

Ministry of Higher Education
University of Mosul
College of Medicine



**APPLICATION OF FLUORESCENCE IN SITU
HYBRIDIZATION TECHNIQUE IN
EVALUATION OF EQUIVOCAL CASES OF
HER2/*NEU* IN BREAST CARCINOMA**

A Thesis Submitted by

Saja faisal jaafar

To the Council of the College of Medicine
University of Mosul

In Partial Fulfillments of the Requirements
For the Degree of Master of Science

In Pathology

Supervised by

Assistant Professor Dr. Ekhlal Ahmad Ali

2020 A. D

1442A.H

ABSTRACT

Background: Breast cancer in Iraqi females is one of the extreme popular malignant tumors. It represents the third of registered female cancers. Management and outcome of breast cancer are affected by variables such as tumor size and grade, as well as histologic type, HER2/*neu* status of the tumor and hormone receptor status. HER2/*neu* (or erbB-2) is a proto-oncogene found on chromosome 17, that is overexpressed and/or amplified in 15% to 25% of invasive breast carcinomas and is connected to worse clinical outcome. Patients with HER2/*neu* positive breast carcinoma have showed a good response to targeted therapy (Herceptin) that improving the prognosis.

Objectives: To assess the immunohistochemical overexpression of HER2/*neu* in breast carcinoma, to detect the frequency of amplified HER2/*neu* by FISH on immunohistochemically equivocal cases, and to correlate HER2 overexpression & or amplification with various clinicopathological parameters.

Patients and Method: A total of hundred breast carcinoma patients at different ages (31-80) were included in this retrospective and prospective case series study design. Formalin fixed paraffin embedded blocks were collected from different private labs in Mosul, between 1st November 2019 to 1st April 2020. FISH technique was performed on 25 equivocal cases of HER2/*neu* tested by immunohistochemistry technique using Leica Kreatech™ FISH Dual Probe (Red/Green).

Results: Among a total of 100 patients with mean age was (52) years old diagnosed as breast carcinoma via histopathological findings, 58% were tested negative for HER2/*neu*, 17% positives for HER2/*neu*, and 25% were equivocal by Immunohistochemistry. However, FISH method is conducted for those patients indicated as equivocal at immunohistochemistry and has

identified 7(28%) positive cases and 18(72%) negative cases. The association between HER2/*neu* and the grade of the tumor was statistically considerable (P value=0.03). Furthermore, the analysis indicated that the HER2/*neu* was not statistically related with histological type of the tumor, stage and age of the patients (P value=0.35, P value=0.22, P value= 0.75, respectively). In this study, HER2/*neu* was statistically inversely associated with both ER and PR receptors (P value=0.03, P value=0.05, respectively).

Conclusion: HER2/*neu* is overexpressed by immunohistochemistry in 17%. HER2/*neu* is amplified by FISH (in equivocal cases) in 28%. HER2/*neu* is statistically significant correlation with tumor grade, and is in inverse statistically significant correlation with estrogen and progesterone receptors while not statistically significant with age, stage and histological types of tumors.

Keywords: Breast carcinomas, immunohistochemistry (IHC), HER2/*neu*, Fluorescence in situ hybridization (FISH).



وزارة التعليم العالي

جامعة الموصل

كلية طب الموصل

تطبيق تقنية التهجين الموضعي المتفلور في تقييم الحالات
الملتبسة في موروثة *HER2/neu* لسرطان الثدي

رسالة تقدمت بها

سجى فيصل جعفر

الى

مجلس كلية الطب في جامعة الموصل

وهي جزء من نيل شهادة الماجستير

في علم الامراض

باشراف

الاستاذ المساعد الدكتورة اخلاص احمد علي

٢٠٢٠م - ١٤٤٢هـ

الخلاصة

الخلفية: سرطان الثدي هو الورم الخبيث الأكثر شيوعاً بين الإناث العراقيات ويمثل الثالث من السرطانات المسجلة لدى الإناث. يتأثر التشخيص والإدارة بالمتغيرات الكلاسيكية مثل النوع والدرجة النسيجية ، بالإضافة إلى حجم الورم وحالة مستقبلات هرمون الورم وحالة HER2 / neu .neu المعروف أيضاً باسم HER2/neu (erbB-2) ، هو أحد الجينات الورمية الأولية الموجودة على الكروموسوم ١٧. يتم تضخيم أو إفراز البروتين (HER2) بشكل مفرط في ١٥٪ إلى ٢٥٪ من سرطانات الثدي الغازية ويرتبط بنتائج سريرية أسوأ. لقد ثبت أن المريضات اللواتي يعانين من سرطان الثدي مع HER2 / neu بحالة موجبة يستجيبون جيداً للعلاج الموجه (Herceptin) الذي حسن التكهن المستقبلي.

الأهداف: تقييم زيادة التعبير النسيجي المناعي الكيميائي لـ HER2 / neu في حالات سرطان الثدي. الكشف عن تواتر تضخيم HER2 / neu بواسطة تقنية التهجين الموضعي المتفلور على الحالات الملتبسة النسيجية المناعية الكيميائية. لربط التعبير المفرط واما او تضخيم HER2 / neu مع معايير مرضية سريرية مختلفة.

المرضى والطريقة: تم تضمين مجموعه مائة مريضة بسرطان الثدي في مختلف الأعمار في تصميم دراسة سلسلة الحالات بأثر رجعي والمستقبل. تم جمع كتل المظمورة بالبارافين المثبتة بالفورمالين من مختبرات خاصة مختلفة في الموصل ، في الفترة من ١ تشرين الثاني ٢٠١٩ إلى ١ نيسان ٢٠٢٠. ويتم إجراء تقنية التهجين الموضعي المتفلور على ٢٥ حالة ملتبسة تم تشخيصها بواسطة الكيمياء النسيجية المناعية باستخدام مسبار ثنائي (احمر\خضر) Leica KreatchTM .FISH

النتائج: من بين إجمالي ١٠٠ مريضة مصابة، بمتوسط عمر (٥٢) عاماً شخصن على أنهم مصابات بسرطان الثدي من خلال النتائج المرضية النسيجية ، ووجد ٥٨ ٪ من الحالات سلبية، و ١٧ ٪ منها إيجابية ، و ٢٥ ٪ ملتبسة لموروثة HER2/neu تم تشخيصهم من قبل الكيمياء النسيجية المناعية . ومع ذلك ، فإن طريقة تقنية التهجين الموضعي المتفلور التي أجريت لهؤلاء المريضات المشار إليهن على أنها ملتبسة في طريق الكيمياء النسيجية المناعية حددت ٧ (٢٨ ٪) حالة إيجابية و ١٨ (٧٢ ٪) حالة سلبية. كانت العلاقة بين بروتين HER2 / neu ودرجة الورم ذات دلالة إحصائية قيمة مباشرة $P = 0.03$. من ناحية أخرى ، أشار التحليل إلى أن بروتين HER2 / neu لم يكن مرتبطاً إحصائياً بكل من العمر والمرحلة والنوع النسيجي للورم بقيمة $P = 0.75$ ،، $P = 0.22$ وقيمة $P = 0.35$ على التوالي. في هذه الدراسة ، ارتبط بروتين

HER2 / neu بشكل عكسي إحصائياً مع كل من مستقبلات هورمون الاستروجين وهورمون البروجسترون قيمة $P = 0.05$ ، قيمة $P = 0.03$ ، على التوالي.

الاستنتاج: ظهر HER2/neu بواسطة الكيمياء النسيجية المناعية في ١٧% . ظهر HER2/neu مضخم بواسطة تقنية التهجين الموضعي المتفلور (في الحالات الملتبسة) في ٢٨% . يعتبر HER2 / neu ذو دلالة إحصائية قيمة مباشرة مع درجة الورم ، وذو دلالة احصائية قيمة عكسية مع مستقبلات هورمون الاستروجين والبروجسترون بينما ليس ذو دلالة احصائية قيمة مع العمر والمرحلة والأنواع النسيجية للورم.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي ، HER2 / neu ، الكيمياء النسيجية المناعية ، تقنية التهجين الموضعي المتفلور.