: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063–72.
4. Åkerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(1):87–109.
5. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):157–76.
6. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP. (CUP-NET) using 68Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1):67–77.
7. Schreiter NF, Bartels AM, Froeling V, Steffen I, Pape UF, Beck A, et al. Searching for primaries in patients with neuroendocrine tumors (NET) of unknown primary and clinically suspected NET: Evaluation of Ga-68 DOTATOC PET/CT and In-

111 DTPA octreotide SPECT/CT. *Radiol Oncol.* 2014;48(4):339–47.

8. Kirshbom PM, Kherani AR, Onaitis MW, Feldman JM, Tyler DS, Ellison EC. Carcinoids of unknown origin: Comparative analysis with foregut, midgut, and hindgut carcinoids. *Surgery.* 1998;124(6):1063–70.
9. Dragomir A, De Wit M, Johansson C, Uhlen M, Ponteñ F. The role of SATB2 as a diagnostic marker for tumors of colorectal origin: Results of a pathology-based clinical prospective study. *Am J Clin Pathol.* 2014;141(5):630–8.
10. Magnusson K, De Wit M, Brennan DJ, Johnson LB, McGee SF, Lundberg E, et al. SATB2 in combination with cytokeratin 20 identifies over 95% of all colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(7):937–48.
11. FitzPatrick DR, Carr IM, McLaren L, Leek JP, Wightman P, Williamson K, et al. Identification of SATB2 as the cleft palate gene on 2q32-q33. *Hum Mol Genet.* 2003;12(19):2491–501.
12. Dobrev G, Chahrour M, Dautzenberg M, Chirivella L, Kanzler B, Fariñas I, et al. SATB2 Is a Multifunctional Determinant of Craniofacial Patterning and Osteoblast Differentiation. *Cell.* 2006;125(5):971–86.
13. Conner JR, Hornick JL. SATB2 is a novel marker of osteoblastic differentiation in bone and soft tissue tumours. *Histopathology.* 2013;63(1):36–49.
14. Ordóñez NG. SATB2 is a novel marker of osteoblastic differentiation and colorectal adenocarcinoma. *Adv Anat Pathol.* 2014;21(1):63–7.