

**$\beta$ -Catenin alterations in testicular Leydig cell tumour: a immunohistochemical and molecular analysis.**

Kitagawa Y, De Biase D, Ricci C, et al. Histopathology. 2024;85:75-80.

**要旨**

精巣 Leydig cell tumor, LCT は精巣性索間質性腫瘍で最多の組織型であり、Sertoli cell tumor でみられる *CTNNB1* 変異と  $\beta$ -catenin の核内移行はみられない。しかし、近年小数例のコホートではあるが、*CTNNB1* 変異を有する LCT が存在する事が明らかとなってきたが、LCT における  $\beta$ -catenin 核内移行頻度や発現パターン、 $\beta$ -catenin 核内移行症例の臨床病理学的特徴などは明らかとなっていないため、これを明らかとすべく検討が行われた。

32例(有転移例5例、無転移例27例)のLCTを用いて検討が行われた。 $\beta$ -catenin 核内移行は少なくとも局所的な核内発現がみられる症例を陽性とし、腫瘍の50%以上を占めるびまん性の核内発現がみられる症例をびまん性、それ以外を局所的/多病巣性と定義した。DNA シークエンスはボローニャ大学で開発された28遺伝子をtargetとする遺伝子パネルを用いて行われた。

32例中15例(42%)で $\beta$ -catenin 核内移行が観察されたが、全例が局所的/多病巣性の発現パターンであり、その内訳は9例(60%)の発現率は<10%、4例(27%)の発現率は10%~25%、残りの2例(13%)の発現率は25~50%であった(Fig. 1 and 2.)。  $\beta$ -catenin の発現の有無と臨床病理学的事項の関係は table 1 に示されているが、年齢などを含め、両群間に有意な差は認められなかった。32例中の7例に対してDNA シークエンスが行われ、4例に *CTNNB1* exon 3 に pathogenic variant が確認された。 $\beta$ -catenin の核内発現率と *CTNNB1* variant の VAF との相関は IHC <10%/VAF 9%、IHC 10%~25%/VAF 33%、IHC 10-25%/VAF 30%、IHC 10-25%/VAF 26%、IHC 25%~50%/VAF 7%、IHC 25-50%/VAF 28%であり、*CTNNB1* pathogenic variant を有さない3症例の $\beta$ -catenin の核内発現率は<10%、<10%、10%~25%であった。

**Take Home Message**

1. *CTNNB1* 変異および $\beta$ -catenin 核内移行は、精巣 Sertoli cell tumor の特徴の1つであるが、LCT でもみられうる。
2. 精巣 LCT における *CTNNB1* 変異および $\beta$ -catenin 核内移行は、Sertoli cell tumor におけるそれとは異なり、passenger event と考えられる。
3. 精巣 LCT でも陽性率50%未満の局所的/多病巣性の $\beta$ -catenin 核内移行が観察されるため、Sertoli cell tumor との鑑別に用いる際には注意する必要がある。

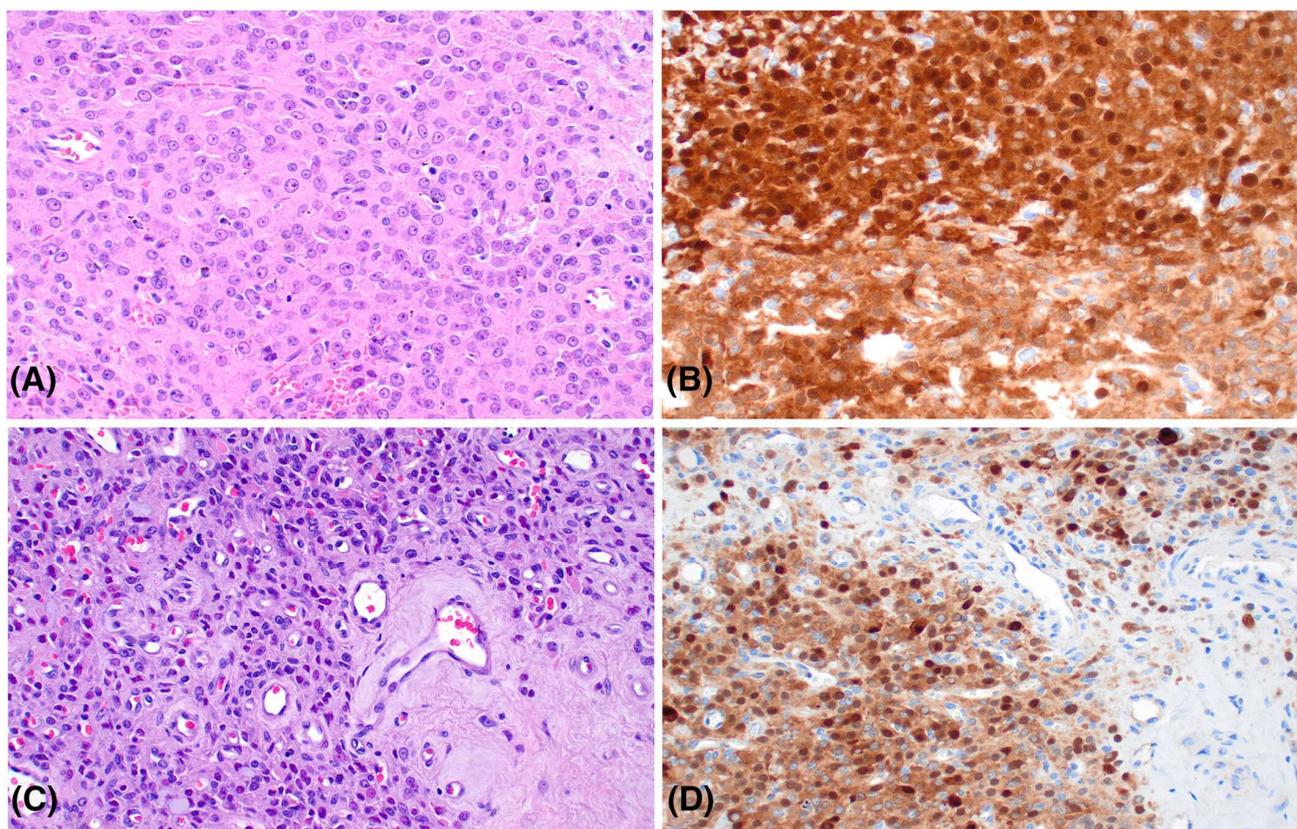


Fig. 1. Benign (nonmetastasizing) Leydig cell tumours with  $\beta$ -catenin expression. A: This tumour was sequenced as part of a prior study and harboured *CTNNB1* p.G34R at a variant allele frequency of 28%. B: Immunohistochemistry demonstrated nuclear  $\beta$ -catenin expression in >25%–50% of the cells. C: This tumour was sequenced de novo and harboured *CTNNB1* p.H36\_S37del at a variant allele frequency of 33%. D: Immunohistochemistry demonstrated nuclear  $\beta$ -catenin expression in 10%–25% of the cells.

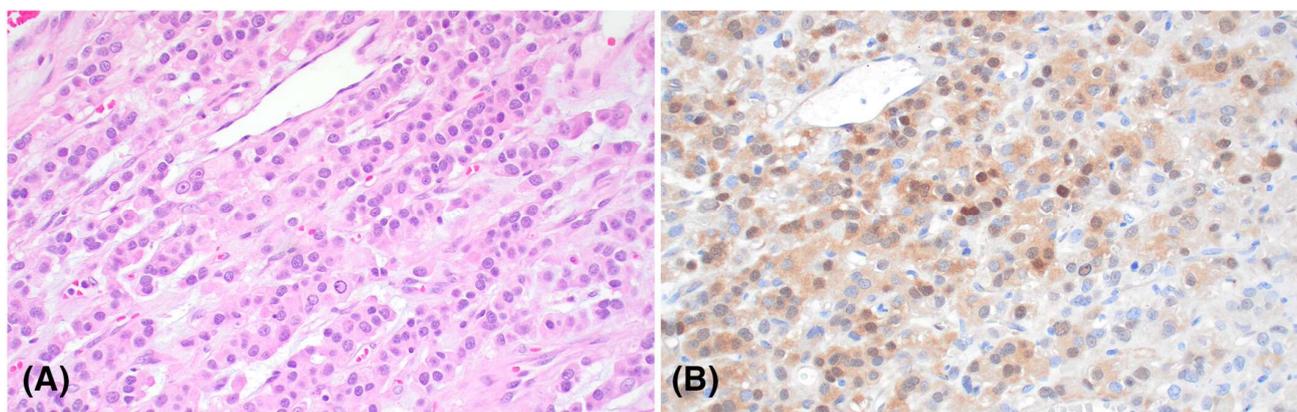


Fig. 2. Malignant (metastasizing) Leydig cell tumour with  $\beta$ -catenin expression. A,B: This was the only metastasizing with nuclear  $\beta$ -catenin expression (<10% of the tumour cell nuclei).

**Table 1.** Clinicopathologic features of Leydig cell tumours with and without beta-catenin expression

Clinicopathologic features	$\beta$ -Catenin –	$\beta$ -Catenin +	<i>P</i> for difference
<b>Age</b>			
>40	6	5	0.2
≤40	11	7	
NA	0	3	
<b>Classification</b>			
Nonmetastasizing	13	14	0.3
Metastasizing	4	1	
<b>Size*</b>			
≥5 cm	1	1	0.7
<5	12	11	
NA	0	2	
<b>Mitoses*</b>			
≤3	12	13	1
>3	1	1	
<b>Atypia*</b>			
Absent	9	11	0.7
Present	4	3	
<b>Invasive growth*</b>			
Absent	11	11	1
Present	2	2	
NA	0	1	
<b>LVI*</b>			
Absent	12	14	0.5
Present	1	0	
<b>Necrosis*</b>			
Absent	12	14	0.5
Present	1	0	

\*Features assessed only in nonmetastasizing cases.