

**PITX2 as a Sensitive and Specific Marker of Midgut Neuroendocrine Tumors: Results from a Cohort of 1157 Primary Neuroendocrine Neoplasms.**

Grass A, Kasajima A, Foersch S, et al. Mod Pathol. 2024; 37: 100442.

**要旨**

Neuroendocrine tumor, NET および neuroendocrine carcinoma, NEC はしばしば転移性腫瘍として発見され、かつ原発不明であることが多い。NET は原発巣の免疫組織学的形質と高い相同性を示すため、CDX2, TTF1, Islet-1, SATB2, PAX8 などの器官型転写因子や insulin, glucagon, gastrin, serotonin 等のホルモン発現状態から原発巣を推定しうるが、その感度と特異度をさらに高める必要がある。paired like homeodomain 2 (訳注 synonym: Pituitary Homeobox 2), PITX2 は腸管の発生および腸管の回転を制御する。過去に PITX2 の発現は中腸 NET(空腸回腸, 虫垂, 盲腸)に限定され、前腸と後腸および肺 NET では PITX2 の発現がみられなかったという小コホートでの報告がある。そこで筆者らは大規模コホートを用いて PITX2 の発現状態の検討を行った。加えて中腸 NET における CDX2 の発現状態も評価された。

1994 から 2022 年にドイツの 7 大学病院で外科的に切除された 1007 症例から原発性 neuroendocrine neoplasm, NEN1157 病変(NET909 例、NEC248 例)が登録された。

Tissue microarray が作成され、PITX2 (clone 2G6, dilution: 1:1000, Novus Bio-Tech)は LINK48 autostainer (Agilent)で自動染色された。発現状態は胎盤絨毛間質細胞を対照組織とし、PITX2 の核染色が明瞭な場合のみを特異的染色とした(SupFig1)。発現強度は、強(正常胎盤間質細胞と同等以上)、中等度(明瞭な染色が認められるが、正常胎盤間質細胞と比較して著しく弱い)、弱(ほとんど染色が認められず、高倍率でのみ確認出来る)、陰性(発現なし)に分類された。その後 table 1 のように点数化され、染色強度スコアと陽性細胞率スコアの積を immunoreactive score, IRS とした。なお、15 病変で TMA core と全切片における PITX2 の発現状態の確認が行われ、15 病変全てで IRS は一致した。180 例の中腸 NET(原発性空回腸 NET)における CDX2(DAK-CDX2, Agilent Dako)の発現は LINK48 autostainer による自動染色後、PITX2 と同様に IRS に基づいて評価された。中腸 NET 症例 24 名の転移巣 32 病変(リンパ節転移 20 病変と肝転移 12 病変)の転移病変から TMA 作成し、原発巣と転移巣の PITX2 および CDX2 の発現状態を比較した。

本コホートに占める NET と NEC の比は Fig. 1A、grade や組織型の内訳は Fig. 1B、原発臓器の内訳は Fig. 1C に示されている。626 例(54%)で PITX2 の発現がみられ(Fig. 1D)、NET は NEC よりも PITX2 を有意に多く発現していた(Fig. 1E)。NET の局在からみた場合、中腸 NET が多部位 NET よりも有意に PITX2 を発現していた(Fig. 1F)。しかし、NEC では由来部位と PITX2 の発現の間に関係性は見いだせなかった(Fig. 1G)。NET における PITX2 の部位別発現状態の詳細は table 2 に示されている。

CDX2 は中腸 NET 180 病変中 163 病変(90.6%)で発現が観察され、107 病変(59.4%)が強発

現、43 病変(23.9%)が中発現、13 病変(7.2%)が弱発現であった。転移巣の存在する 32 例において、PITX2 は全例で転移巣でも発現がみられたが、CDX2 は 29 例(90.6%)で発現がみられるのみであった(Fig. 1H)。

前腸 NET(膵, 十二指腸, 胃)では、208 病変中 20s 病変(9.6%)に PITX2 の弱～中等度の発現がみられた。16 病変の後腸 NET(遠位結腸～直腸)の全病変で PITX2 の発現はみられなかった。肺 NET では 167 病変中 63 病変で弱～中等度の PITX2 の発現がみられた。中腸 NET における PITX2 発現の例は fig. 2 に示され、中腸以外の NET における PITX2 の発現例は Fig. 3 に示されている。NEC における PITX2 の部位別発現状態の詳細は table 3 に示され、発現例は Fig. 4 に示されている。PITX2 の強発現(IRS 9-12)は、中腸 NET において感度 93.4%、特異度 99.5%であった。

### Take Home Message

1. PITX2 は中腸 NET に特異的なマーカーと言え、特に転移巣で強発現であったならば、中腸 NET 由来と言える。
2. NEC における PITX2 は TTF-1 のように非特異的に臓器横断的に発現するため、NEC の原発巣の推定には効果的ではない。

抄読会 令和7年11月17日

抄読者 刑部光正