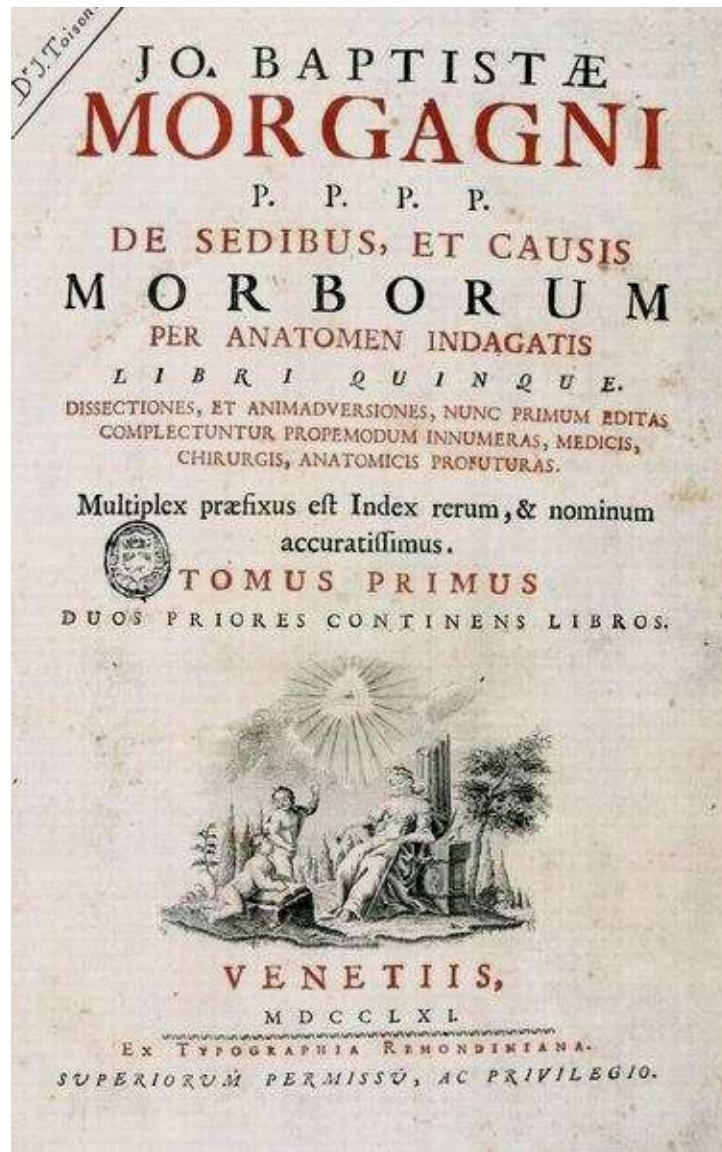




Prof. Dr. Andras Kiss
med. habil, Ph.D., D.Sc.
Semmelweis Universität,
Budapest
II. Institut für Pathologie
Herbstsemester,
d. 26. Oktober 2018

Makroskopische Pathologie



Rokitansky- Wien

1840

Pathologische Anatomie

Lobar and Broncho-Pneumonie



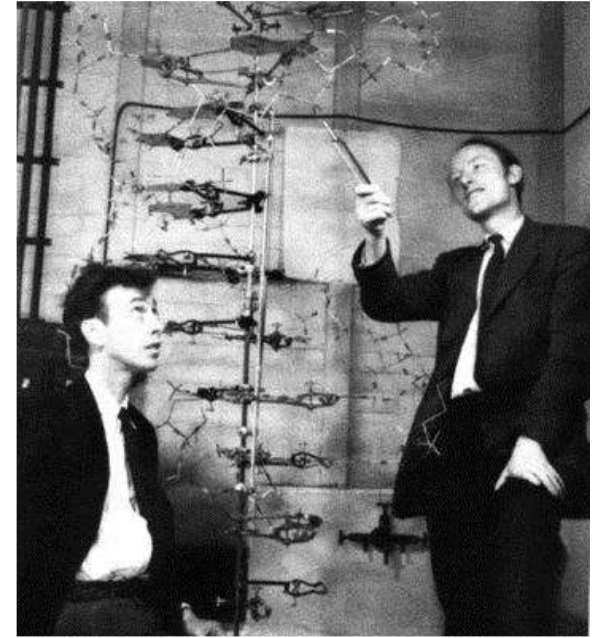
Morgagni, 1761

GI Krankheiten



Virchow, 1858

„Zellularpathologie“

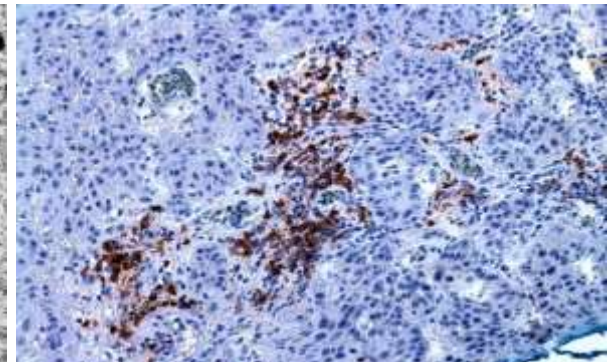
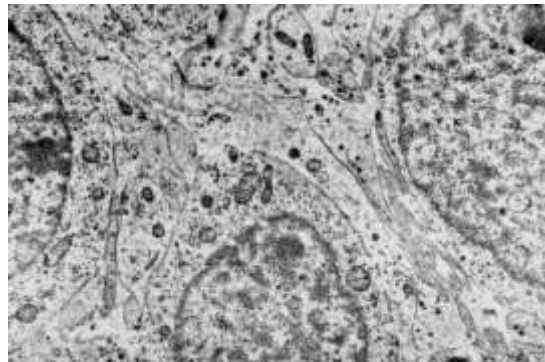
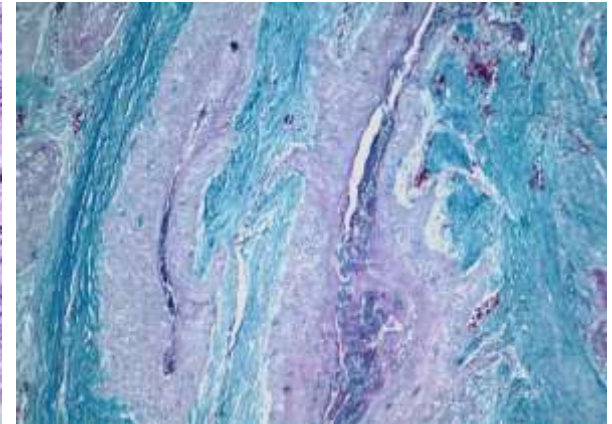
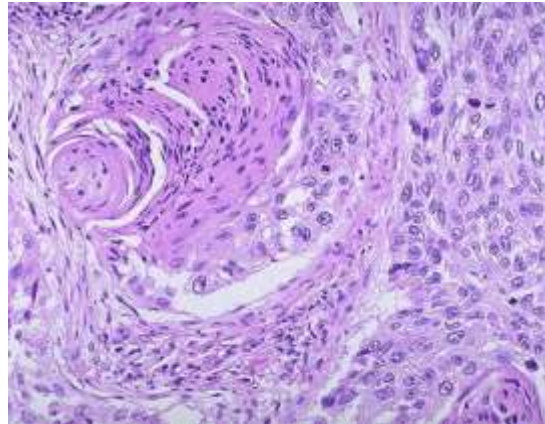
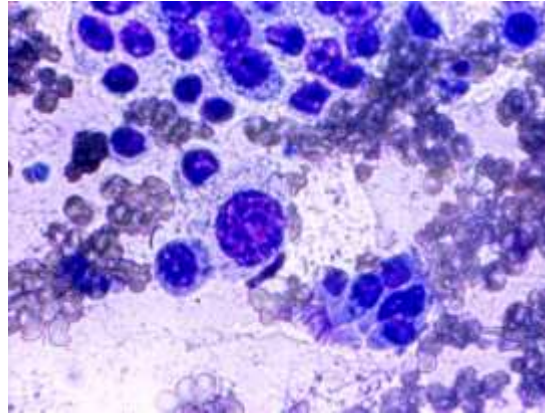


Watson & Crick, 1953

DNS Struktur

XX. Jahrhundert Technologien

- Makroskopie (Zuschnitt)
- Zytologie
- Histologie
- Zytochemie
- Immunhisto/zytoschemie
- Elektronmikroskopie
- **Molekular Biologie**
- **Molekulargenetik**
- **XXI. Jahrhundert**



KOMPLEXITÄT der KREBSTHERAPIE, TEAMARBEIT - systemisch

AAA:	Amicability Availability Affinity	Freundlichkeit Verfügbarkeit Verbundenheit, Affinität
------	---	---

P4

Predictive	prediktiv
Preventive	preventiv
Personalized	personalisiert
Participatory	teilnehmend, partizipativ

KOMPLEXITÄT der KREBSTHERAPIE, TEAMARBEIT - systemisch

Allgemeine Probleme:

- Tumorheterogenität: biologische und diagnostische Bedeutung
GEWEBSNAHME, Biopsie: Art und Menge
- therapeutische Protokolle / Genehmigungsprotokolle und die Revision im Spiegel neue Ergebnisse

Zieltherapien:

- Einführung neuer Therapien, Änderung klinischer Protokolle
(verwendbar in der ersten oder zweiten Linie)
- Einführung neuer, moderner diagnostischer Methode

TRANSIT-ZEIT , QUALITÄTVERSICHERUNG !

EINGANGSMATERIAL

- RESEKATE
- Bioptaten - Zylinder/
Excision
- Zelle - CYTOLOGIE
- Flüssigkeit
- Menschlicher Körper

Die Arbeit der Pathologen

- Analyse der Histologie, Diagnose, Kommentar
- Cytologische Untersuchung - Zellmorphologie
- Spezielle Untersuchungen:
Verstärkung/Unterstützung der Diagnose
- Ausführung und Auswertung der Sektionen,
Bericht - letzte ärztliche Qualitätskontrolle
- Unterrichtung
- Beratung (mündlich auch!!)

**GENETIK,
CYTOGENETIK**

PATHOLOGIE

MIKROBIOLOGIE

LABORDIAGNOSTIK

CYTOLOGIE

**MOLEKULARE
BIOLOGIE**

Indikation des Bioplates

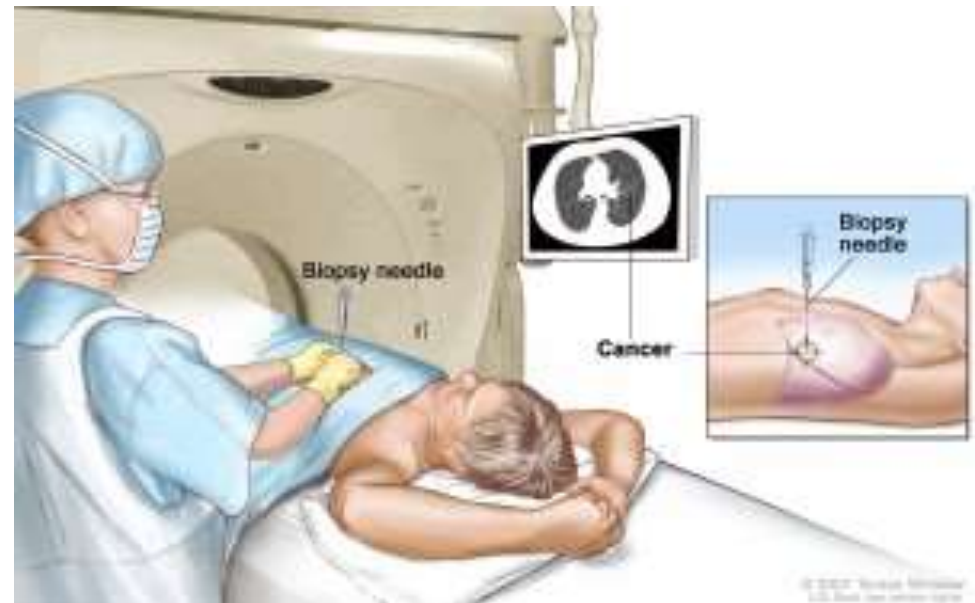
- Diffuse/multifokale Veränderungen
 - Aufklärung der Etiologie
 - Bestimmung der für die systemische Therapie benötigte Parameters
- Solitare Veränderungen
 - Aufklärung der Etiologie und Dignitat
 - Bestimmung der für die chirurgische Behandlung benötigte Parameters

Biopsien

- Zytologie
 - Bürsten
 - Flüssigkeit
 - FNAB (Aspirationszytologie)
- Bioptat für Histologie
 - Exzisionsbioptat (direkt, geöffnete OP, Video-assistiert)
 - Stanze (core)
 - Endoskopisch

Gezielte Biopsie

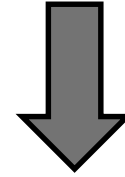
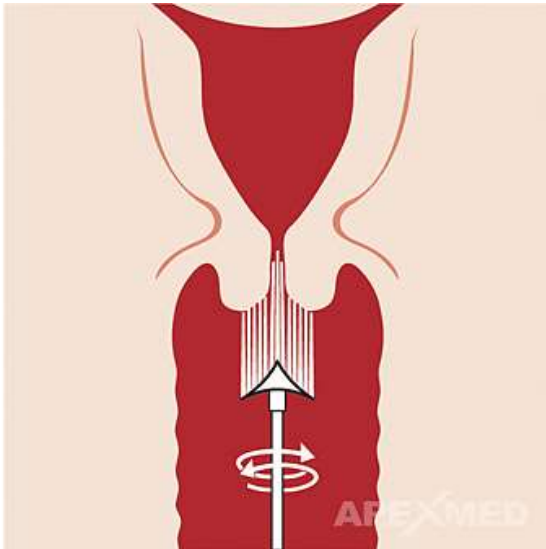
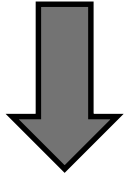
- visuell
 - Oberflächliche Lokalisation, Körperhöhle, Organe mit Lumen
- Bildgebende Verfahren (UH, CT, MR)
 - tiefe Lokalisation



Zytologische Materialnahme

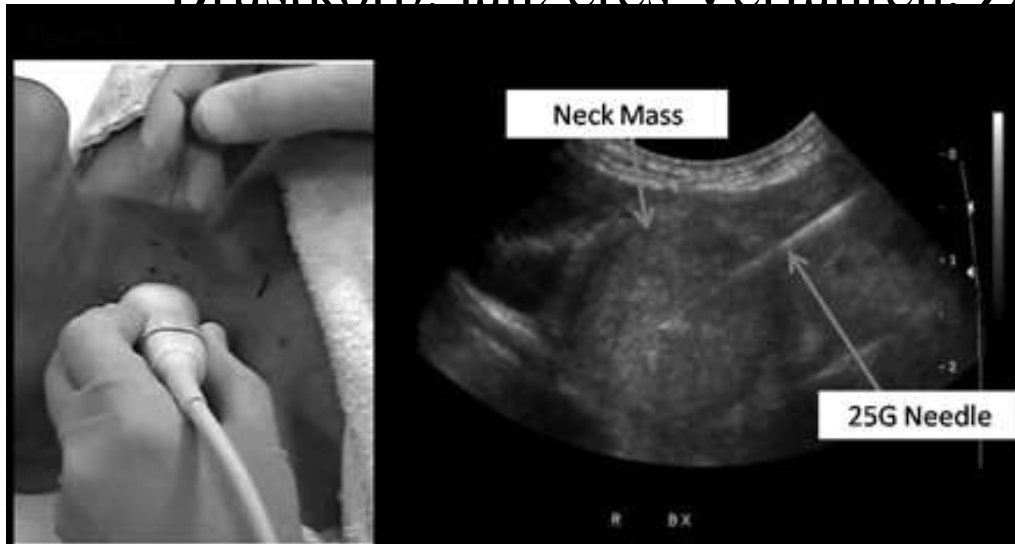
Exfoliative Zytologie (Bürste)

- Oberflächliche Läsionen der schmalen, luminierten Strukturen =intraepitheliale oder invasive Tumoren (Zervix, kleine Bronchien, Gallengänge)
- Abstrich: viele normal/reaktive epitheliale Zelle
- Fehlermöglichkeiten:reaktiv vs. maligne
 - Dysplasie vs. invasiver Tumor

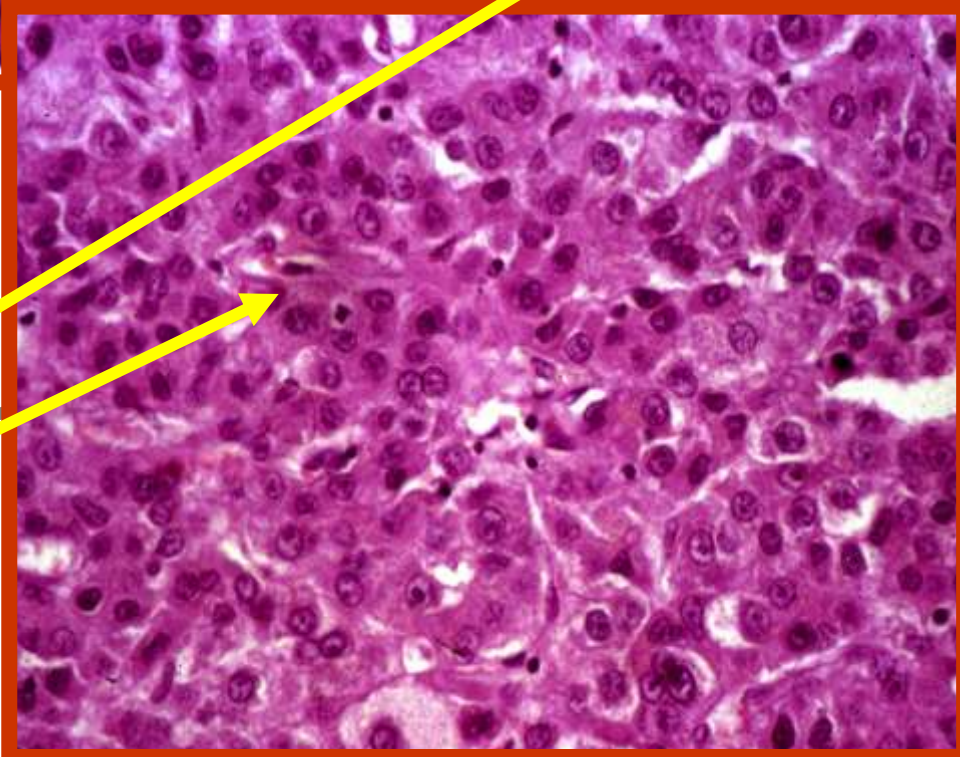
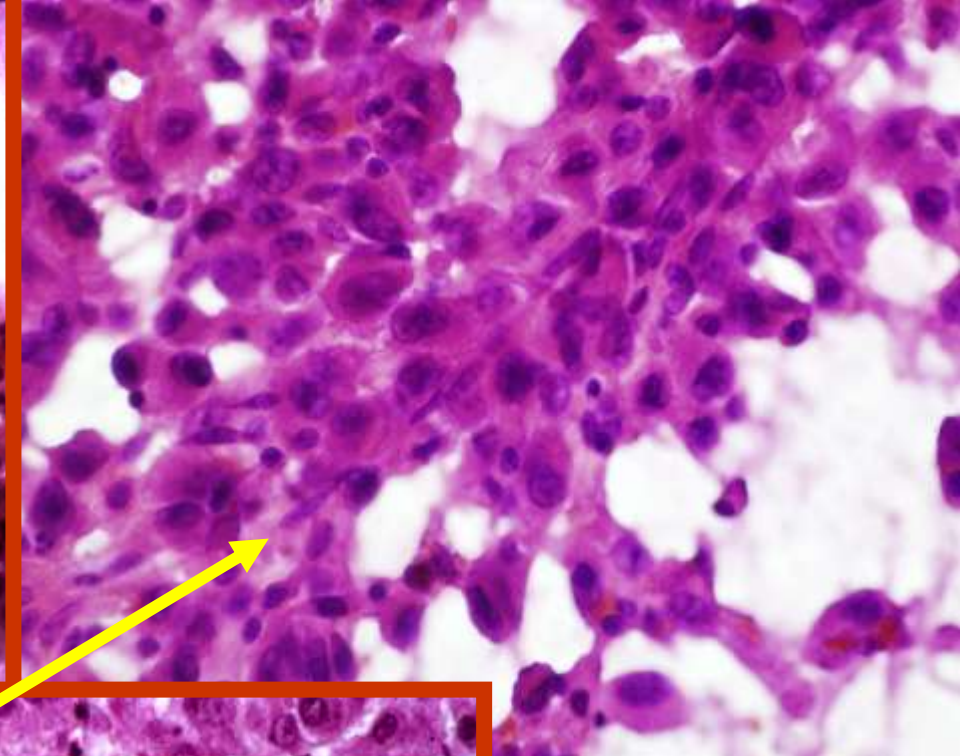
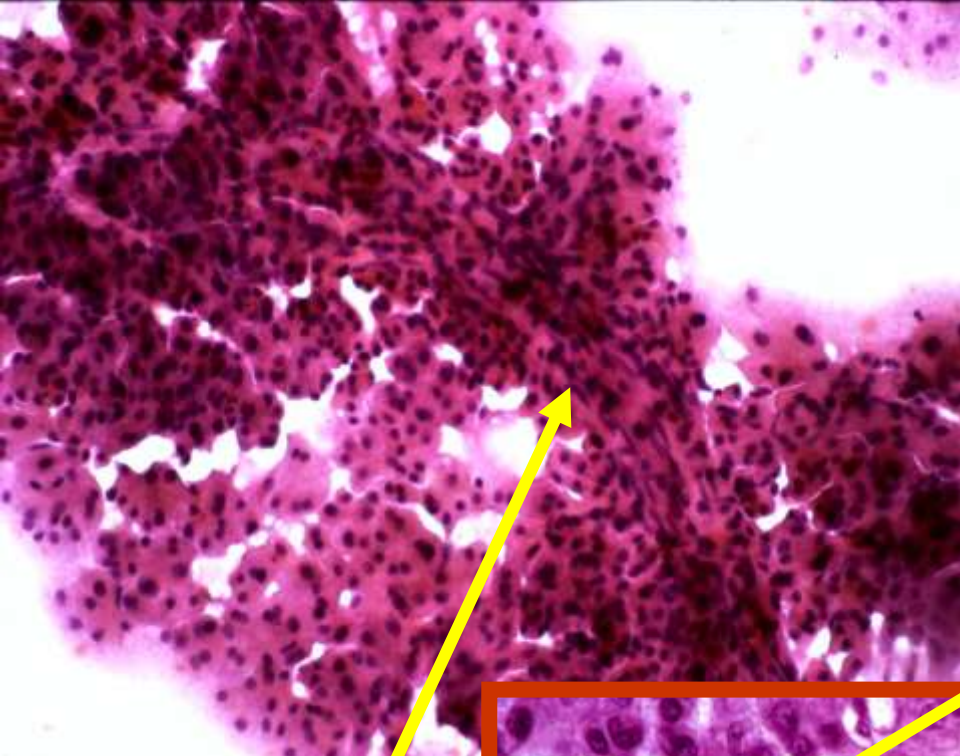


Feinnadelaspirationsbioptat (FNAB)

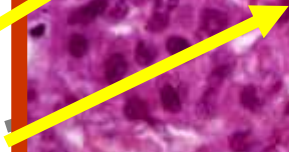
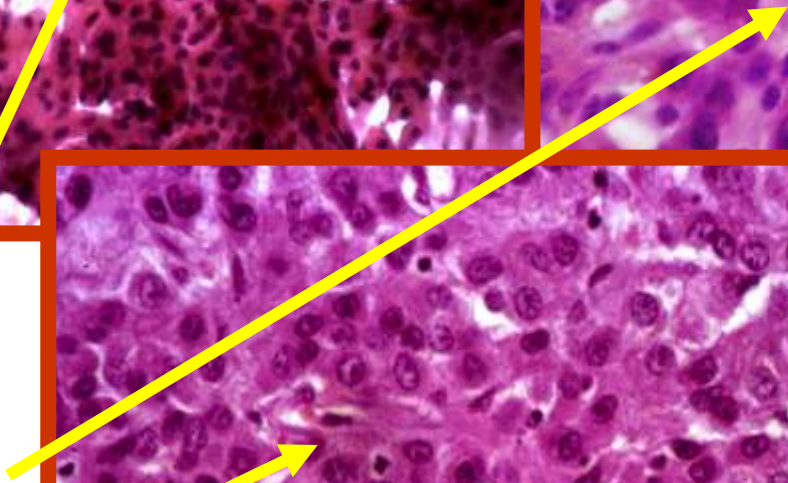
- Einfache Geräte (Nadel, Spritze)
- Gezielt
 - USCHALL (schnell, einfach, real time gezielt, ertse Wahl)
 - EUSCHALL (Sturkturen, Bildungen in der Nahe von luminierten Organe z.B. Pankreas, hilare LK)
 - CT (mit USCHALL nicht lokalizierbare Lasion, Bildungen in der Brustkorb: langes Verfahren, Zielung nach fixierter Aufnahme

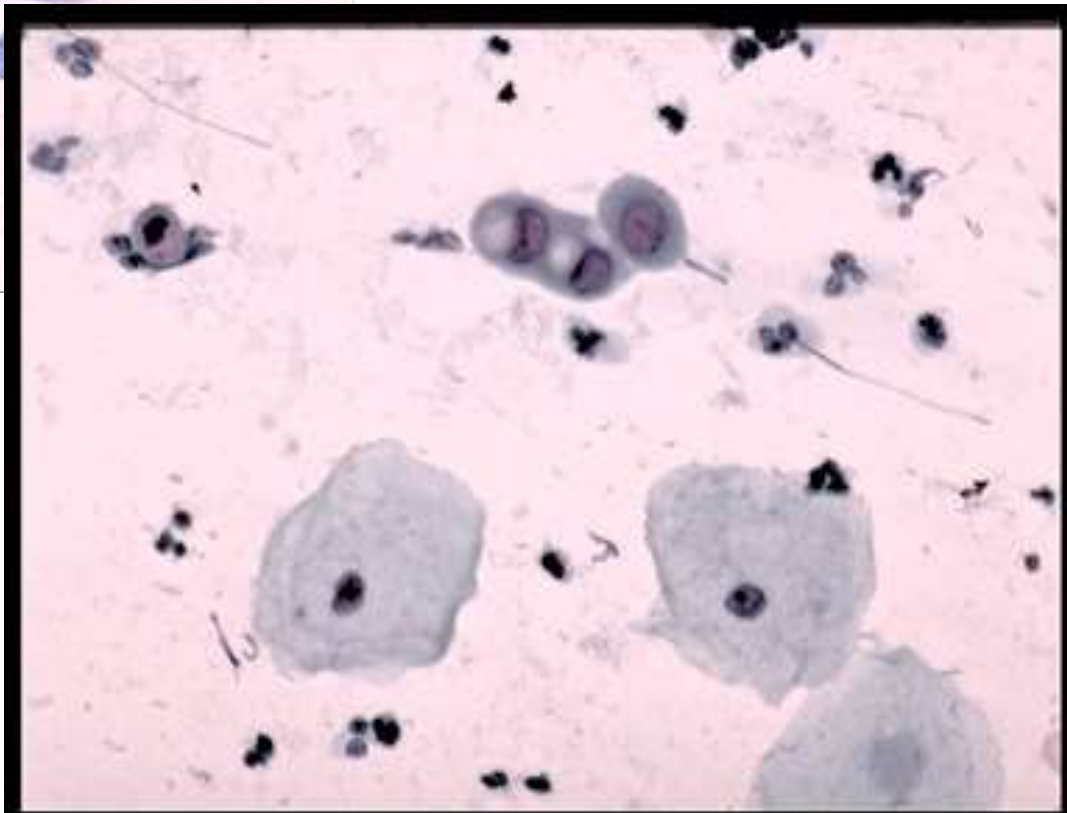
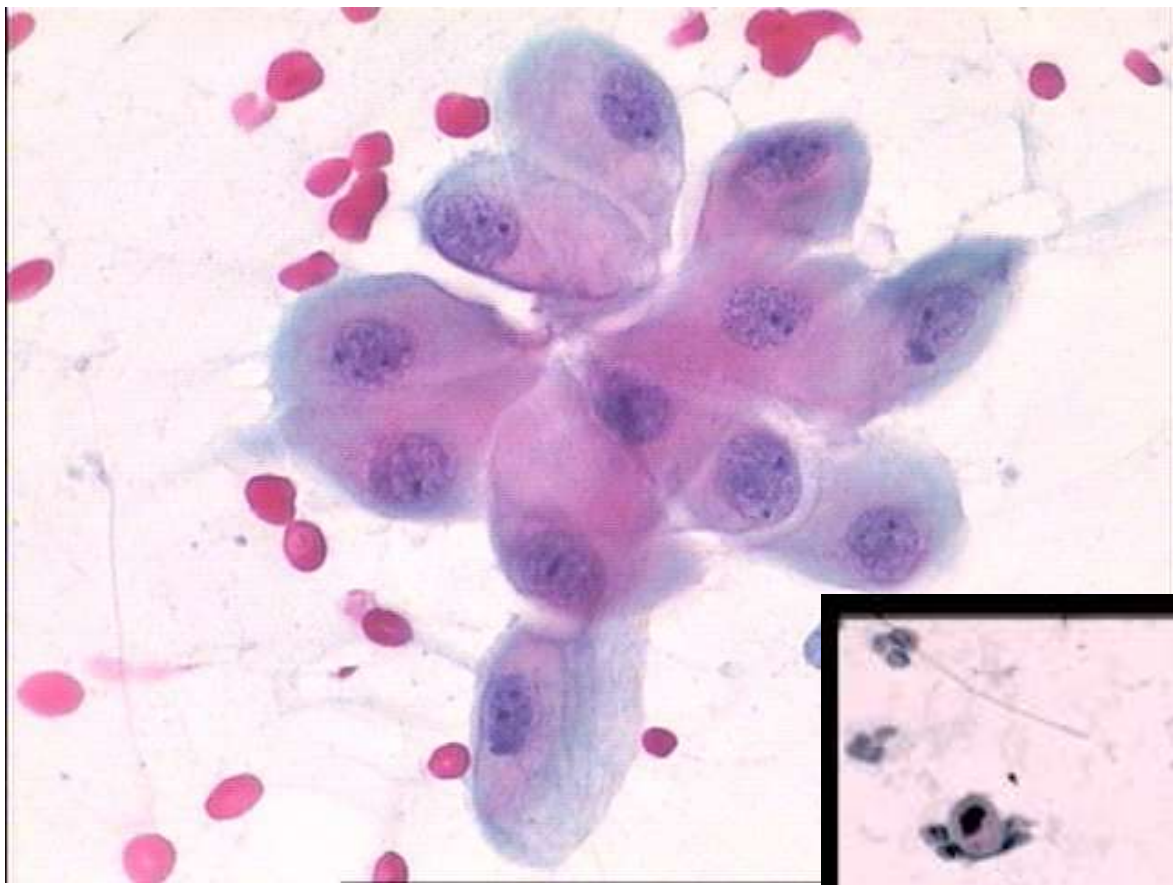


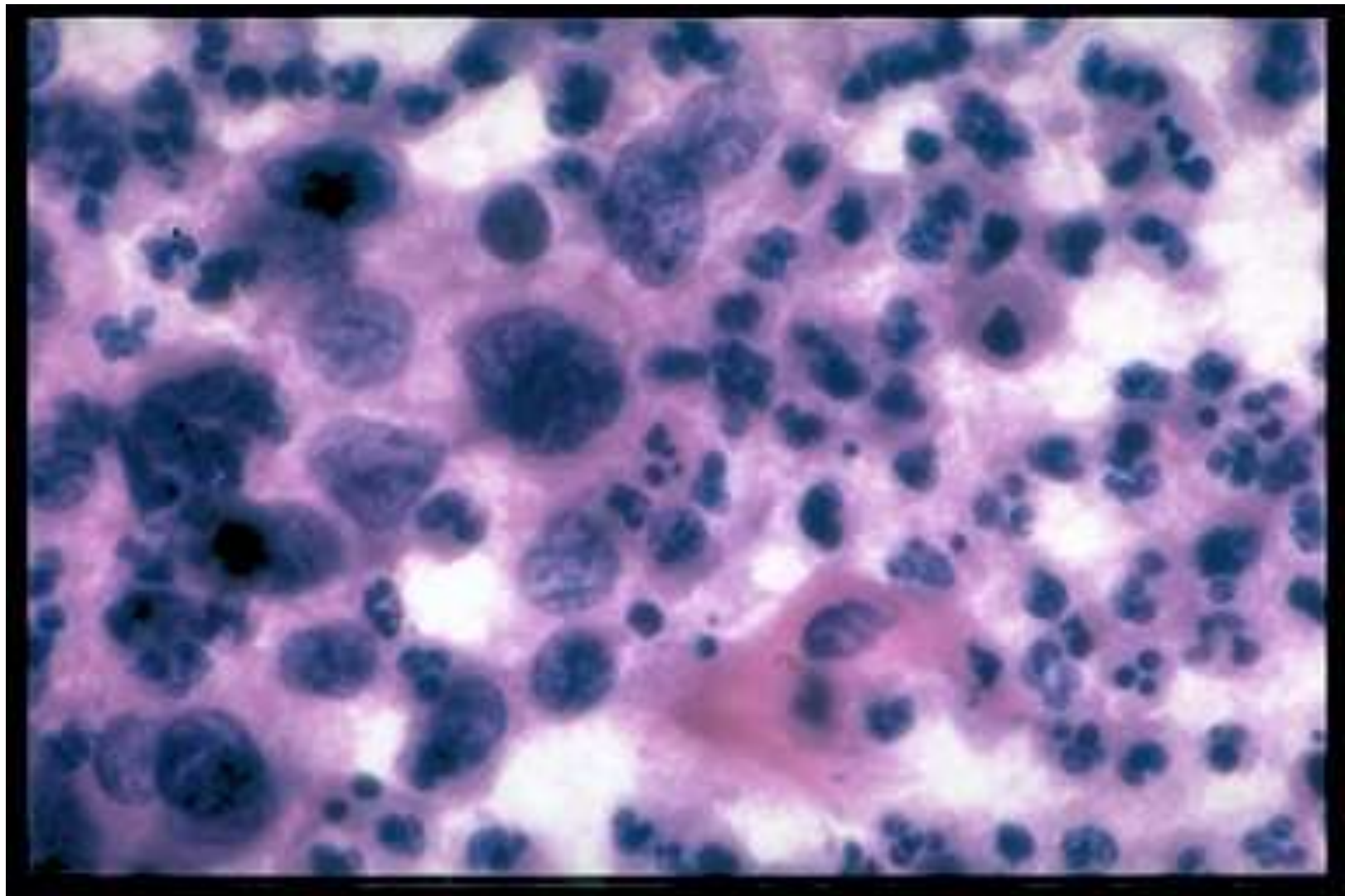




endothel







Die Arbeit der Pathologe

- Histologische Analyse, Diagnose, Befund/Kommentar
- Cytologie - zellulare Morphologie
- Spezielle Untersuchungen: weitere Pünktlichkeit der Diagnose
- Autopsie und Auswertung der Befunde
- Unterrichtung
- Konsultation (mündlich auch !!!)

Routinerverfahren der Histologie

1. Makroskopische Untersuchung - „Zuschnitt“
2. Fixierung der ausgeschnittene Gewebsblöcke
3. Schneiden
4. Färbung
5. Untersuchung



Shanpath



Handwritten note on the left side of the cabinet front panel.

Handwritten note in the center of the cabinet front panel.

Handwritten note in the center of the cabinet front panel.

Handwritten note on the right side of the cabinet front panel.

Handwritten note on the right side of the cabinet front panel.

COMFIT
100

COMFIT
100

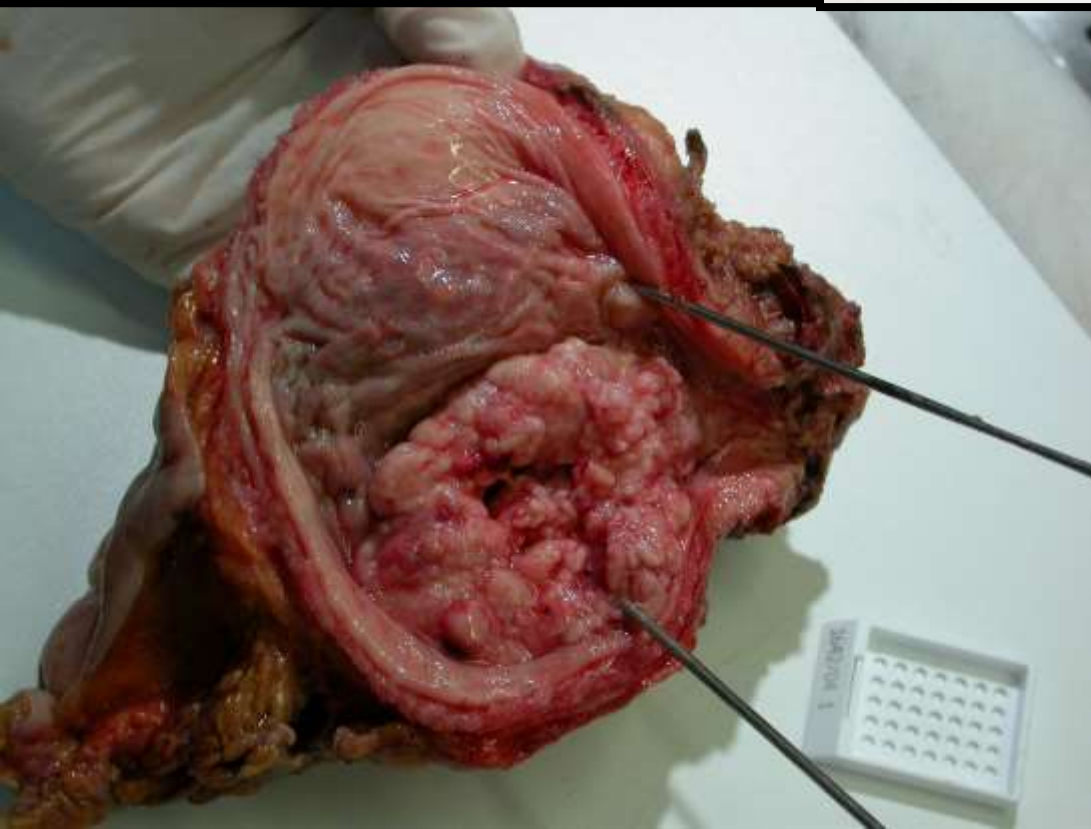
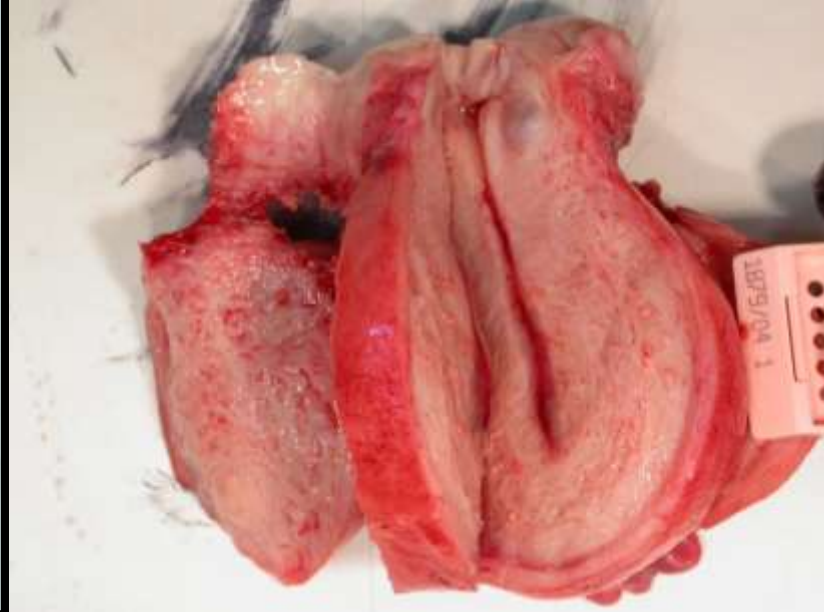
PERFORMANSE
KUALITI
KUALITI

Mikrozid-Liquid

Mikrozid-Liquid

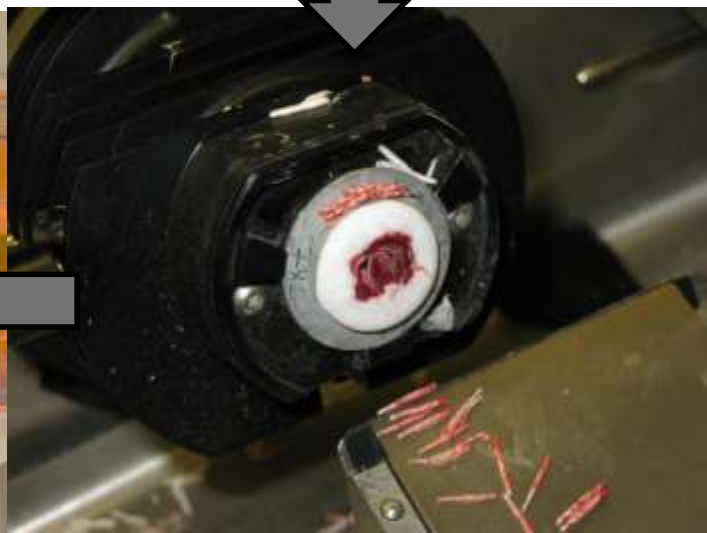
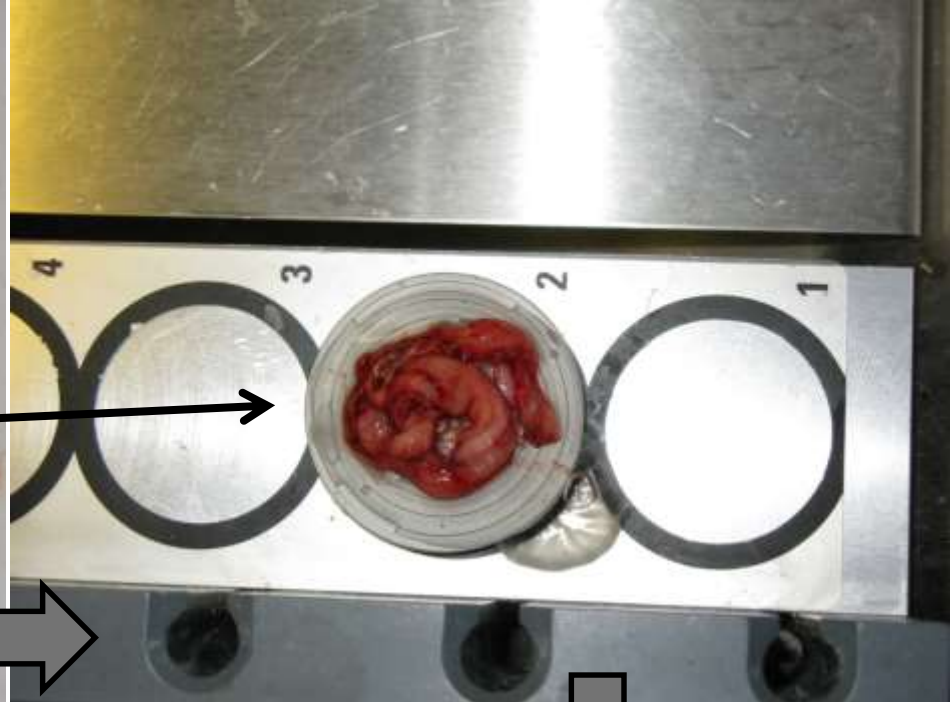
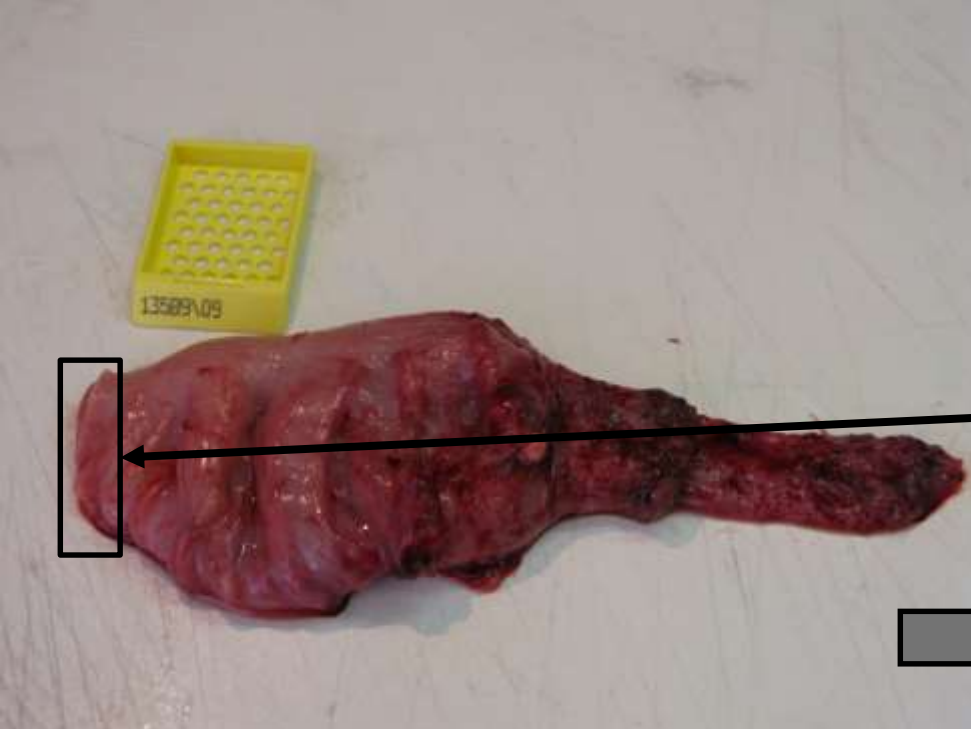
Mikrozid-Liquid

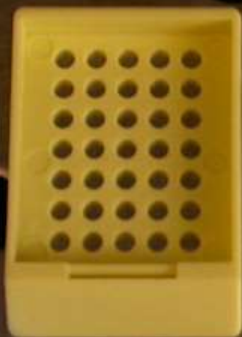
Mikrozid-Liquid



Was zuschneiden?







BIOPSIE

Stanze (core) Biopsie

- Fokale Lasione (solitar oder multifokal), in solidem Gewebe – Ergänzungsmethode zu Zytologie
- Diffuse Lasione in in solidem Gewebe, die mit strukturelle Veränderungen assoziiert sind (z. B. glomerulare Krankheiten, diffuse Leberkrankheiten) – nur die Histologie ist informativ !
- Gezielt: wie FNAB



A core needle biopsy allows more tissue to be removed from the breast. This allows the pathologist to give a histological diagnosis as against a cytological diagnosis obtained by FNAC

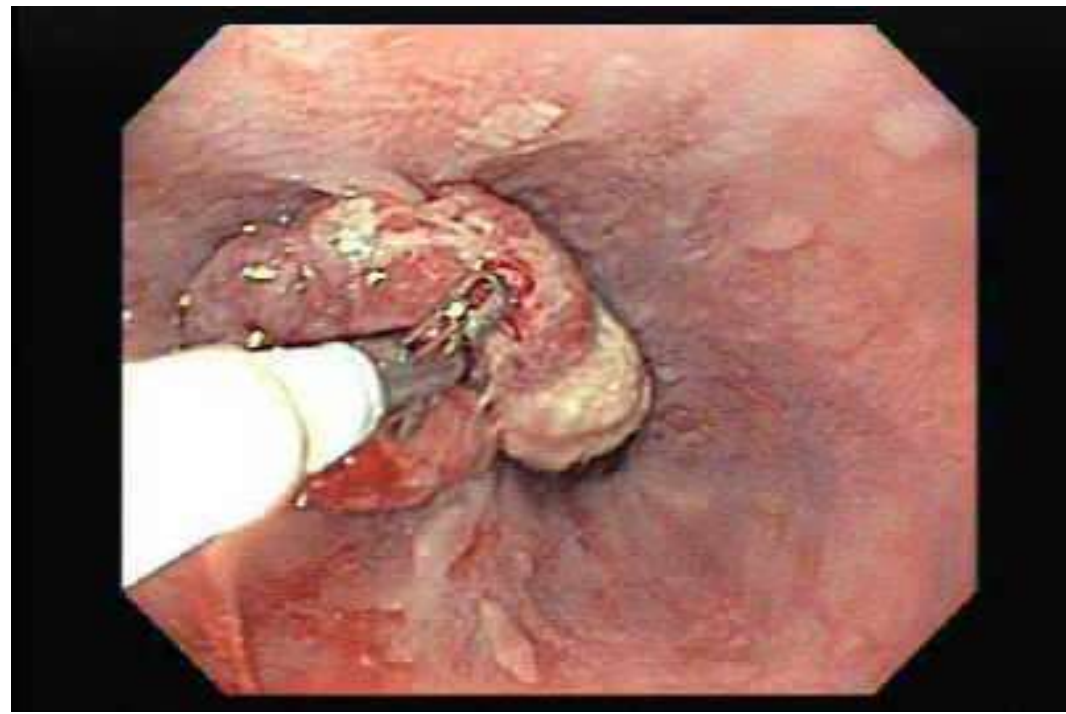
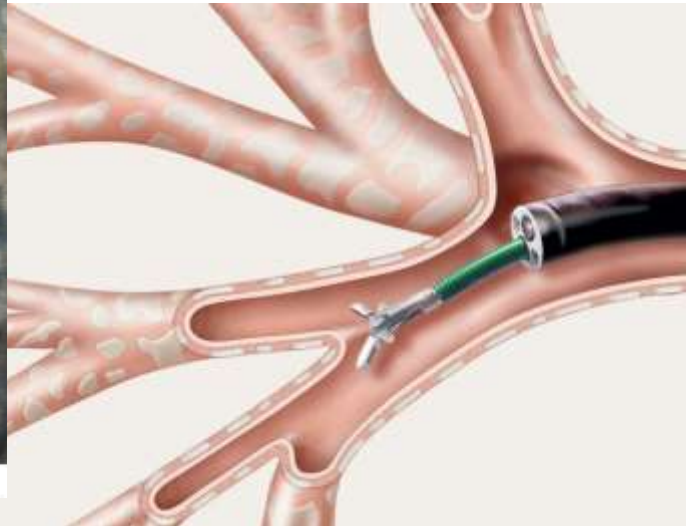
Gewebsprobe - BIOPSIE

Endoskopisches Bioptat

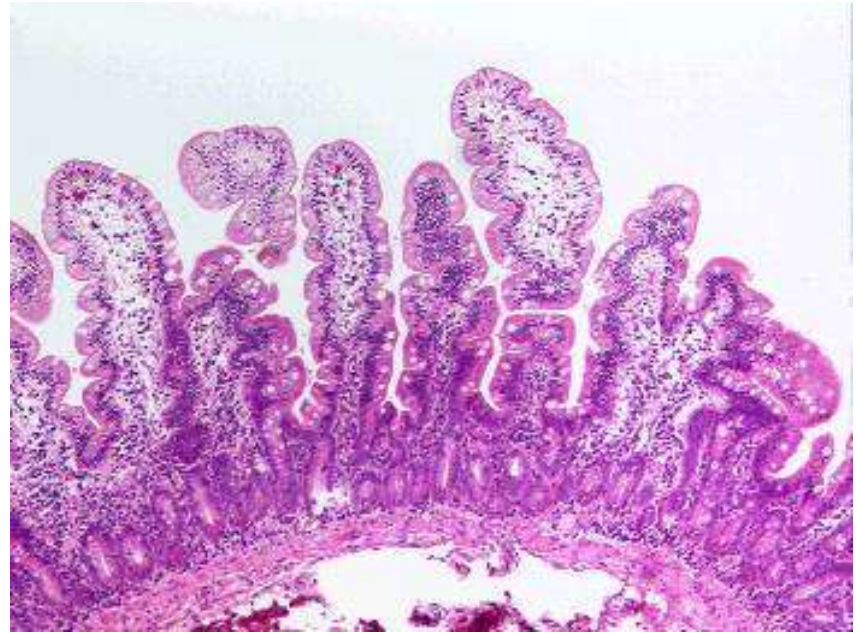
- Gastroskopie (Speiseröhre-Duodenum)
- Kolonoskopie (terminales Ileum - Anus)
- Laryngoskopie (Rache-Kehlkopf)
- Bronchoskopie (Trachea-grössere Bronchien)
- Zystoskopie
- Fokale Lasion (Tumor): 2-3 Proben, möglichst Tumorrand odr Oberfläche, tief genug, nicht von nekrotisiertem Teil
- Diffuse Lasion (Gastritis, IBD): Kartenbioptat
 - Ideale Biopsie: repräsentativ = inkl. muscularis mucosae, fixiert an Papierblatt = bessere Orientation ...



20th Century Fox

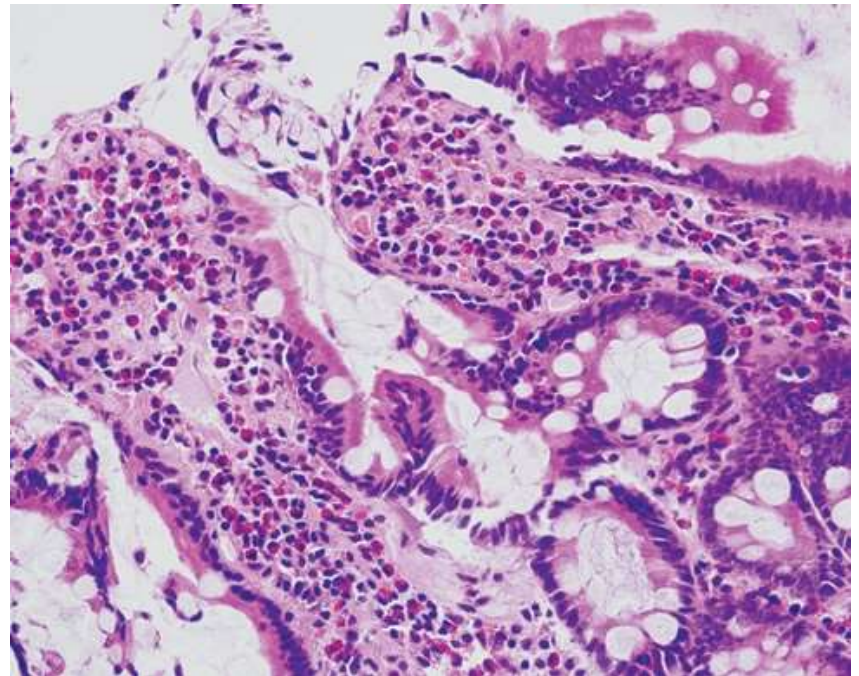


Ideal...



limitierte
Auswertung

...



Färbungen

- **RUTINE:**

- haematoxylin-eosin (HE)

- PAS (perjodsaure-Schiff)

- Alzianblau + PAS

- Giemsa

- Papanicolau




Spezielle Färbungen

Nissl
Grimelius
Ziehl-Neelsen
Orcein
Mallory
Kongo-rot

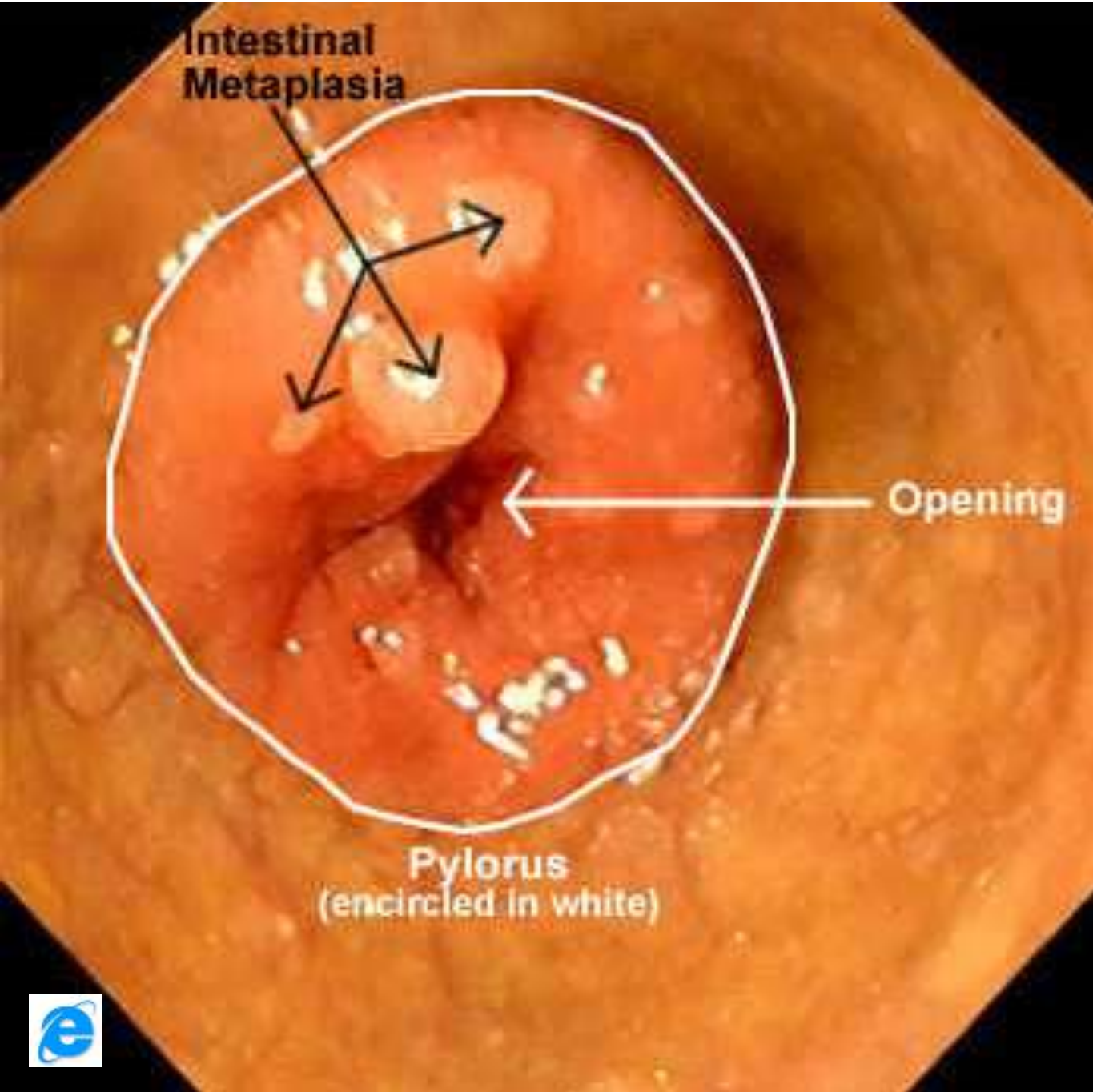
Masson
Gomori
Gallyas
Grocott
Resorcin-fuchsin

Kristallviolett
Schmorl
Van Gieson
Tri-chrom
Kossa

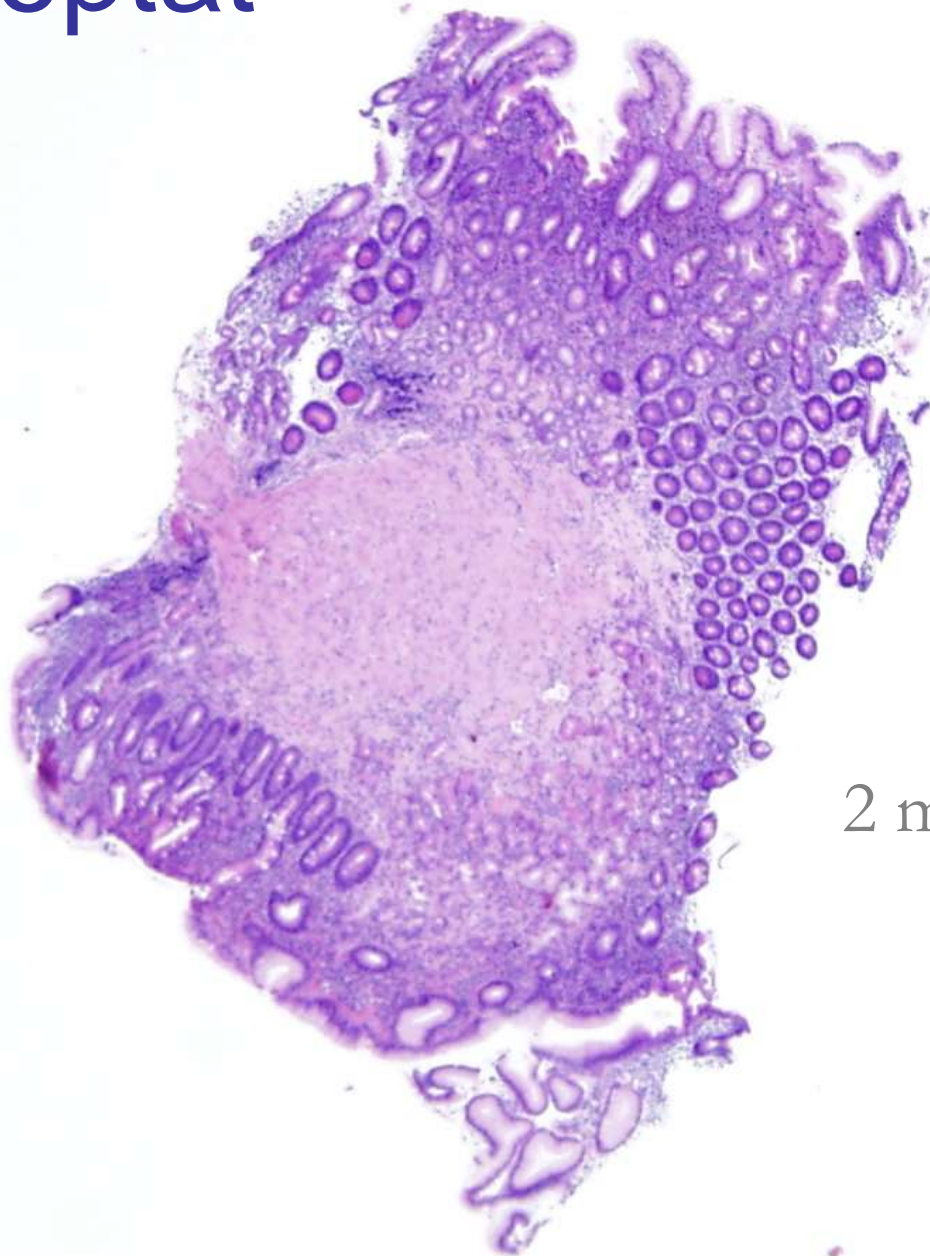
Best
Gram
Romeis
Versilberung



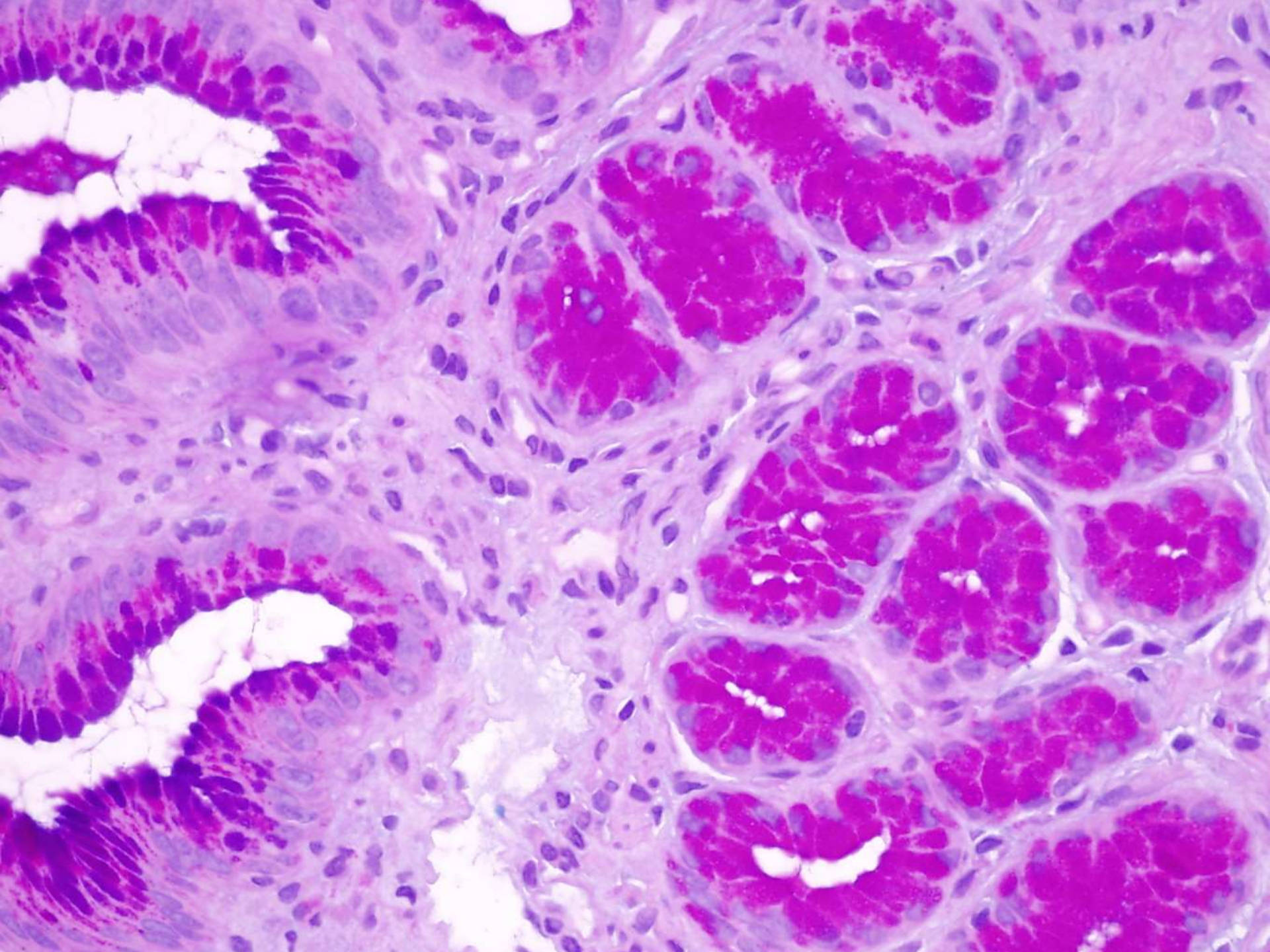
Endoskopie

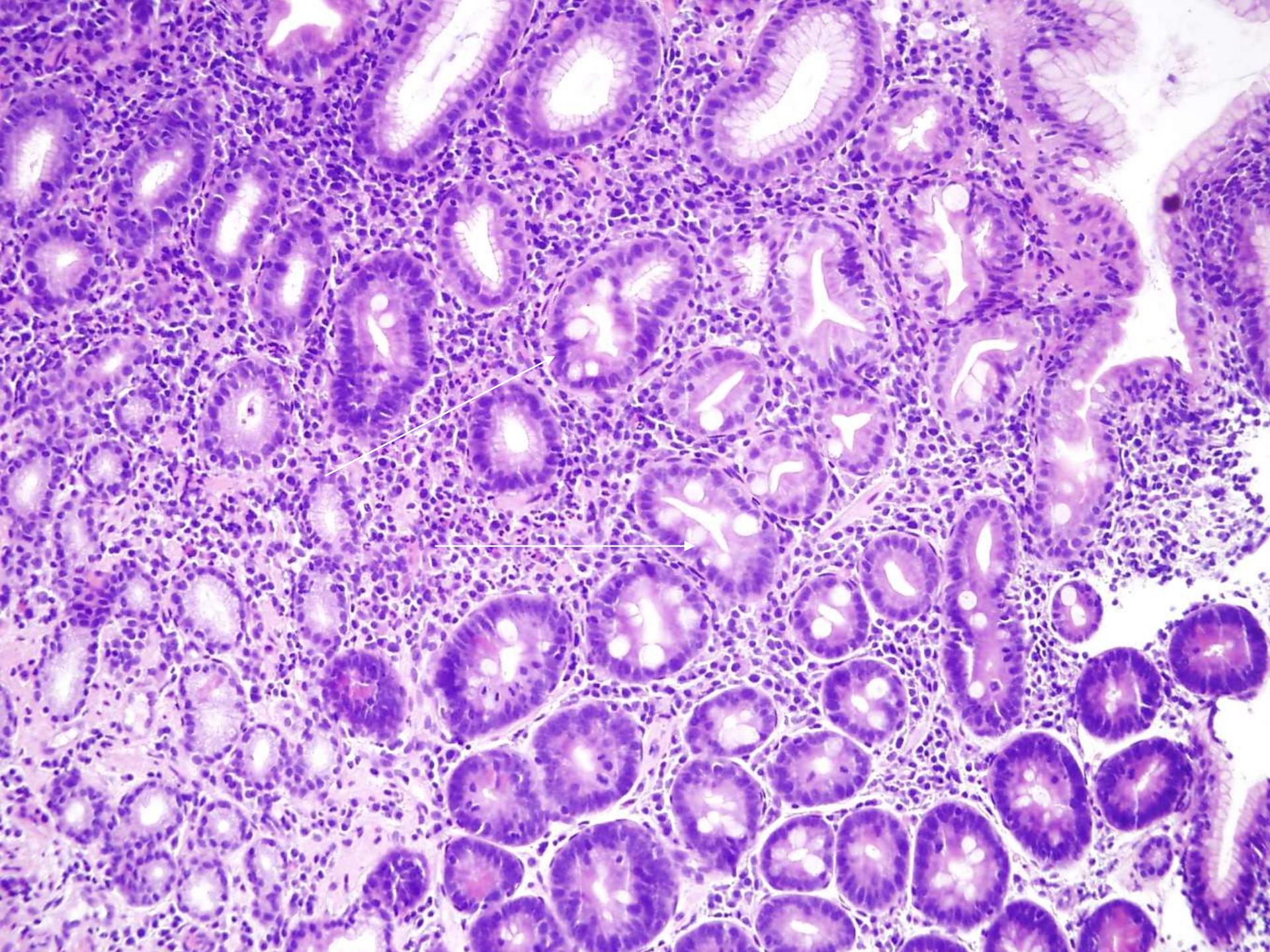


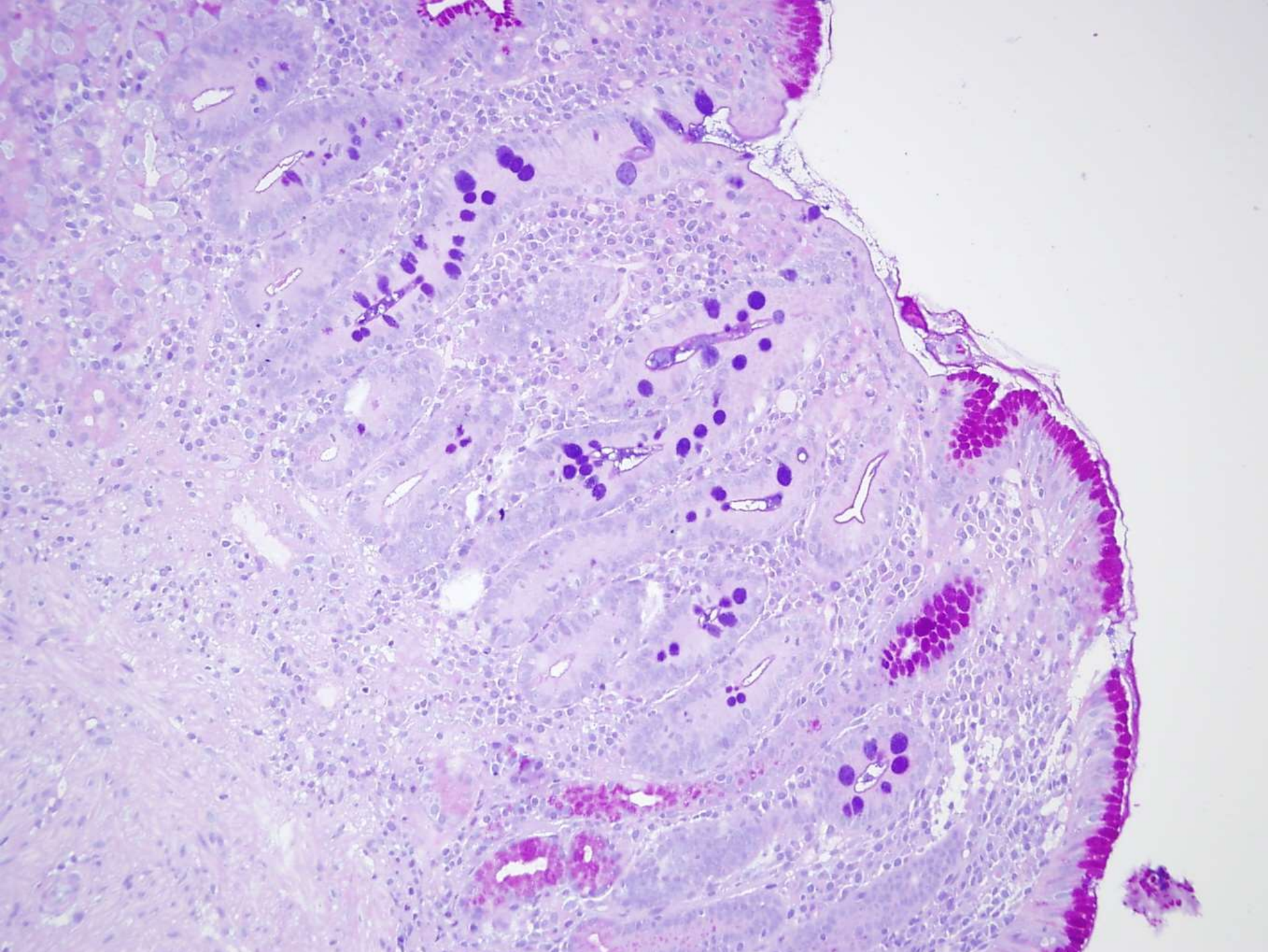
Magenbioptat



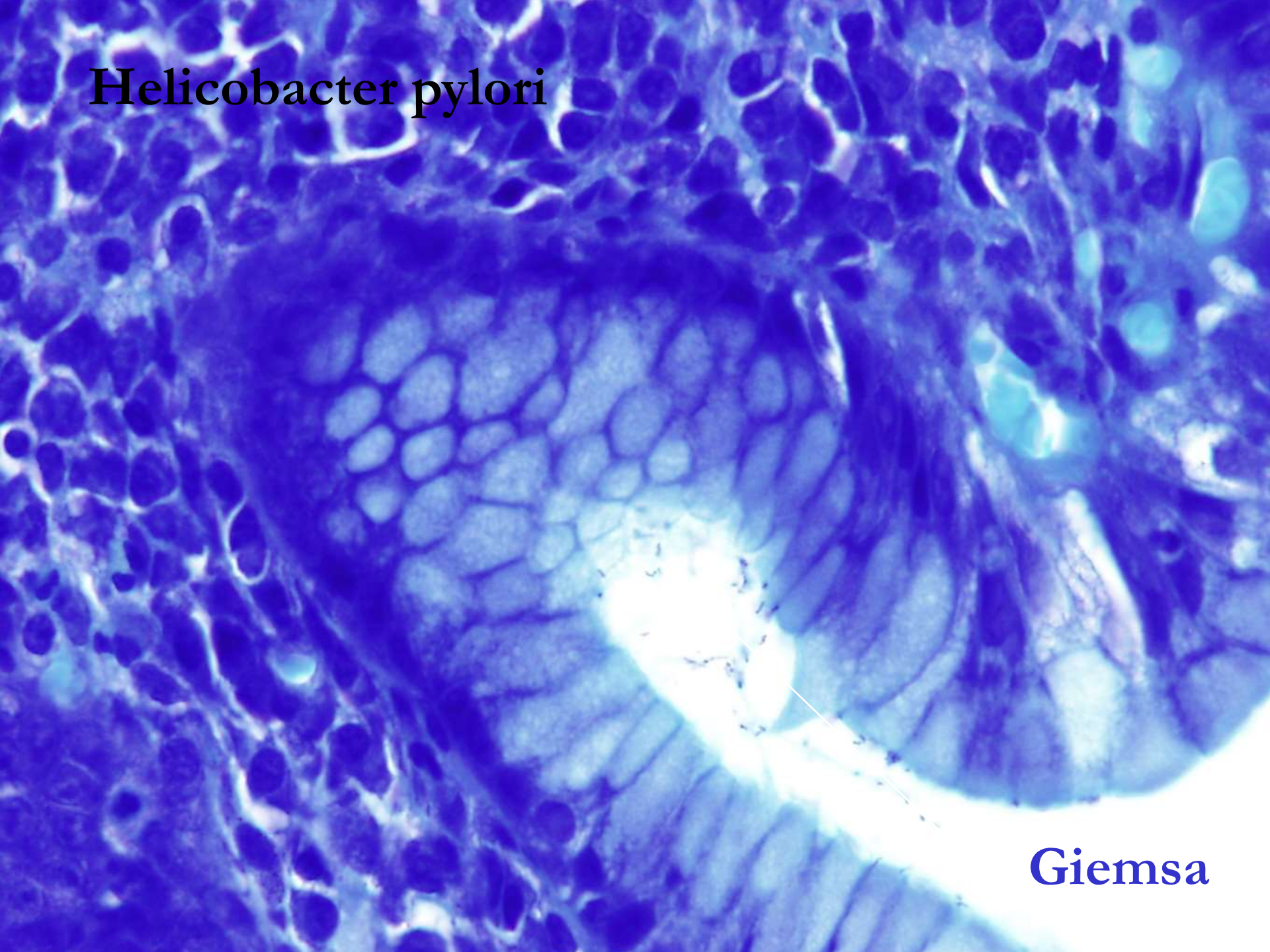
2 mm







Helicobacter pylori



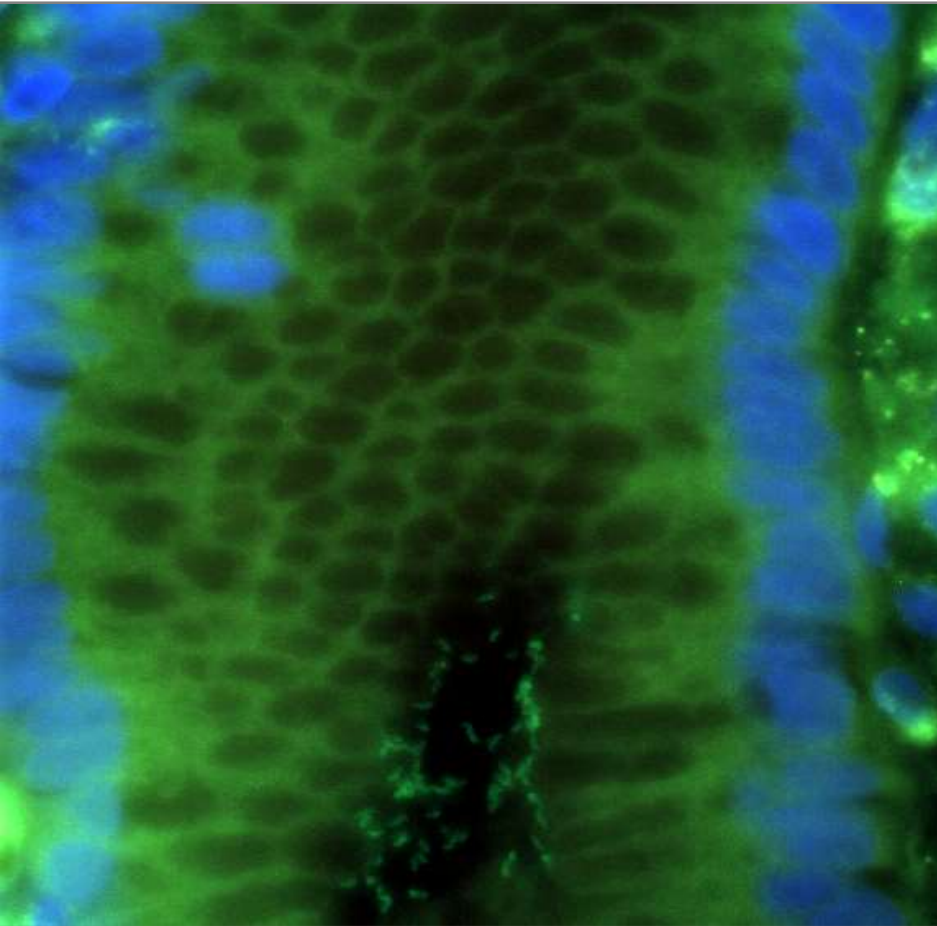
Giemsa

Warthin-Starry Färbung

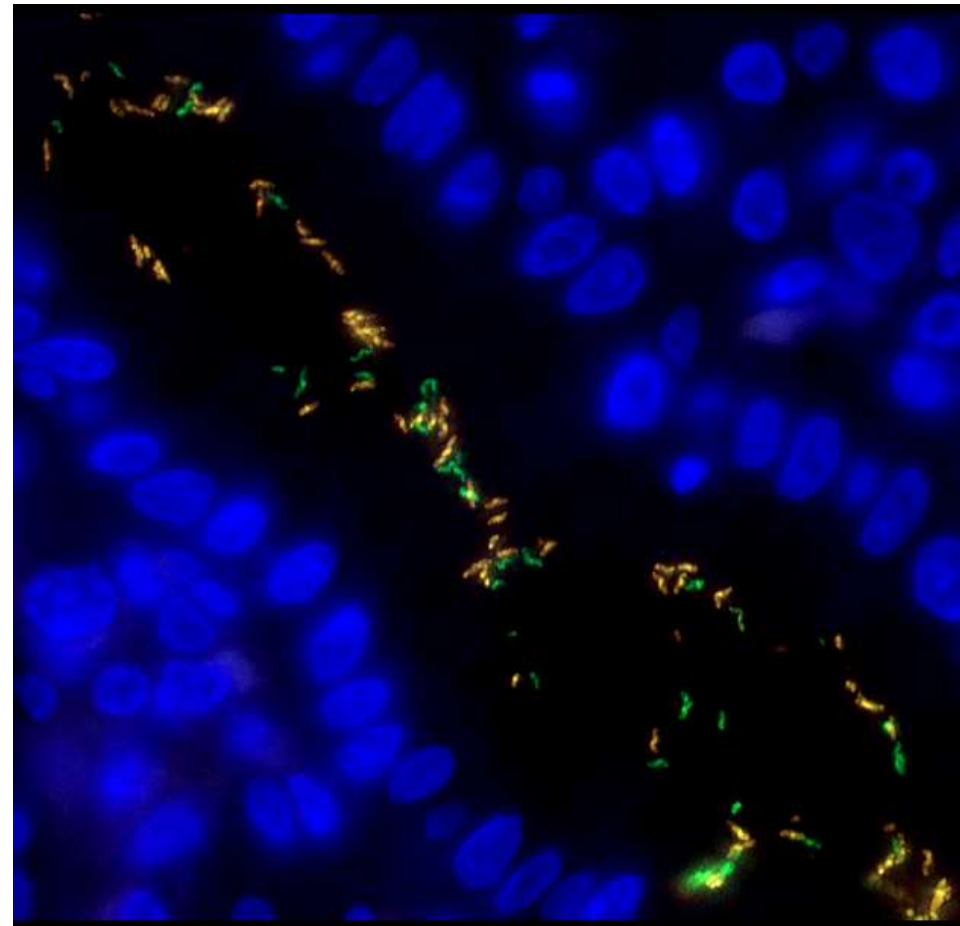


Bedeutung der Fixierung–Helico FISH

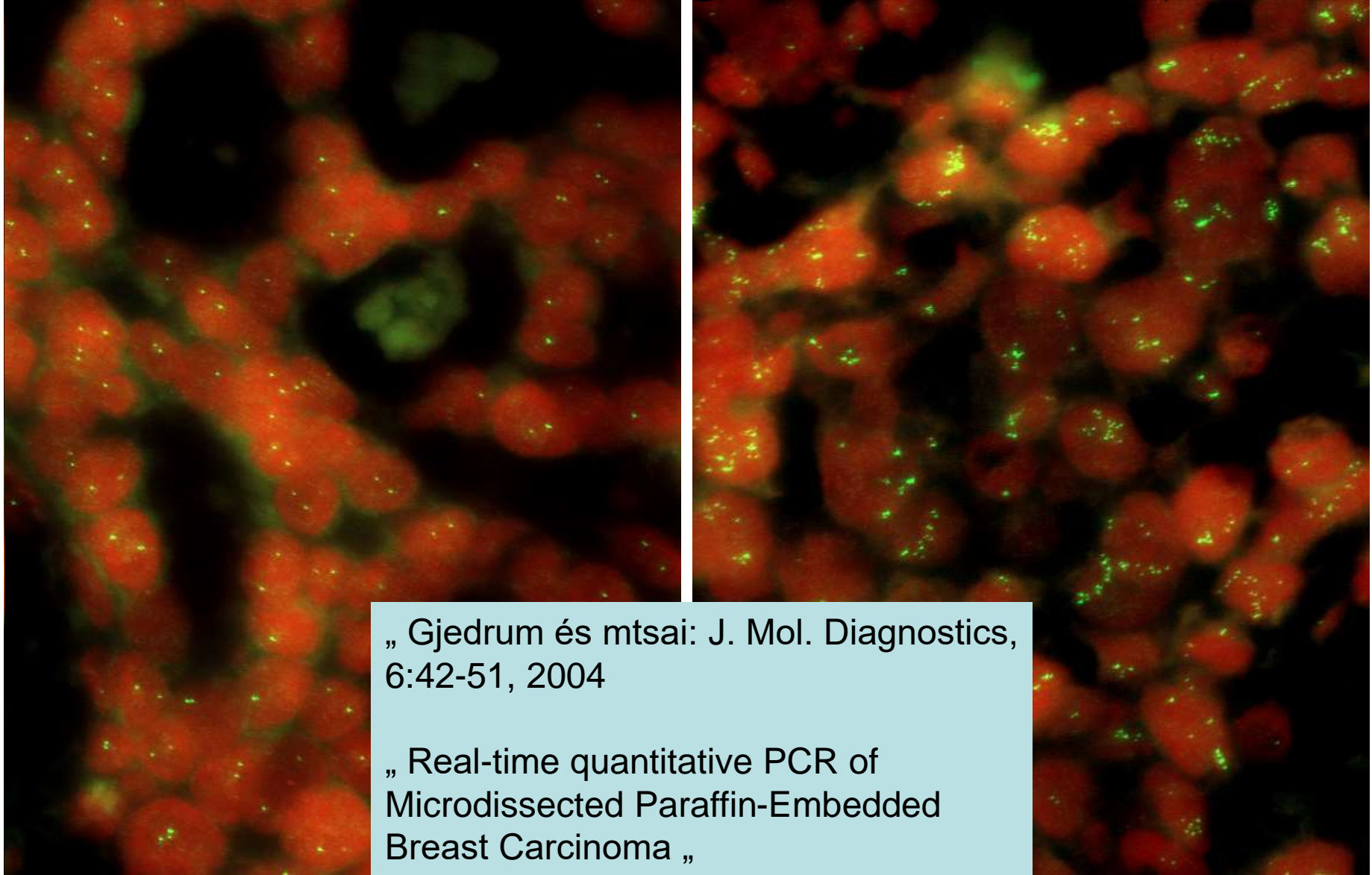
überfixiert



gut fixiert



Bedeutung der Vorbehandlung– Hitzebehandlung (HER2 FISH)



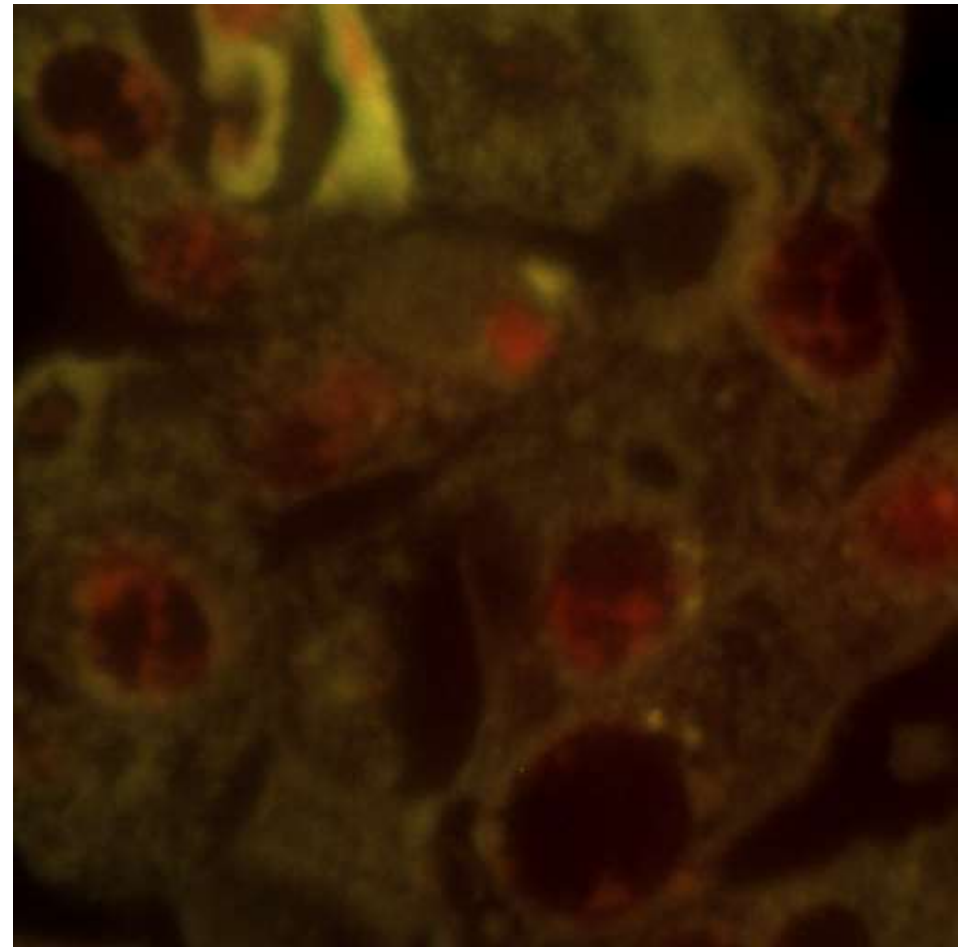
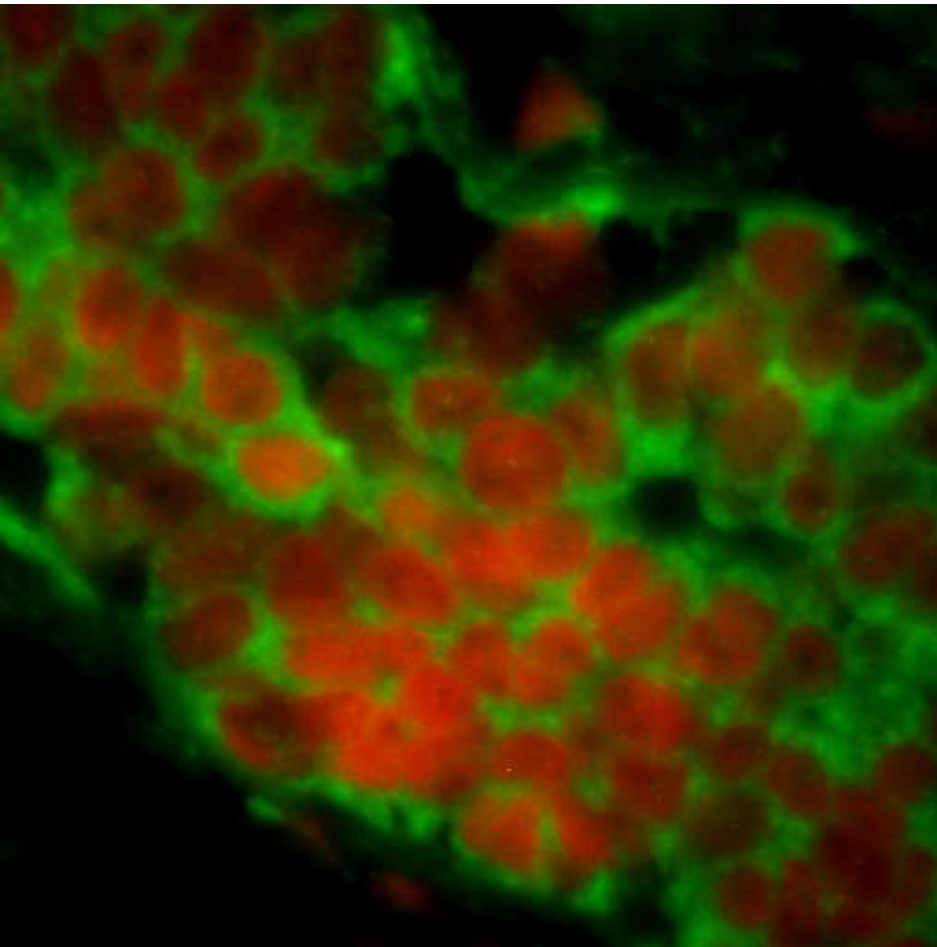
„ Gjedrum és mtsai: J. Mol. Diagnostics,
6:42-51, 2004

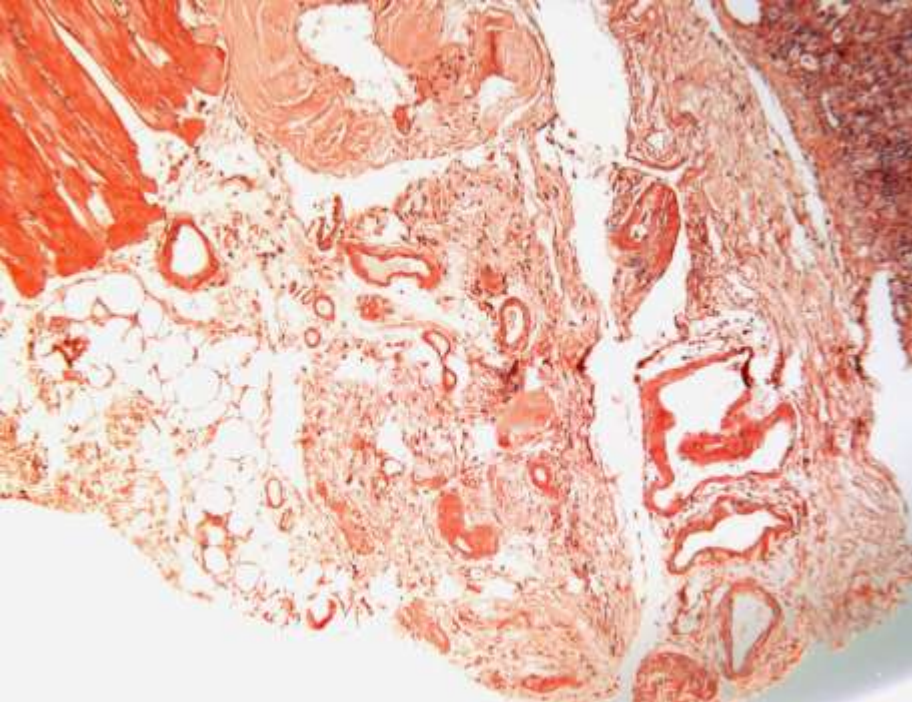
„ Real-time quantitative PCR of
Microdissected Paraffin-Embedded
Breast Carcinoma „

Bedeutung der Vorbehandlung- enzymatische Verdauung (HER2 FISH)

unterverdaut

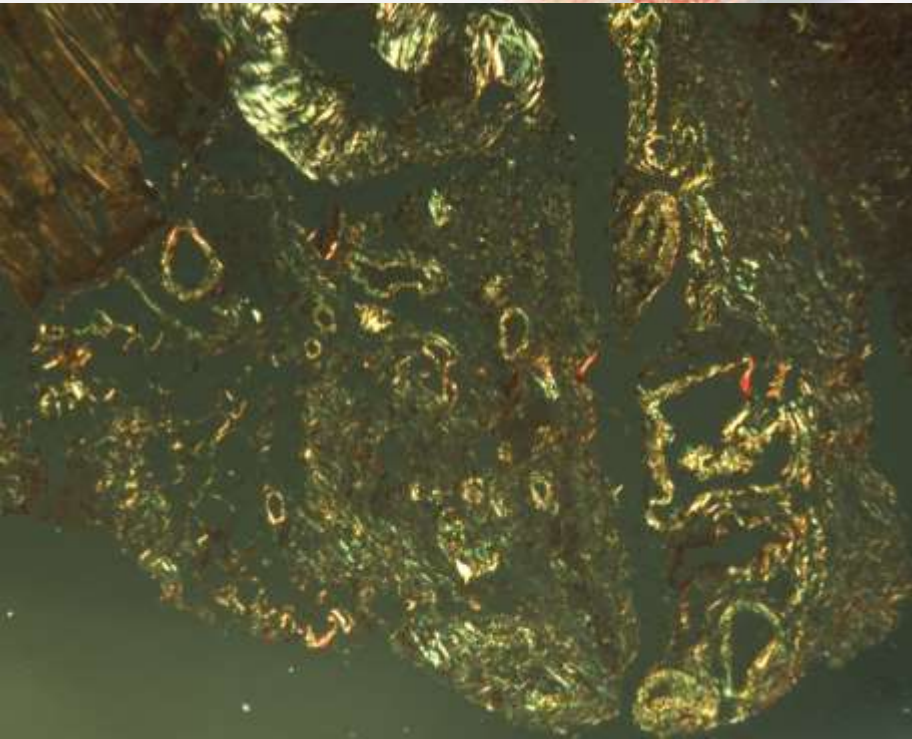
überverdaut





Amyloidose

Kongo-rot



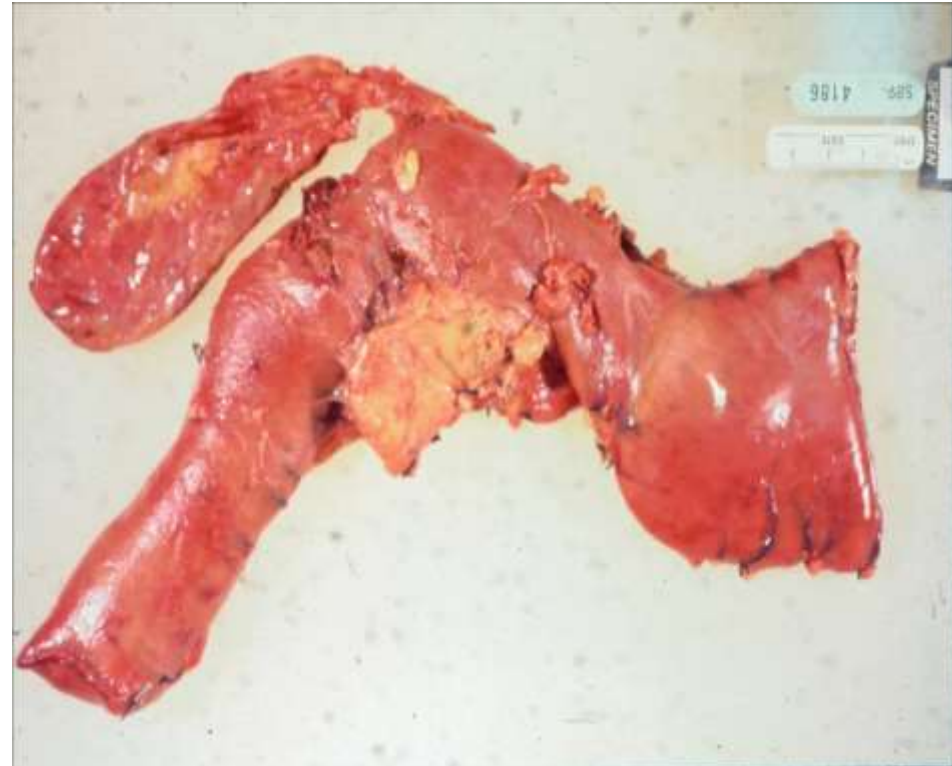
Kongo-rot: in
**POLARIZIERTEM
LICHT**

WHIPPLE OP

Periampullare Tumoren

- Pankreas cc
- Ampullares cc
- Duodenales cc
- Distal Gallenweg cc

Chronische Pankreatitis



WHIPPLE SPEZIMEN PANKREAS CC.

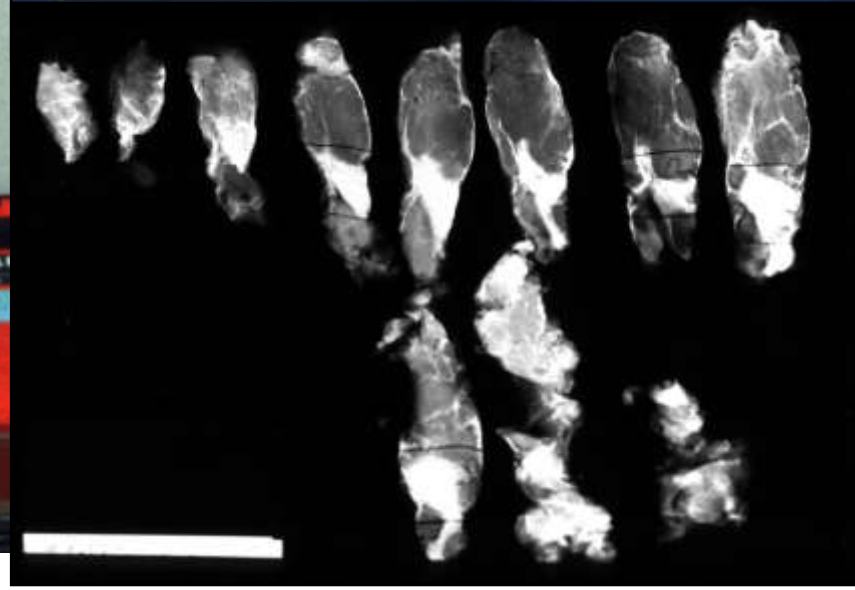
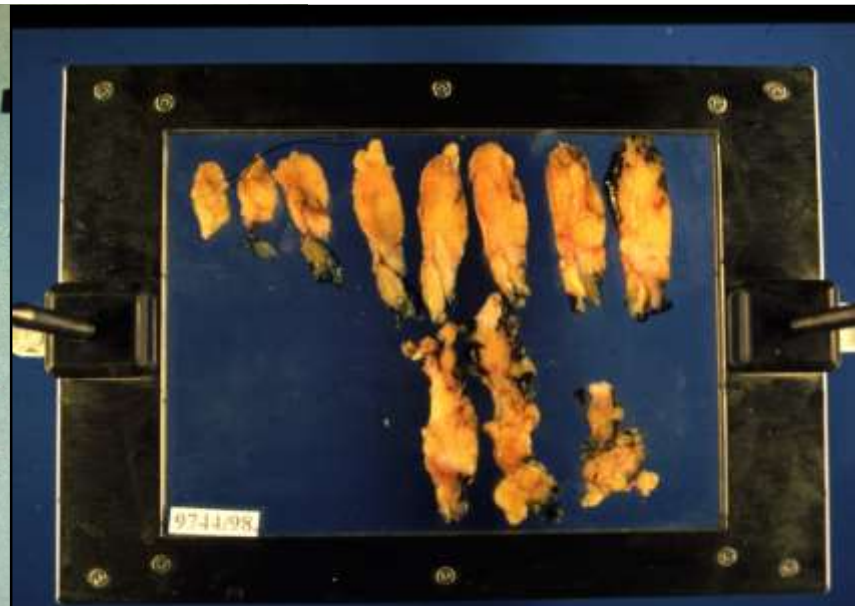
Tumor

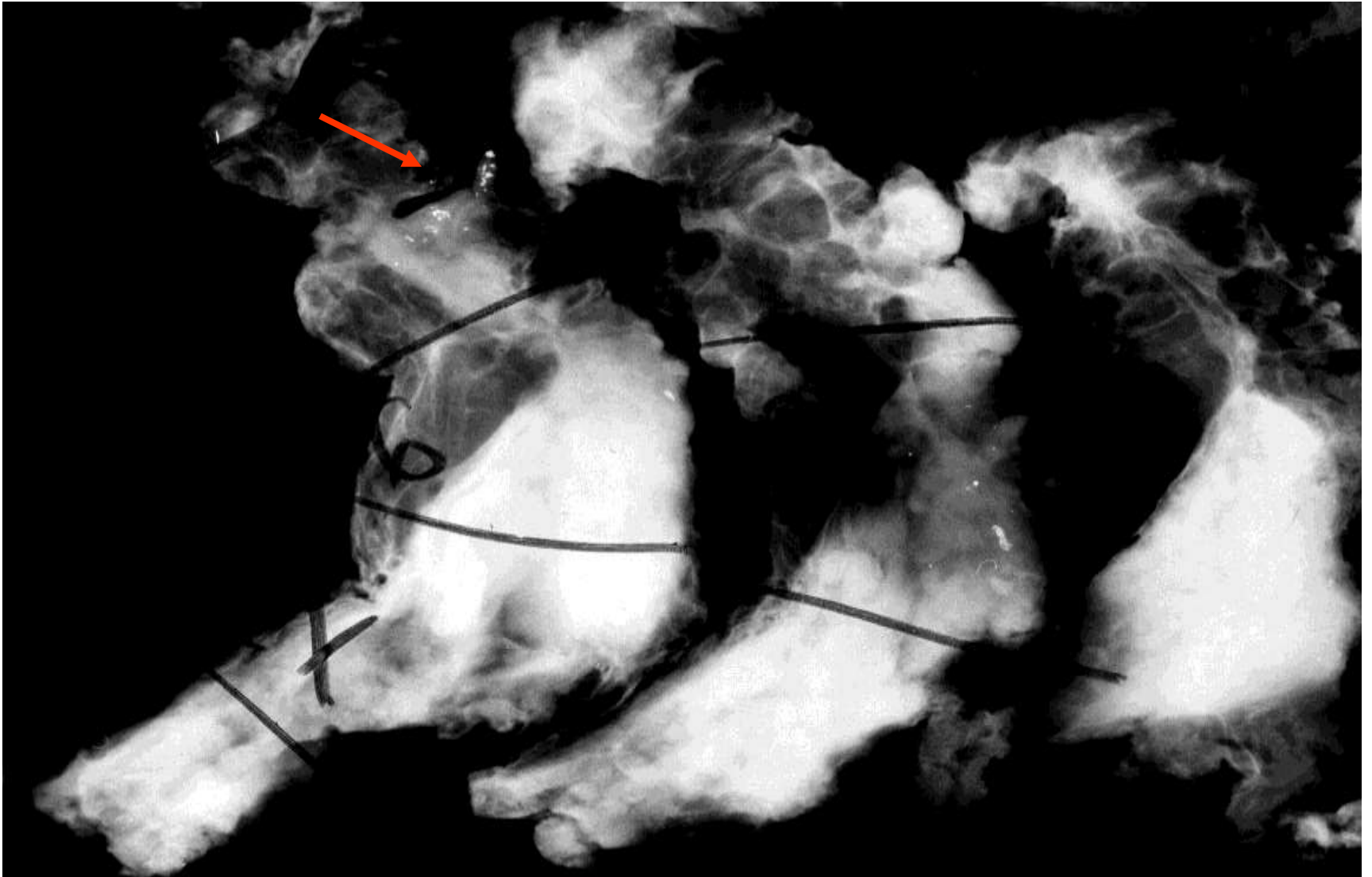
Beschreibung

- Grösse
- Farbe
- Konsistenz
- Zysten
- Lokalisation nach anatomischer Strukturen.
- Distanz von Resektionsrande
- Verschluss der Duktien
- Restliches Pankreasgewebe









Specimen-mammográfia - mikrokalcifikáció

Metastase

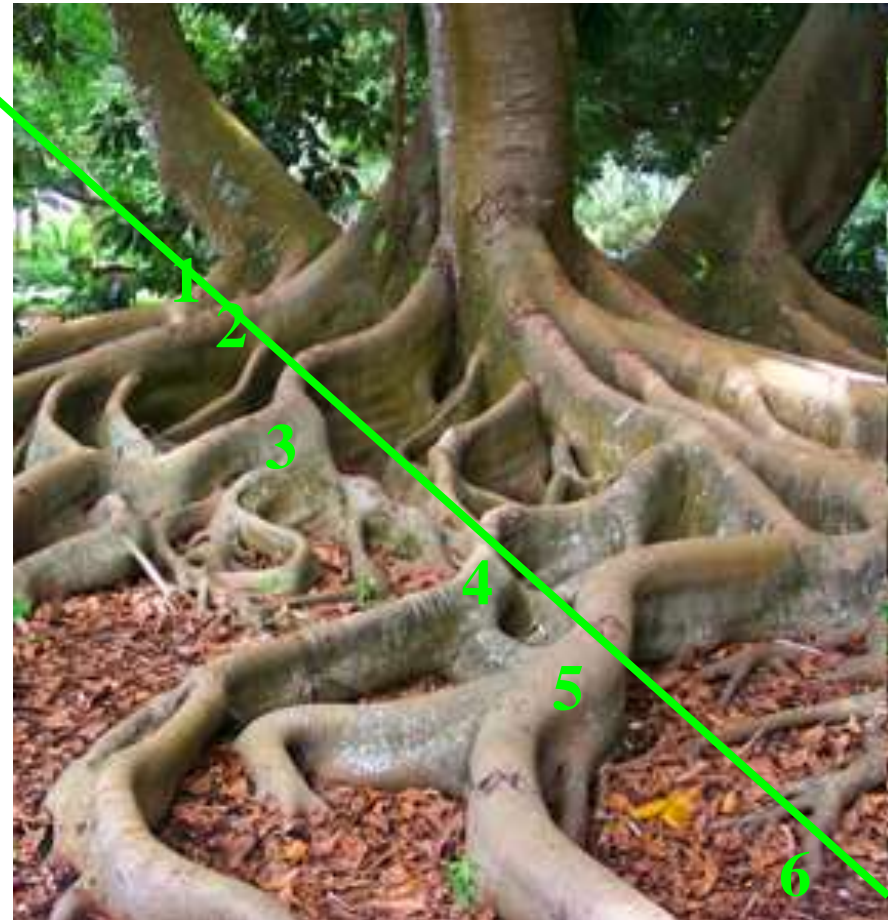
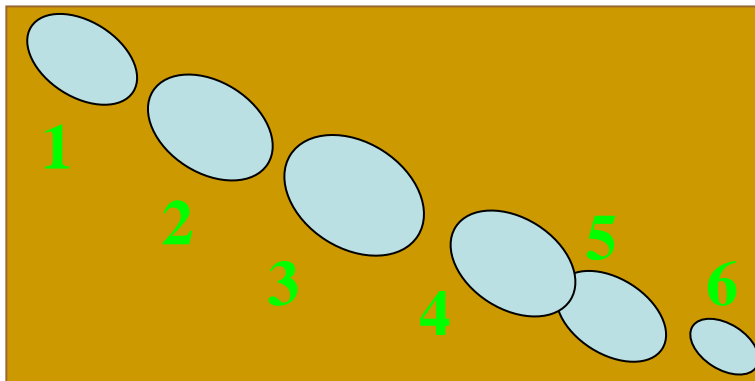


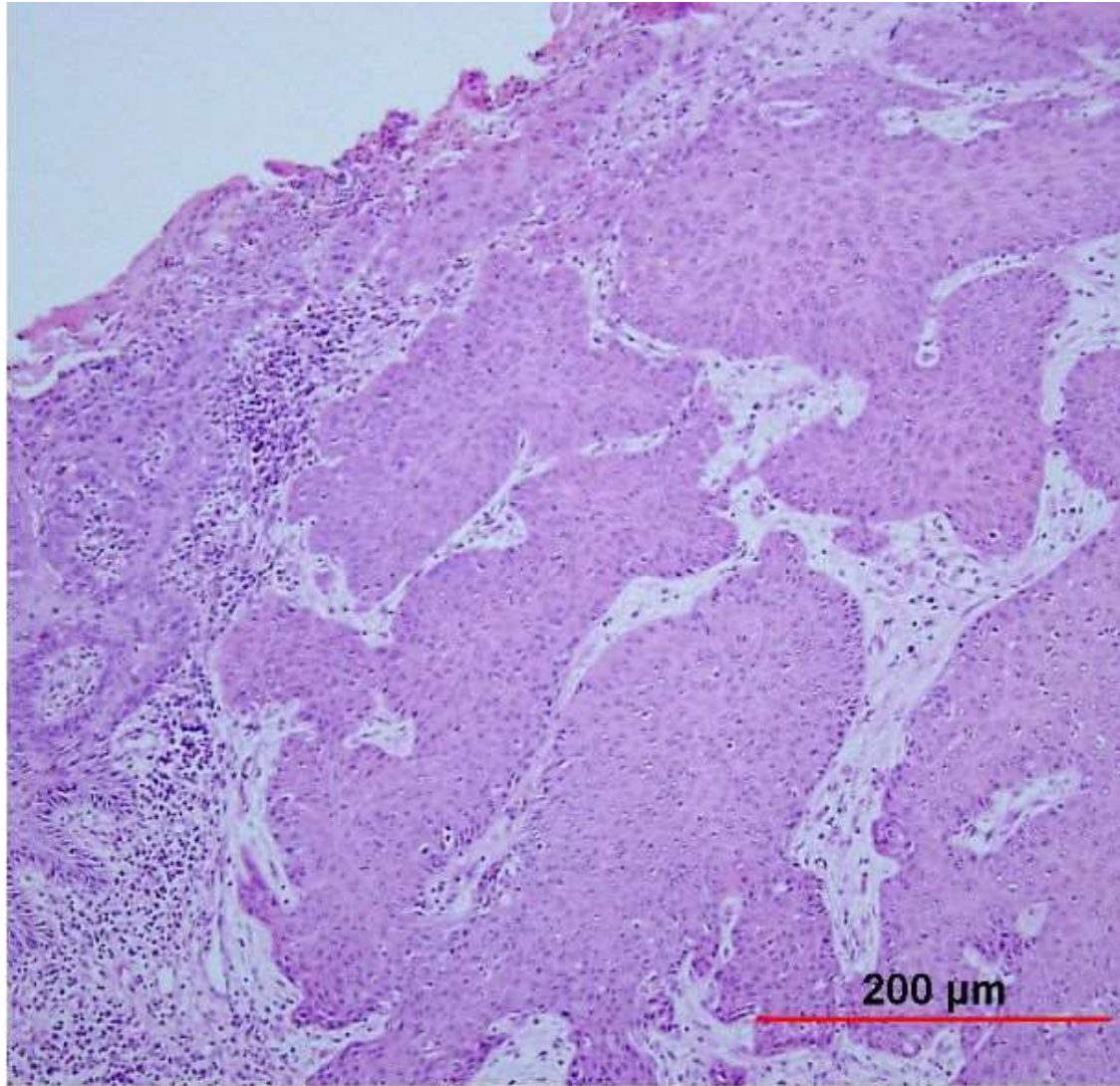




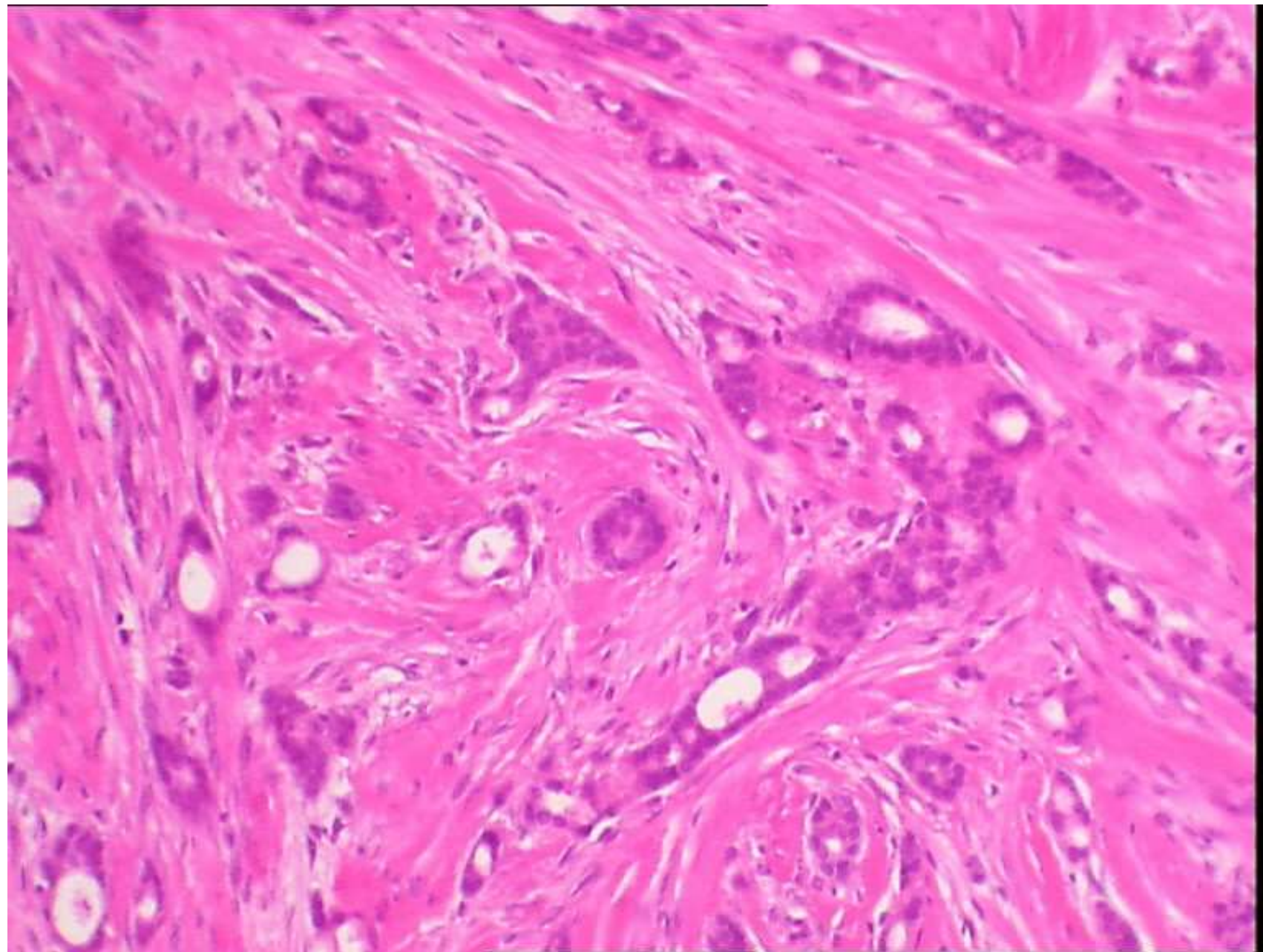
Schnitte: in 2 Dimension !!

Biologische Strukturen: in 3 Dimension !!





Invazives Zervix Karzinom



TUMORDIAGNOSTIK, Aufgabe der Pathologie

Malignität ausschliessen oder beweisen (so gut, wie möglich !)

Was ist möglich ? - Histologie - Zytologie

(Beschränkung: Nr. Der Blöcke, Serienschnitte)

- Immunhistochemie
- Molekular-Pathologie (FISH, PCR, usw.)

**GENETIK,
CYTOGENETIK**

PATHOLOGIE

MICROBIOLOGIE

LABORDIAGNOSTIK

CYTOLOGIE

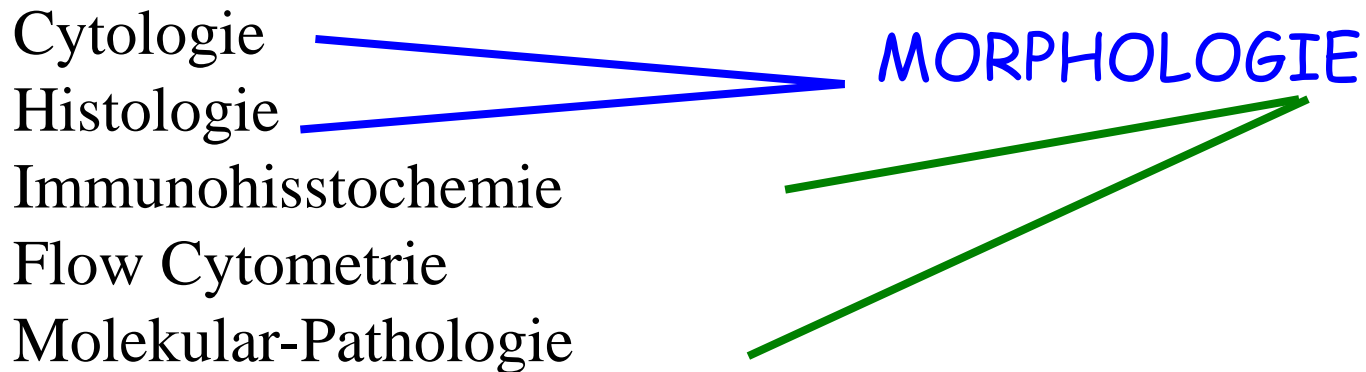
**MOLEKULAR-
BIOLOGIE**

Pathologische Diagnose

Klinisches Laboratorium

Medizinische Mikrobiologie

Pathologie - Anatomische Pathologie (+ klinische Pathologie)
- Molekular-Pathologie



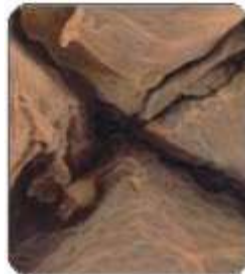
MOLEKULARE PATHOLOGIE

Molekulare Biologie ~~=~~ **Molekulare Pathologie**

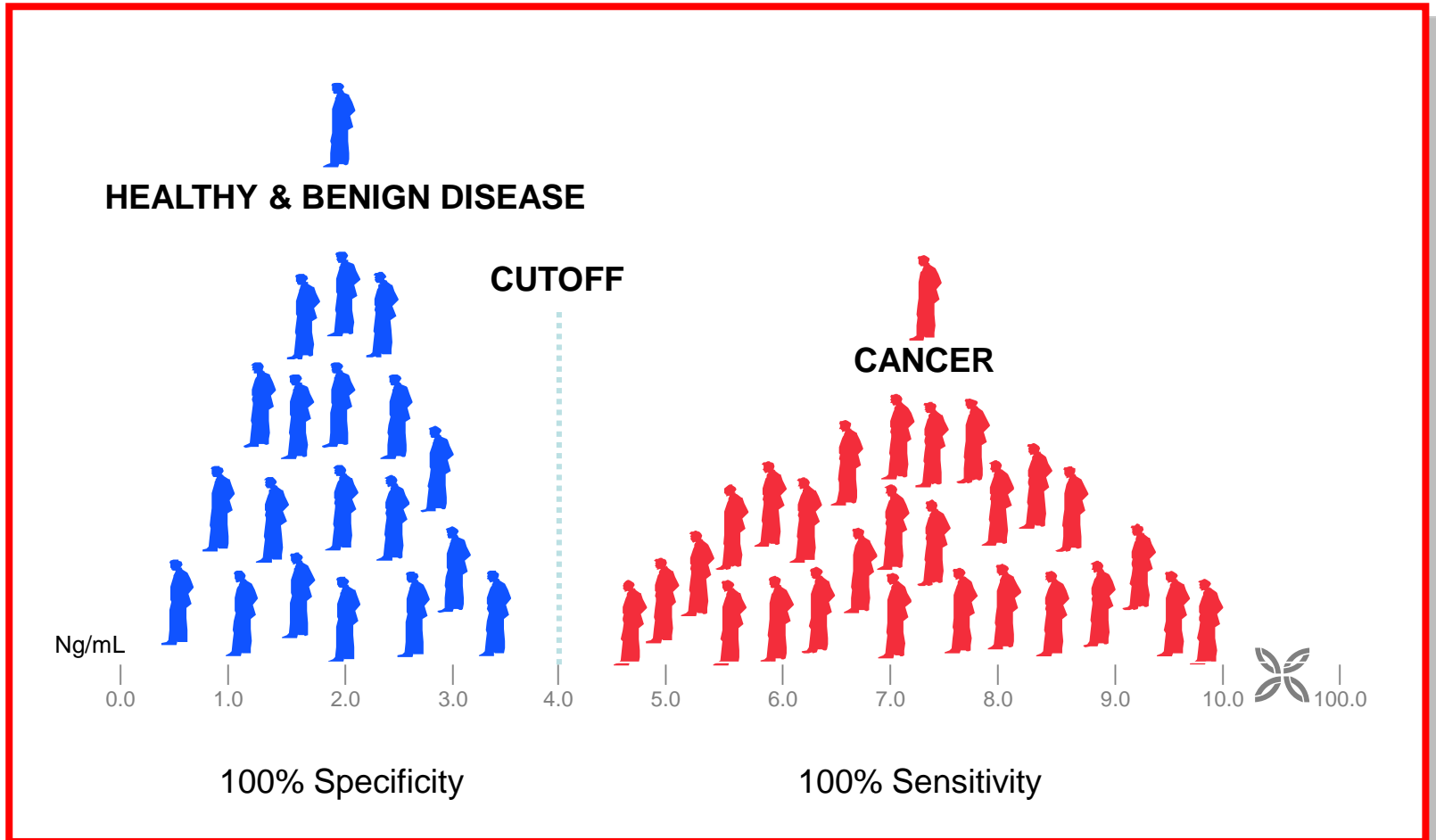
MULTIDISZIPLINARES GEBIET

Behandlung des Materials, Diagnose Stellung und Interpretation der Befunden benötigen Konsultation !

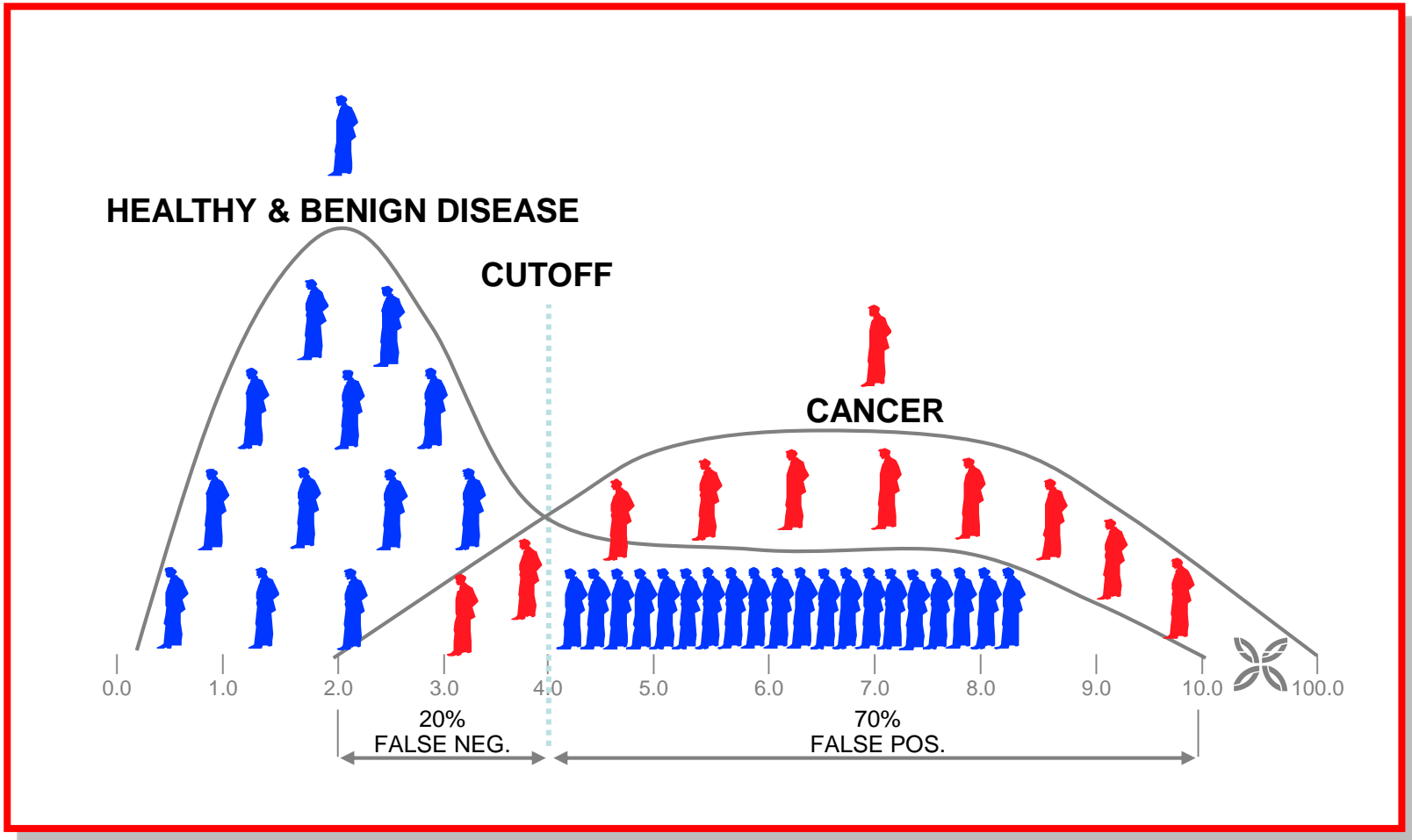
Several fold magnitude in specificity and sensitivity



Ideale Tumormarker für Krebs



Realität der Untersuchungen



Human Genom und Krebs

- Alle Tumoren entstehen durch genetische Veränderungen
- Tumorigenesis ist ein multi-step Prozess
- ungefähr 5% bis 10% der Tumoren ist hereditär

Tumor Diagnostik in der Pathologie

- **Klassische Histologie**
- **Immunhistochemie**
- **Molekular diagnostische Methoden**

Allgemeine Bemerkungen

- SPECIFIZITÄT, SENZITIVITÄT
- Wofür ist Pathologie (inkl. Molekulare Pathologie) ?

FRAGEN ?

Was sagt die Morphologie / genetische Information ?

Entwicklungsanomalie ? Vererblich ?

Entzündung ? Akut oder chronisch ?

Geschwulst ? Tumor like lesion, benigne, maligne ?

Therapie / Prognose / Prediktion !

Allgemeine Bemerkungen

maligne Tumoren:

Fragen ?

Primär oder sekundär (Metastase) ?

When Metastase: wo ist Primärtumor ?

Therapie ? Parameters zu Therapie: grade und stage sind Therapie bstimmend:

Resektion \pm Radiotherapie \pm Chemotherapie

(preoperative oder postoperative)

KOMMUNIKATION mit der Kliniker !

Sicherlich maligne, sicherlich benigne: O.K.

Pathologe weiss nicht: WARUM ?

Chirurgische Resekate: R0 ?

Resektionsrande ?

Die Bedeutung des Genotypes

➤ **Klassifizierung !!**

**Klinikum Immunphenotyp Genetische
Alterationen/Aberrationen**

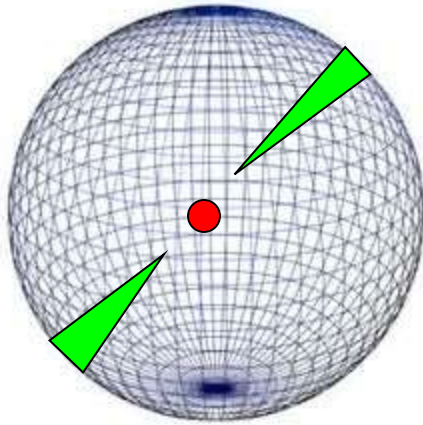
Diagnosestellung

➤ **Beurteilung der Prognose !!**

➤ **ansprechende Therapie !**

➤ **Kontrolle ! Folgung !**

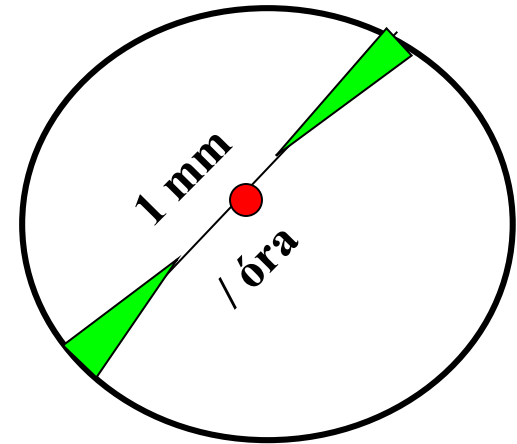
Krankheit Therapie = personalisierte Therapie !!



Optimel Grösse ?

5 mm dick

alternative Methode:
RNAlater, Stickstoff



z. B.: 8 cm- grosser
Tumorresekat

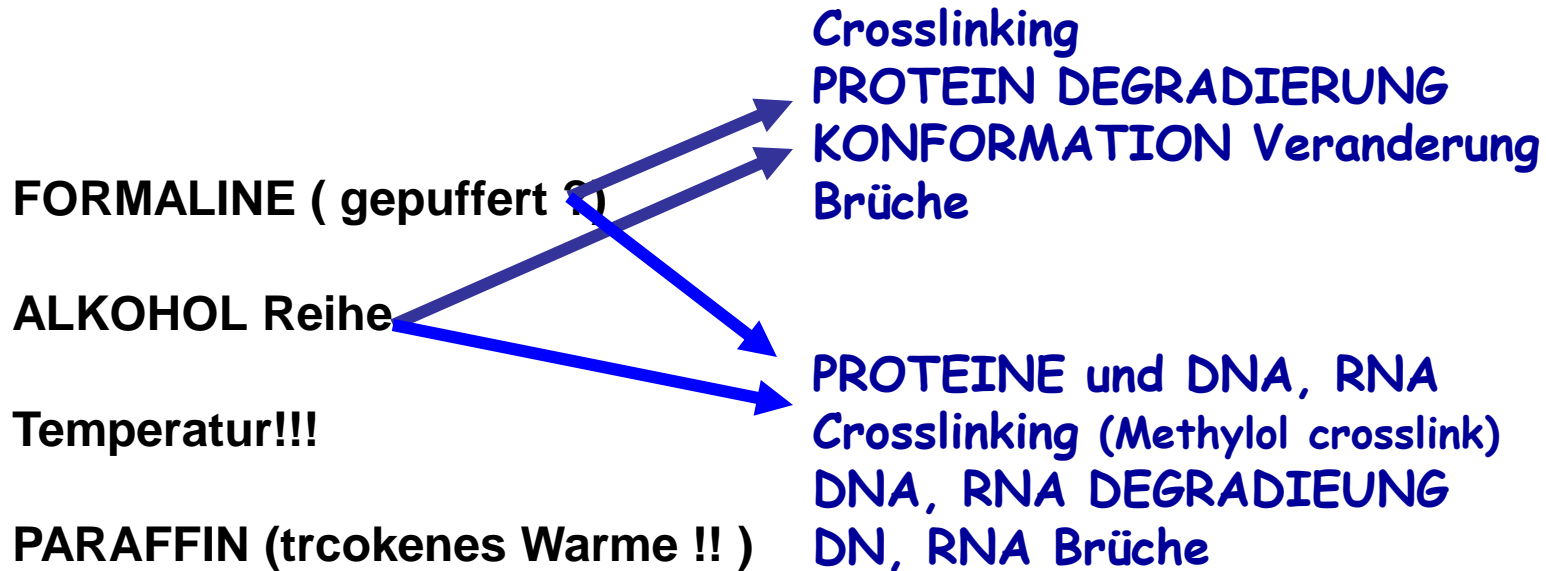
Mitte des Resekates:
Nicht fixiert bis zu
3-4 Stunden:



Degradierung !!

+ OP: relative Ischemie

Was wirkt auf das Gewebe ? ?



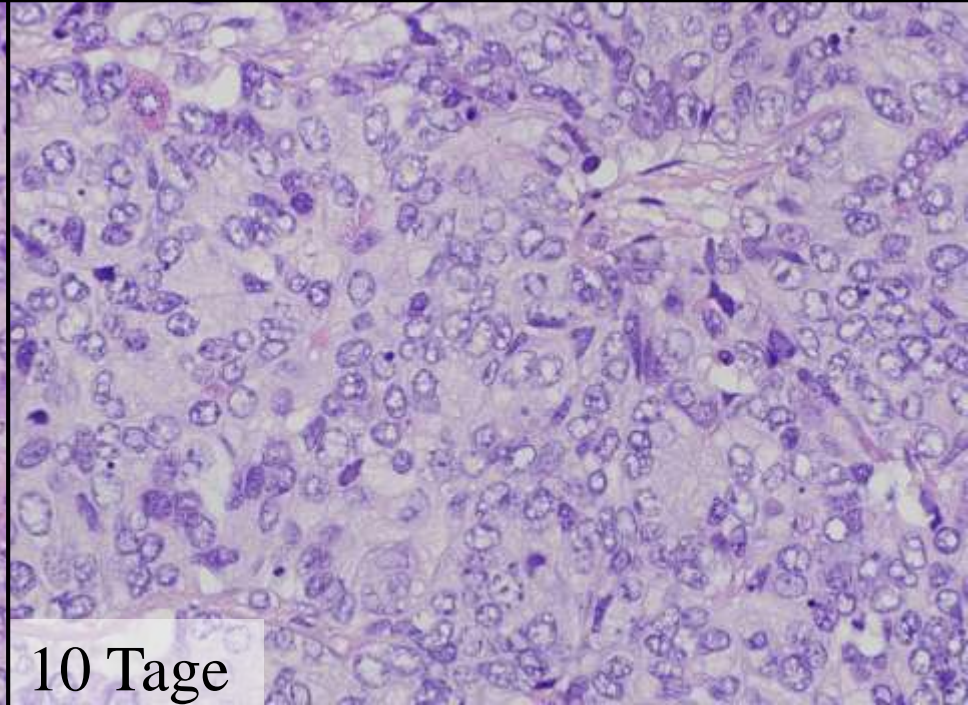
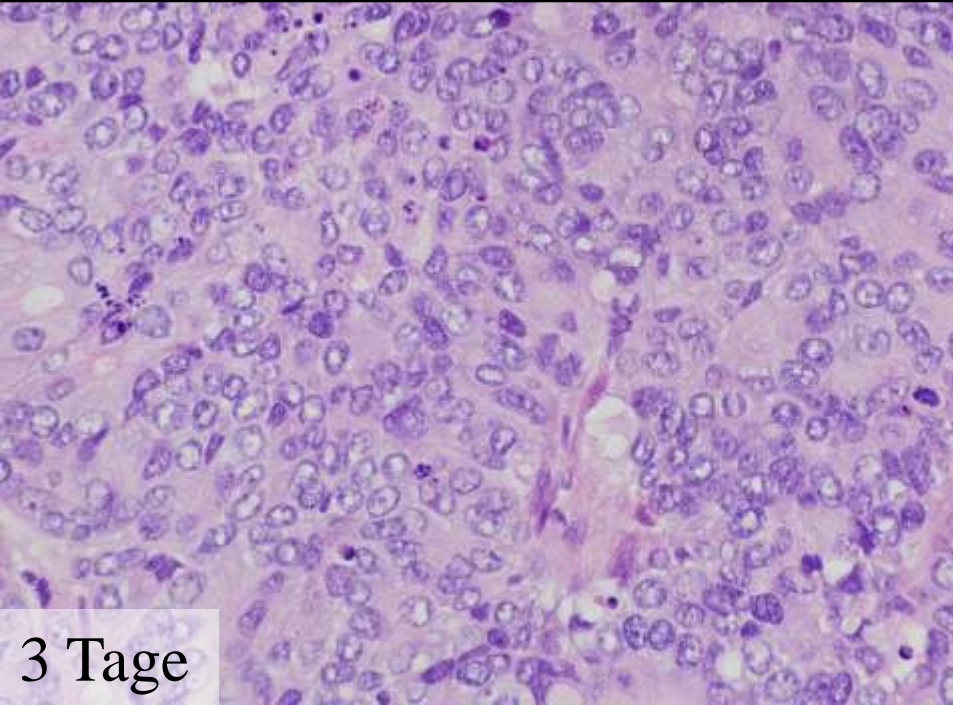
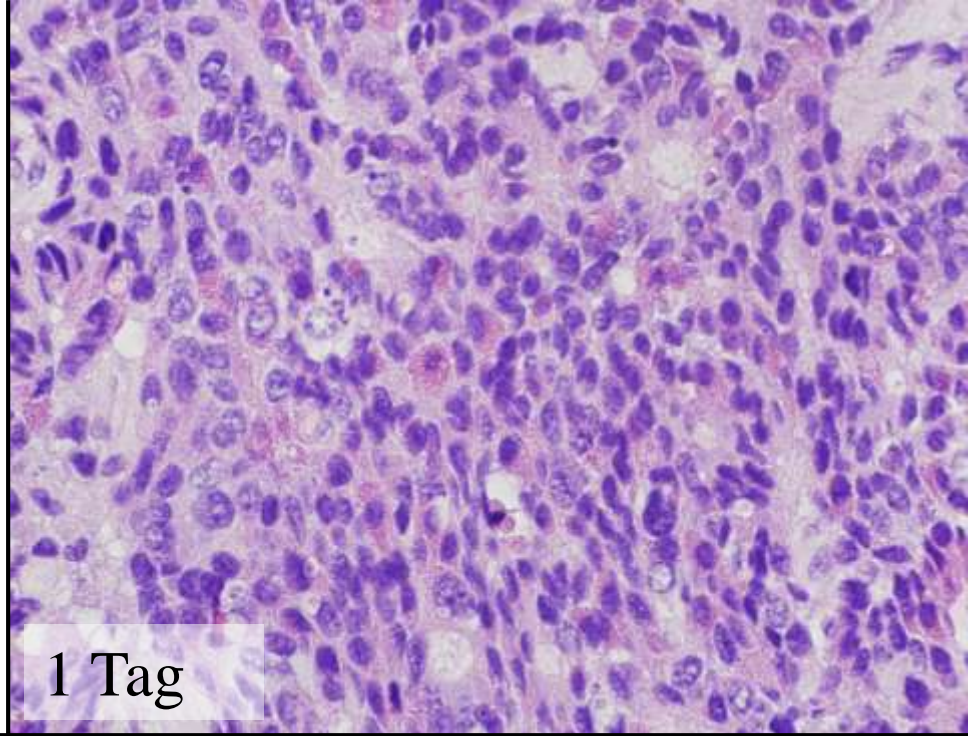
„ Wahre ” Schlussfolgerungen ?

Frage: wozu ist dieses FFPE Material geeignet ?

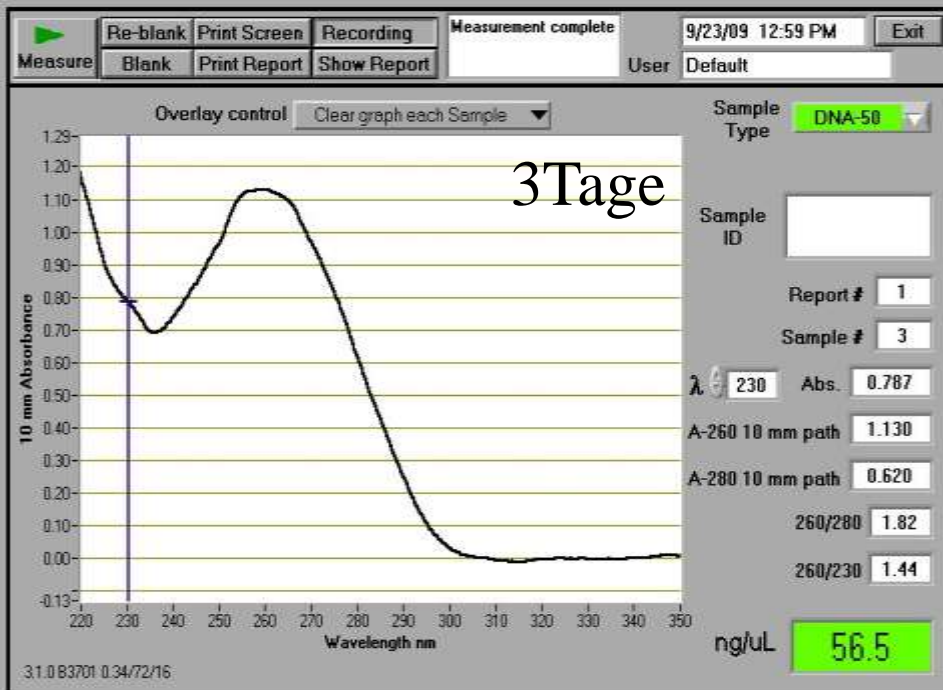
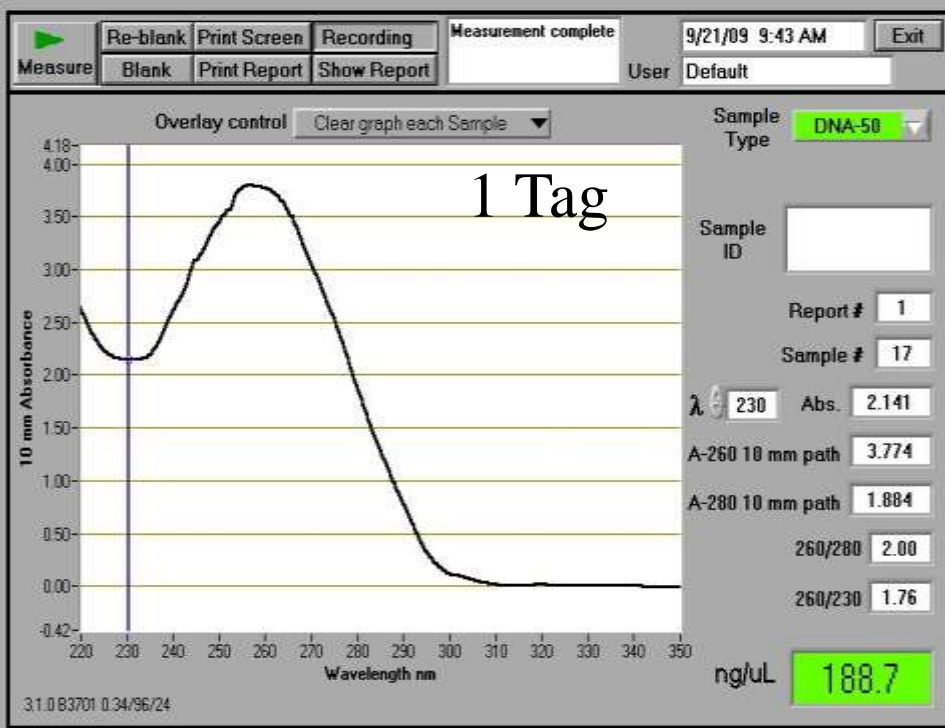
Qualitative Analyse der Makromolekullen von FFPE Material

- Histologie:
 - PRIMAR
 - Grosser informativer Hintergrund (KENTNISS)
- PROTEIN
 - Immunohistochemie
 - Molekulare Analyse
 - Optimalisierung/
Erschliessung „
Kompensierung der
Schadigugn „
 - Isolierte Proteine
- NUKLEINSAURE
- DNS
 - Lange
- RNS
 - Lange
 - Quantitat
 - *Empfindlich*

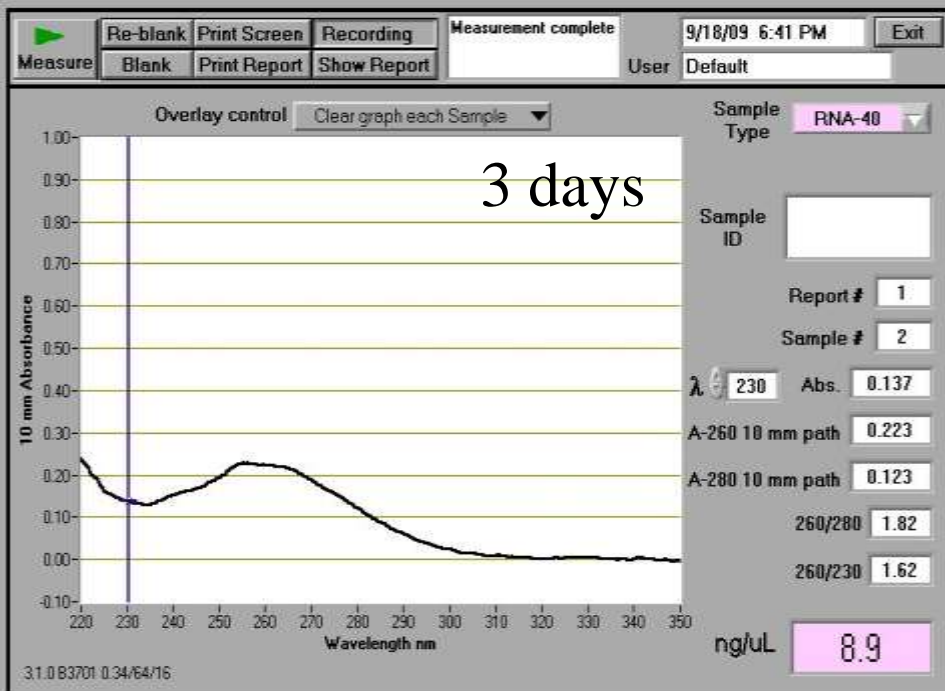
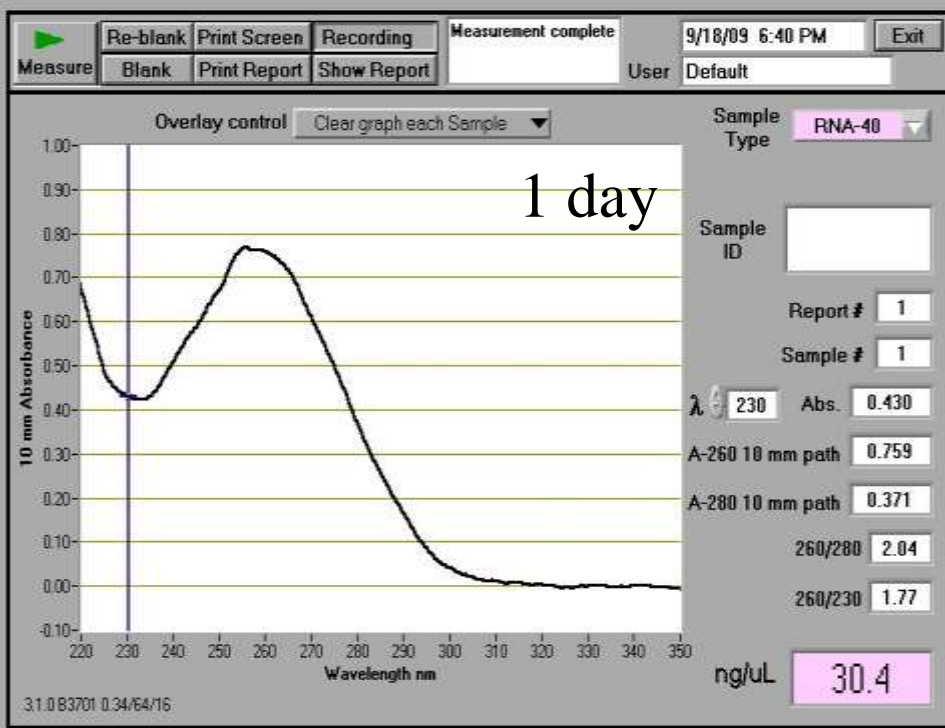
Wirkung der Zeit der Fixierung an die Gewebsarchitektur



Wirkung der Zeit der Fixierung an die Qualität des isoliertes DNA



Wirkung der Zeit der Fixierung an die Qualität des isoliertes RNA



Qualitätsanalyse der isolierten Makromolekule von Paraffin eingebetteten Material (FFPE)

- Histologie:
 - PRIMAR
 - Riesige Menge Information Hintergrund (Wissen und Wissenschaft)
- PROTEINS
 - Immunohistochemie
 - Molekulare Analyse
 - Optimierung /" retrieval „- Eröffnung der Antigene
 - Schadenkorrektur
 - Isolierte Proteine
- NUKLEINSAURE
- DNA
 - Lange
- RNA
 - Lange
 - Quantitat und Qualitat
 - *EMPFINDLICHST*



REV 21/2011

APPENDICE B

Organi umani : Linee guida per la selezione del vuoto

P1	P2	P3
Reni	Polmone	Corneo
Midollo	Placenta	Ovulo
Utero	Prostata	Cell
Fegato	Colon	
Stomaco		
Tiroide		
Teste		
Uter		
Trauma		
Ungue		
Milc		
Utero		
Prostata		





MILESTONE TissueSAFE High Vacuum Biospecimens Transfer System™





Niere bei dem Ankommen
(0. Tag)



Niere 3. Tag

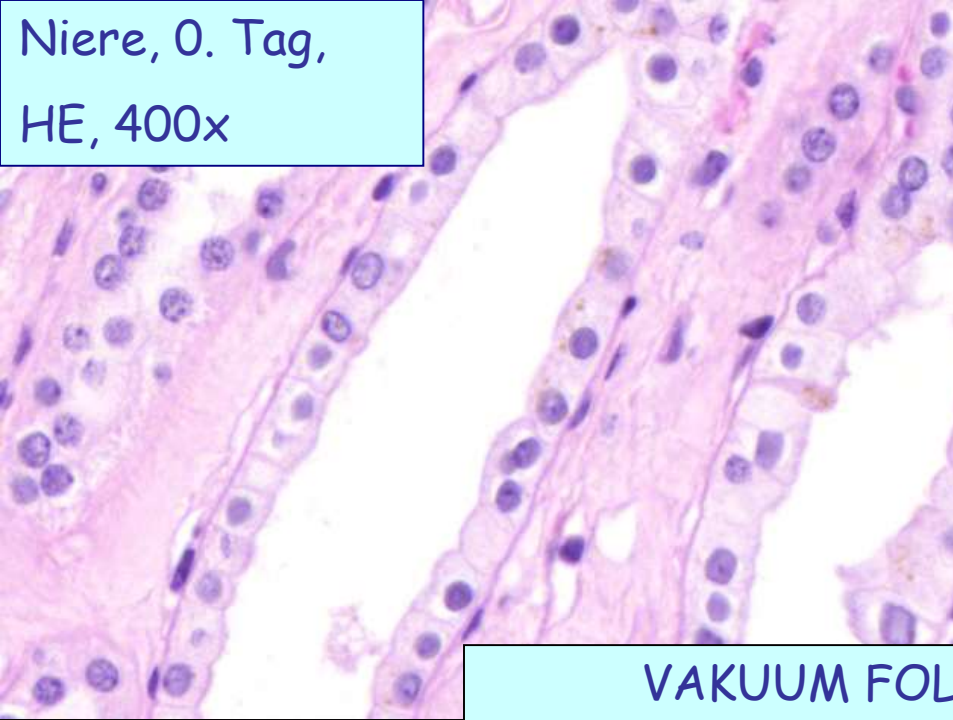


Niere 6. Tag

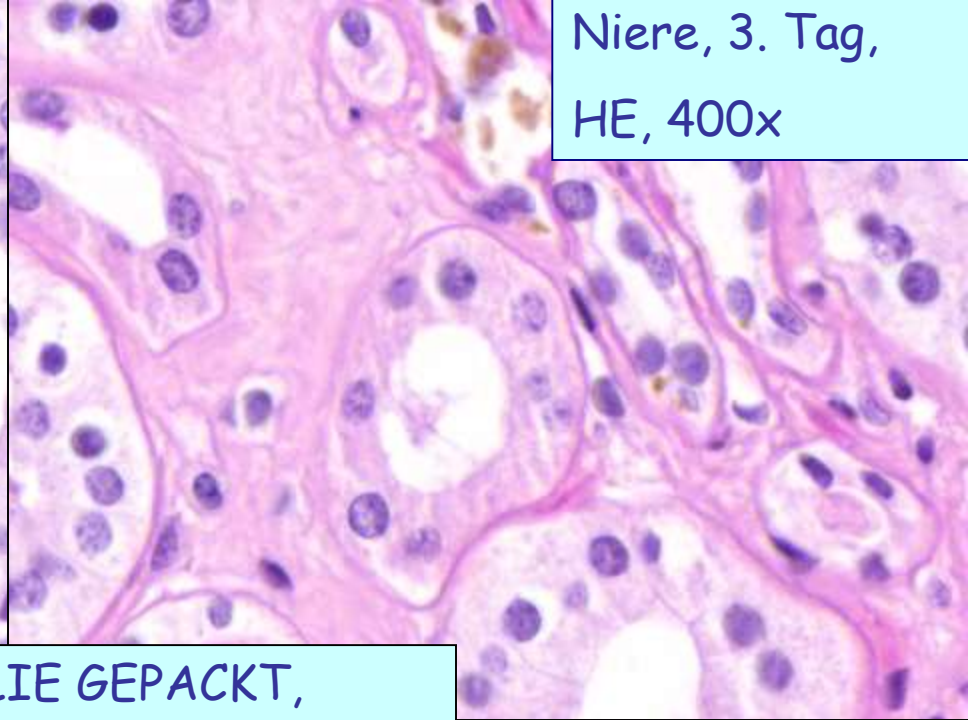


Niere 10. Tag

Niere, 0. Tag,
HE, 400x

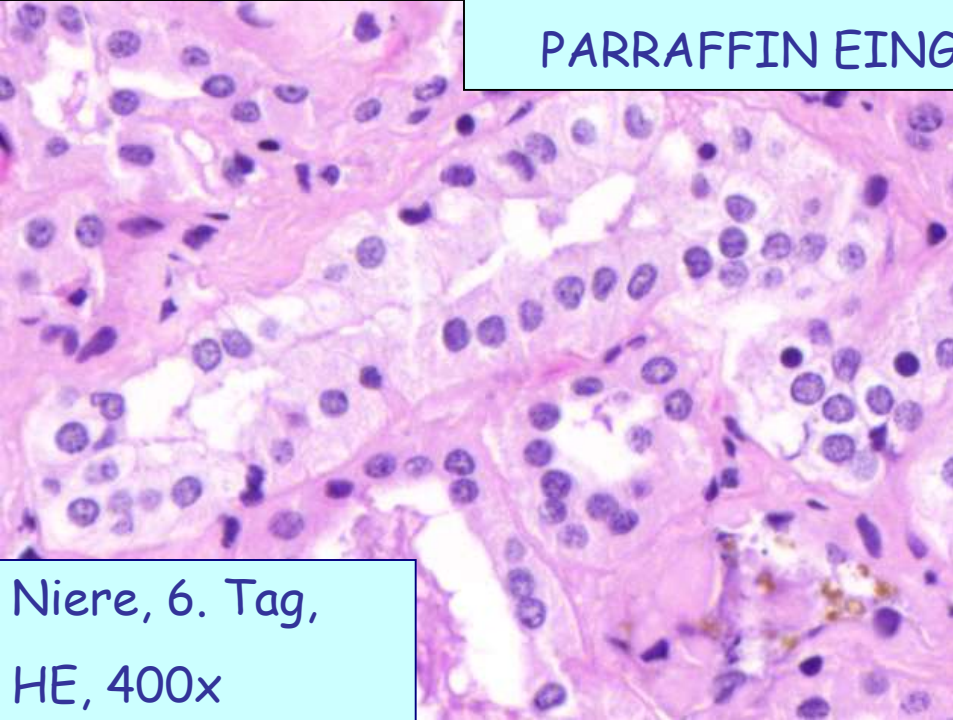


Niere, 3. Tag,
HE, 400x

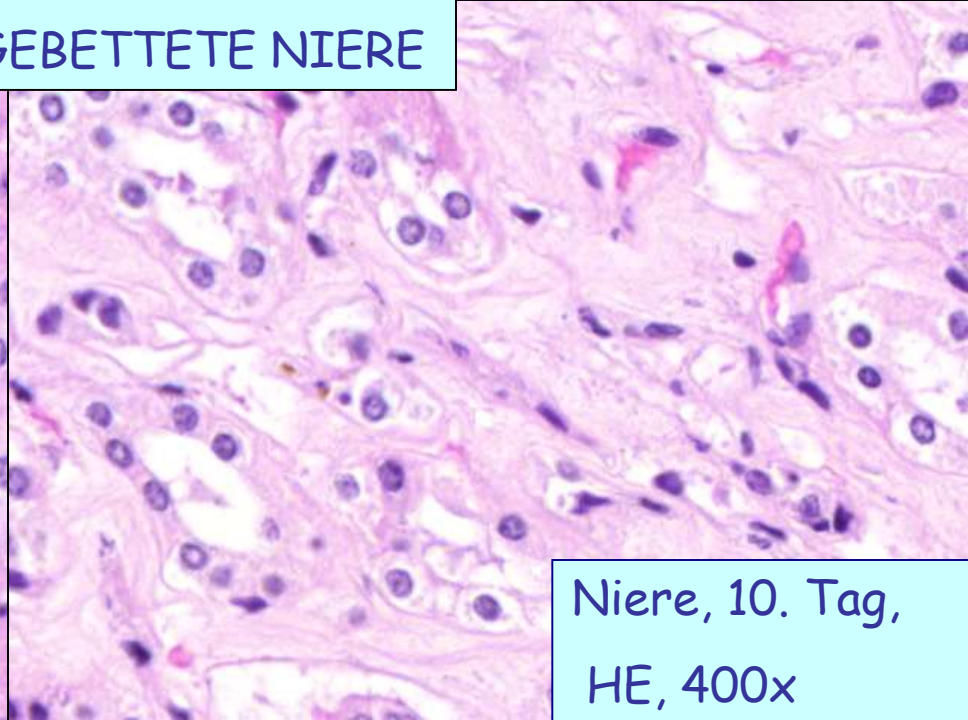


VAKUUM FOLIE GEPACKT,
PARRAFFIN EINGEBETTETE NIERE

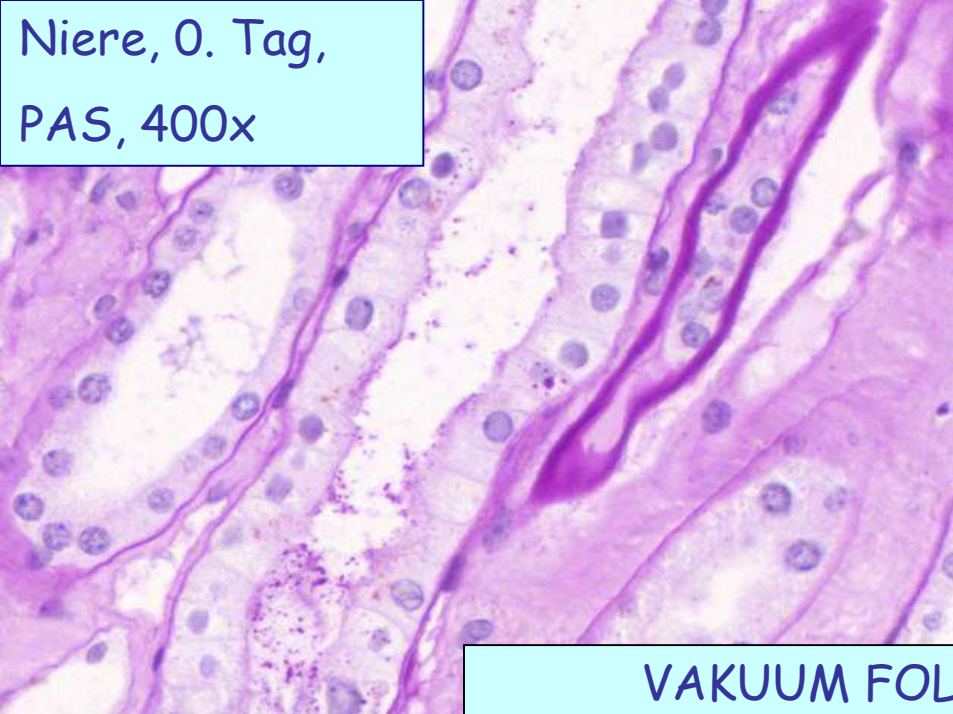
Niere, 6. Tag,
HE, 400x



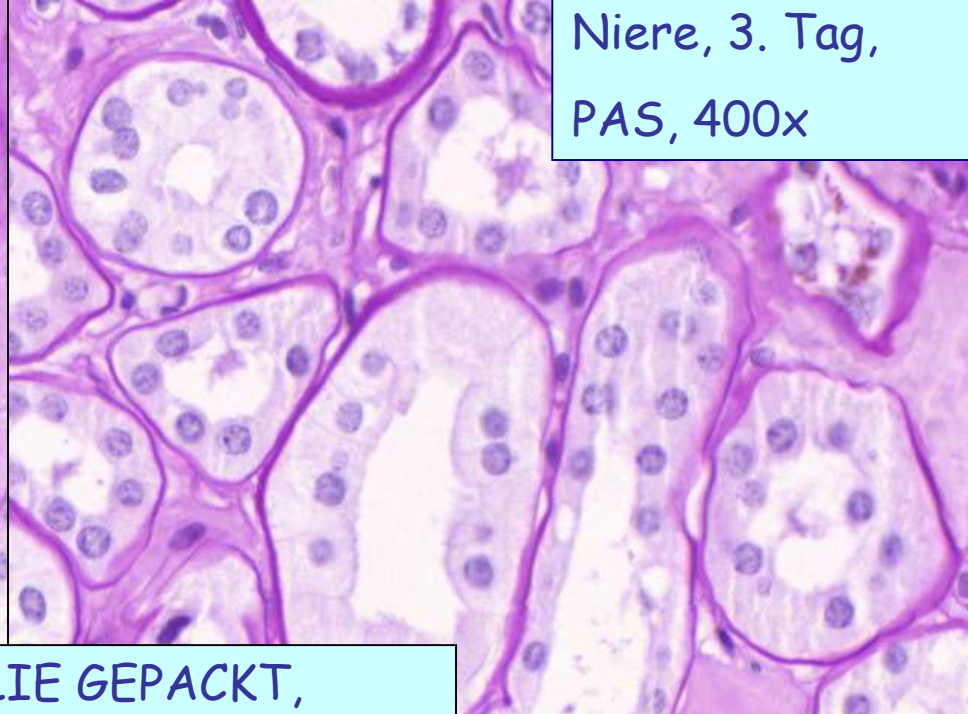
Niere, 10. Tag,
HE, 400x



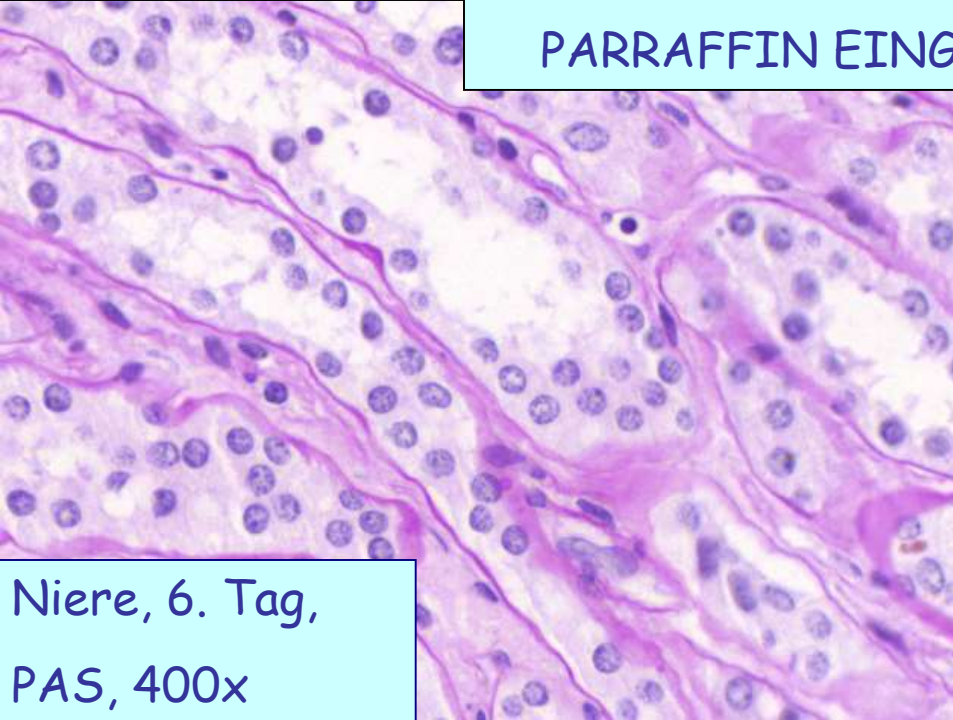
Niere, 0. Tag,
PAS, 400x



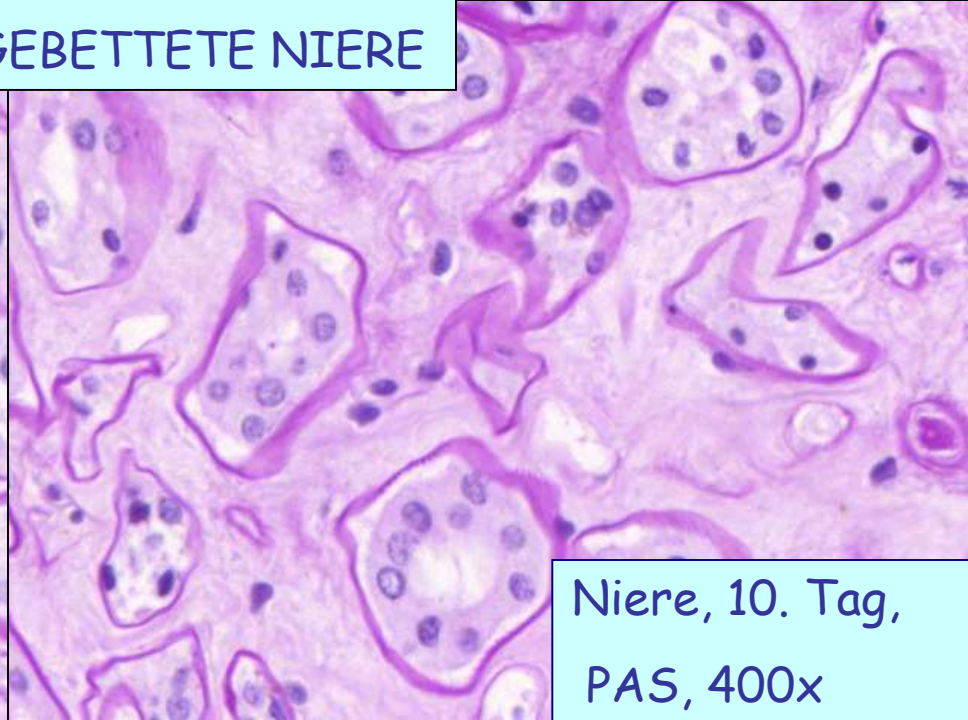
Niere, 3. Tag,
PAS, 400x



VAKUUM FOLIE GEPACKT,
PARRAFFIN EINGEBETTETE NIERE

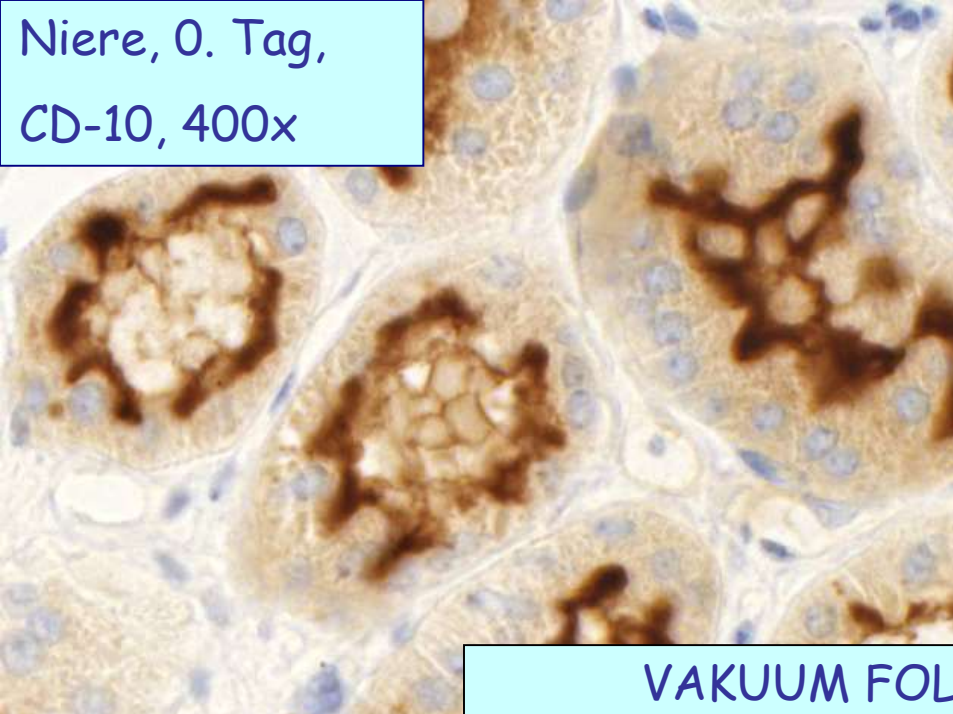


Niere, 6. Tag,
PAS, 400x

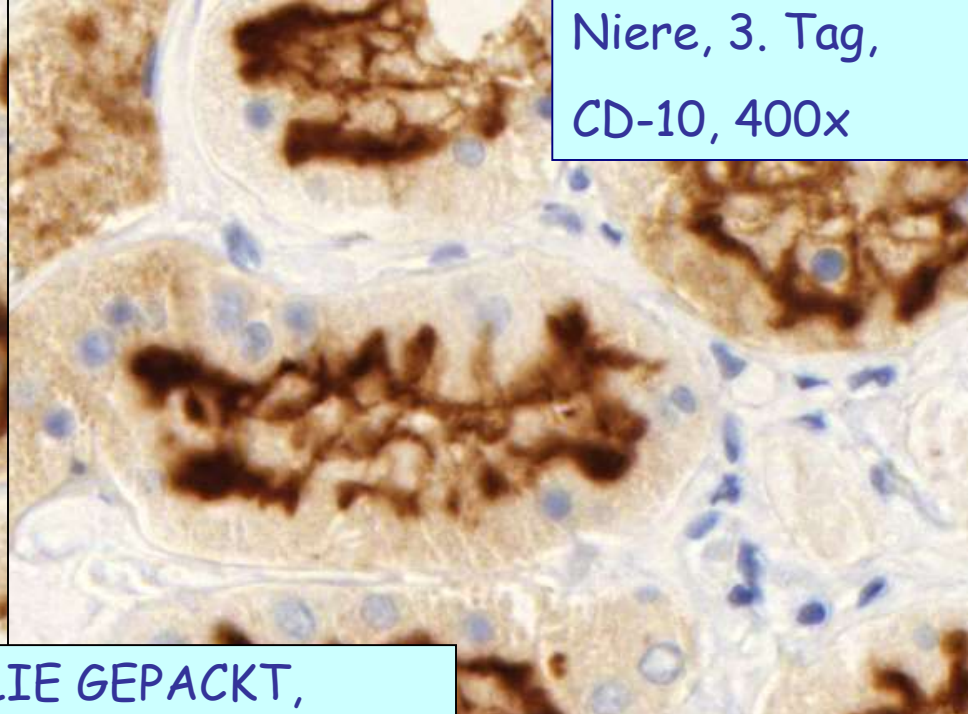


Niere, 10. Tag,
PAS, 400x

Niere, 0. Tag,
CD-10, 400x

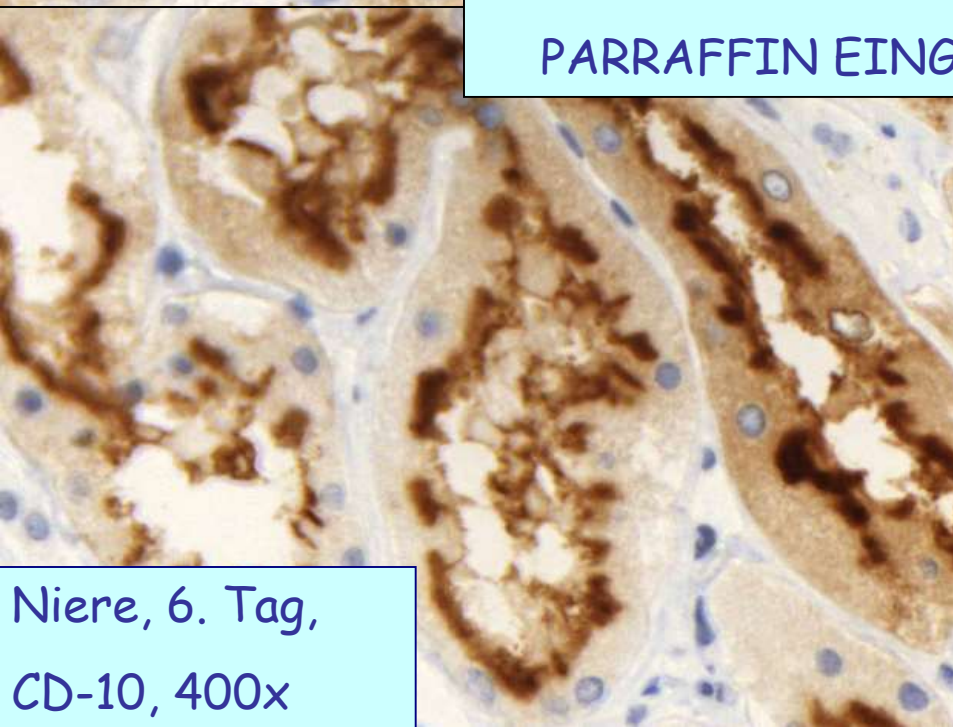


Niere, 3. Tag,
CD-10, 400x

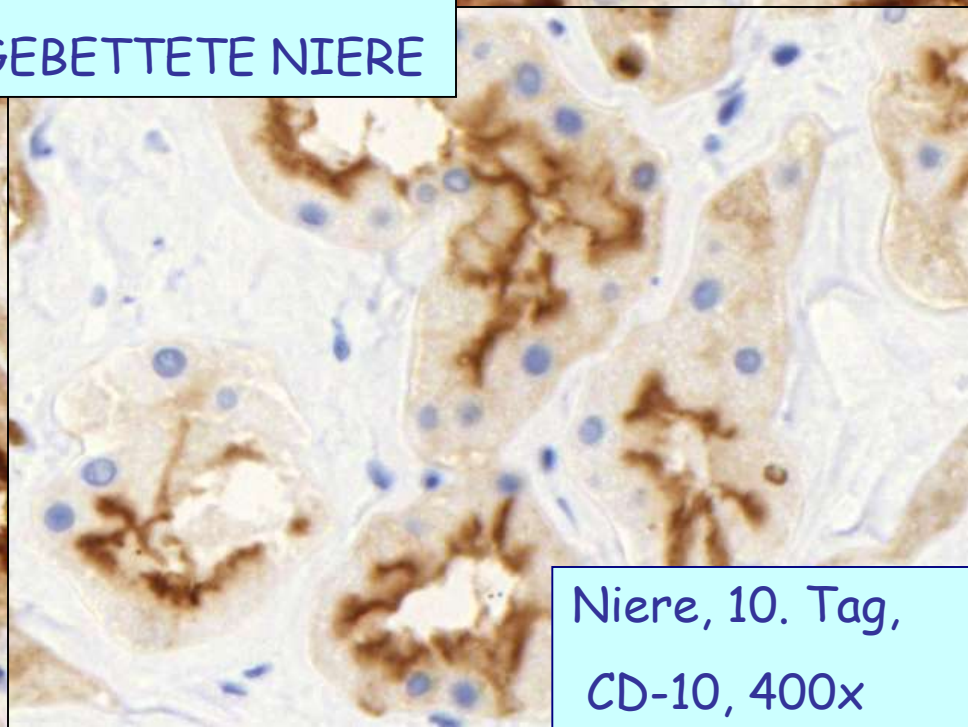


VAKUUM FOLIE GEPACKT,
PARRAFFIN EINGEBETTETE NIERE

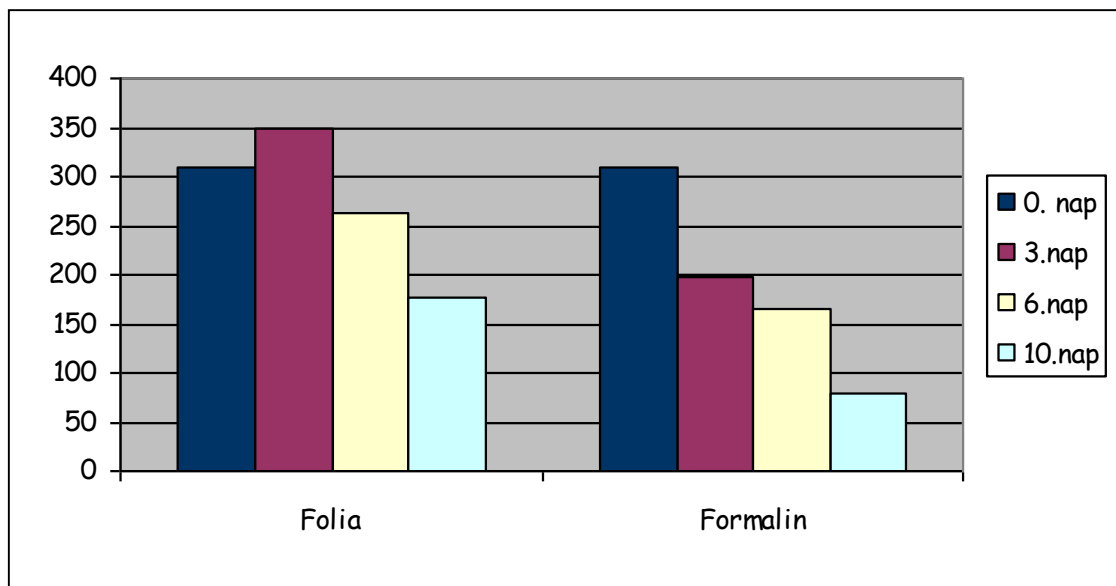
Niere, 6. Tag,
CD-10, 400x



Niere, 10. Tag,
CD-10, 400x

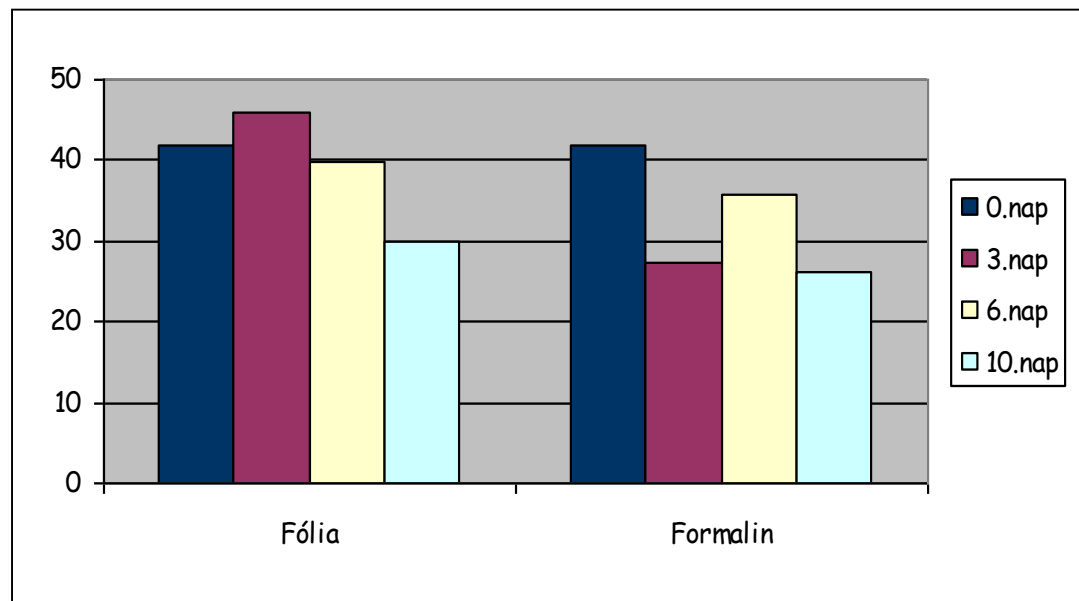


Wirkung der Vakuum Folie einpackung an der Konzentration der isolierten RNS und DNS



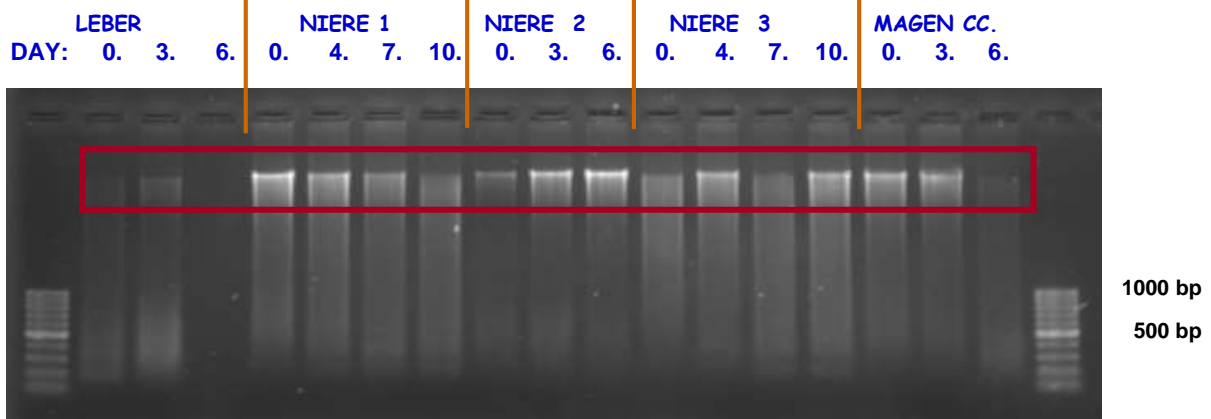
RNS (ng/μl)

DNS (ng/μl)

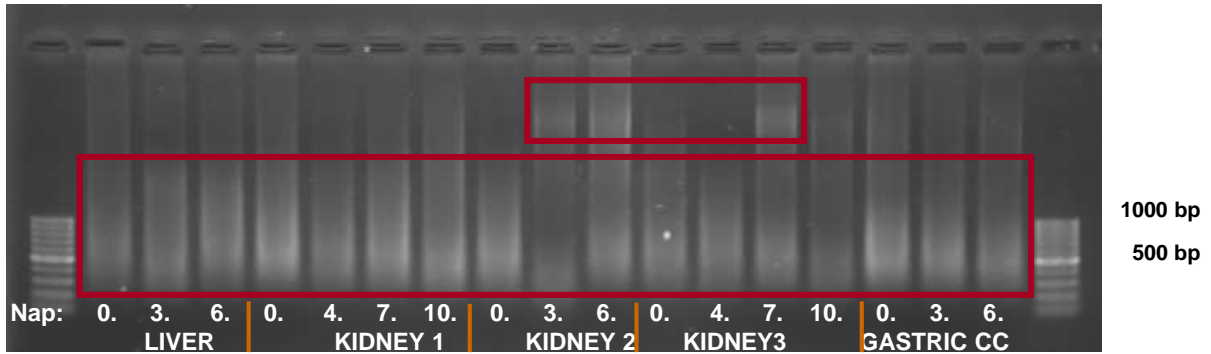


FRAGMENTATION der isolierten DNS von Vakuum Folie Proben

VAKUUM, dann:
-80C°

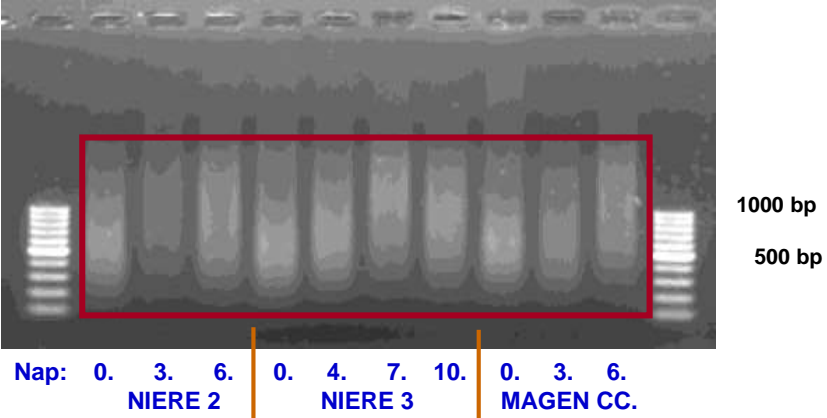


Einbettung



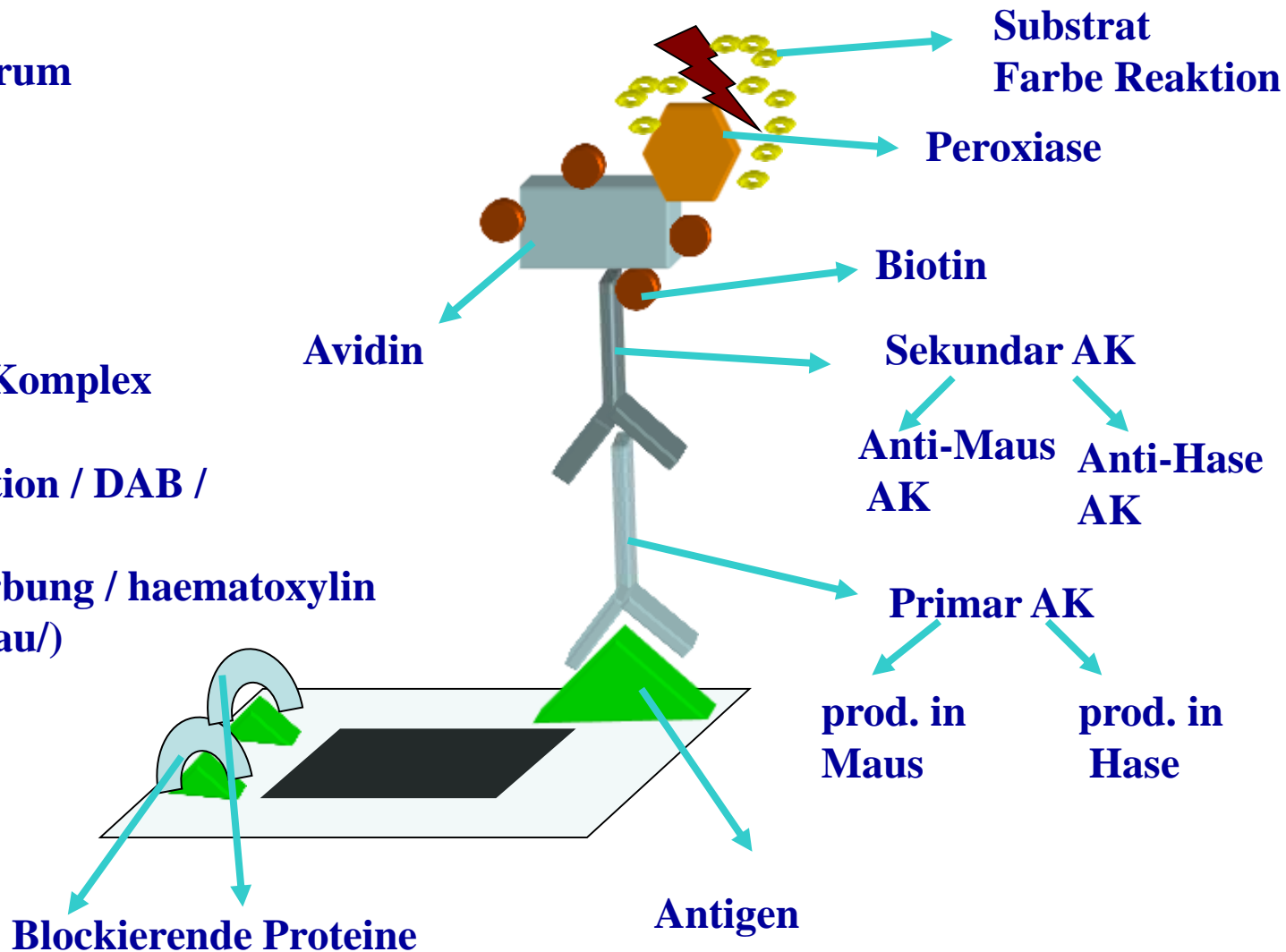
Formalin
Fixierung,
dann
Einbettung

~0,5 µg DNS/Probe, 1.2% Gel



Immunhistochemie

- Deparaffinization
- Antigen Eröffnung / Mikrowelle Behandlung
- Blockierendes Serum
- Primar AK
- Sekundäre AK
- Avidin - Biotin - Komplex
- Peroxidase Reaktion / DAB /
- Hintergrund Färbung / haematoxylin (Nuklei sind blau/)





The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984

Niels K. Jerne, Georges J.F. Köhler, César Milstein

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984



Niels K. Jerne



Georges J.F. Köhler



César Milstein

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984 was awarded jointly to Niels K. Jerne, Georges J.F. Köhler and César Milstein *"for theories concerning the specificity in development and control of the immune system and the discovery of the principle for production of monoclonal antibodies"*.

50,297 80 jähriger Mann

Anamnese:

Strumektomie, Diabetes Mellitus Typ II.

Parkinson Krkht., Katarakt (opus)

Stroke

Gehirnatrophie, Demenz

Ösophagusgeschwür

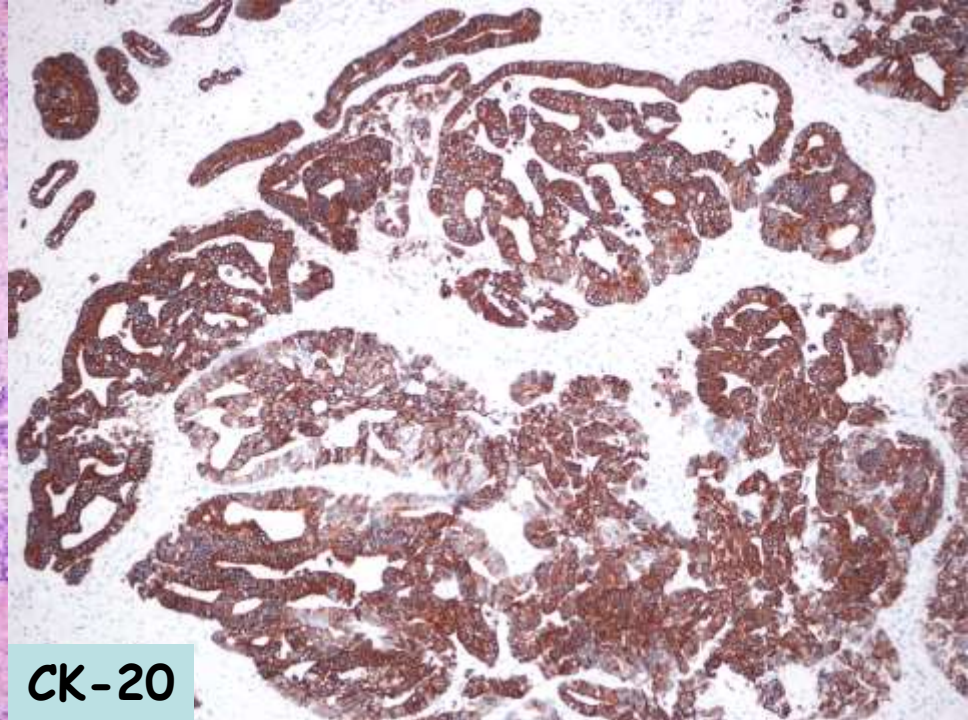
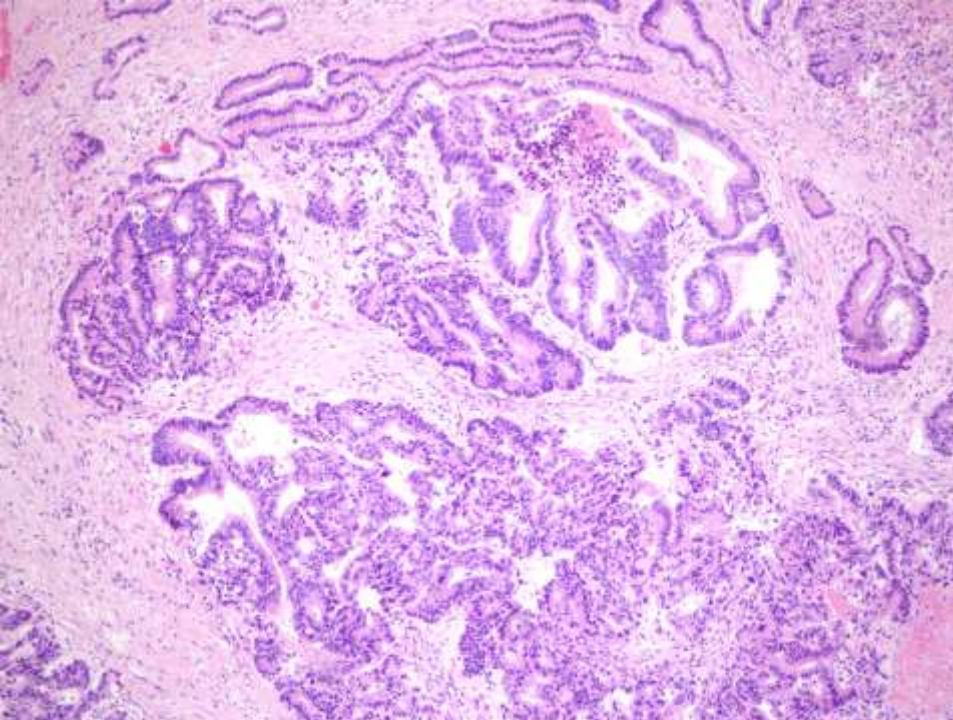
Hospitalization wegen Bronchitis

Stazionierung: Hypoglikämie, Exsiccation

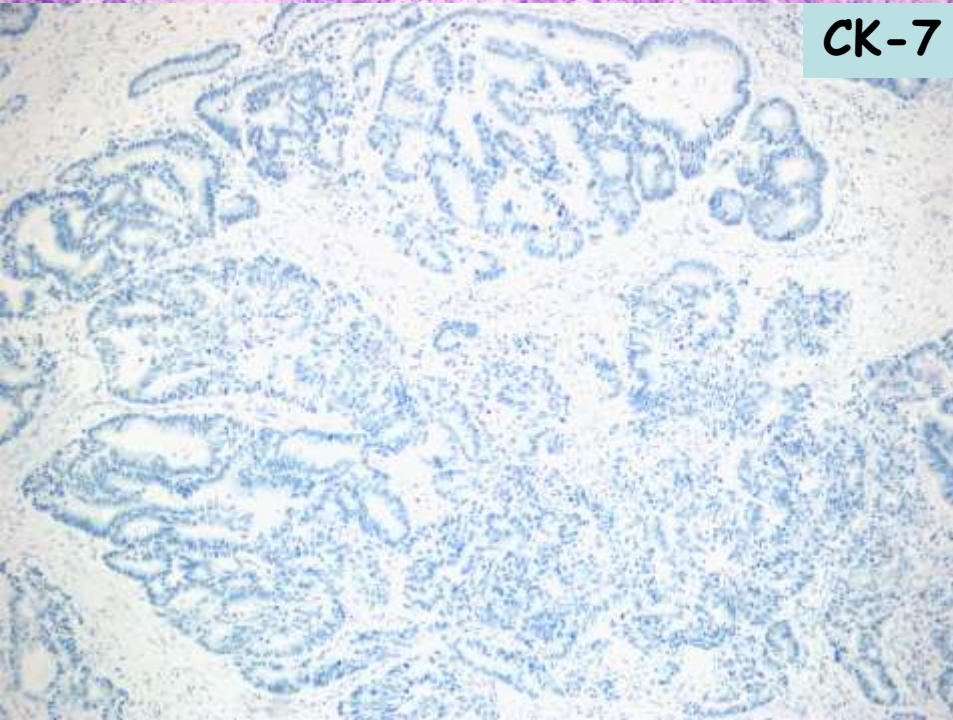
Gastroskopie: Histologie: **Magenkarzinom**

US: multiplexe **Lebermetastasen** – Asp. Zytologie, FNAB : Metastase von kolorektalem Karzinom ??? Primär Tumor ???

Gravis Anämie - Transfusionen - Tod unter tumoröser Kachexie

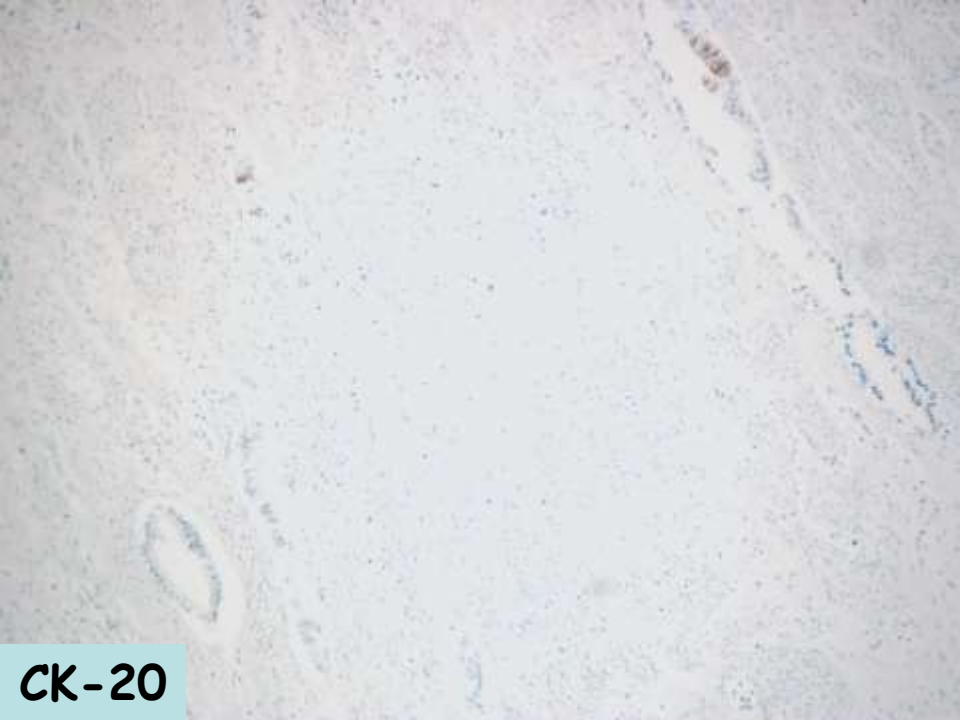
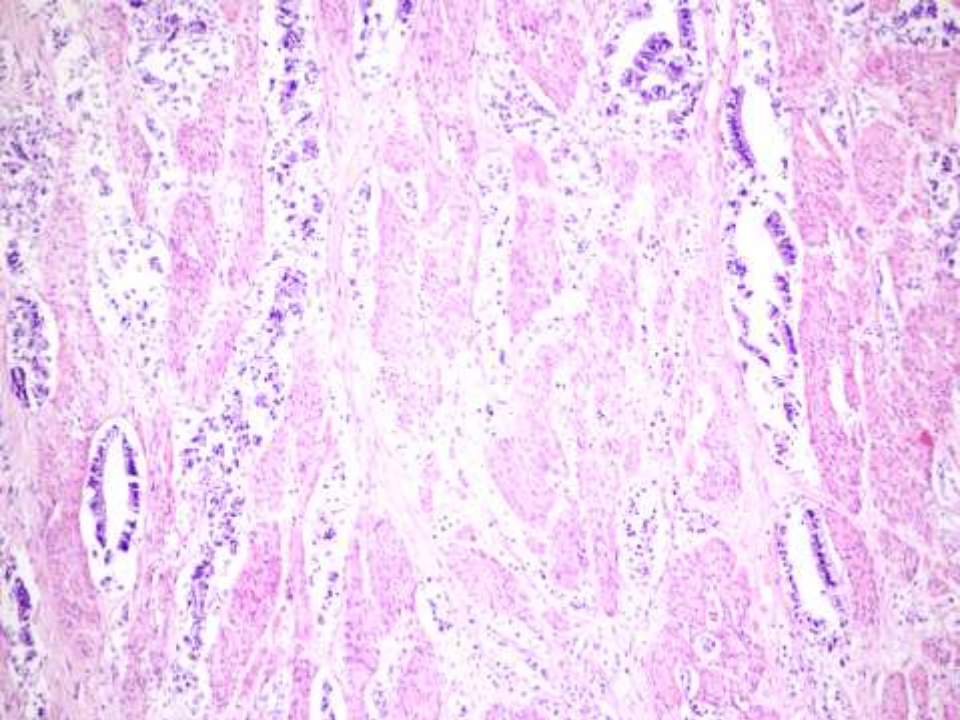


CK-20

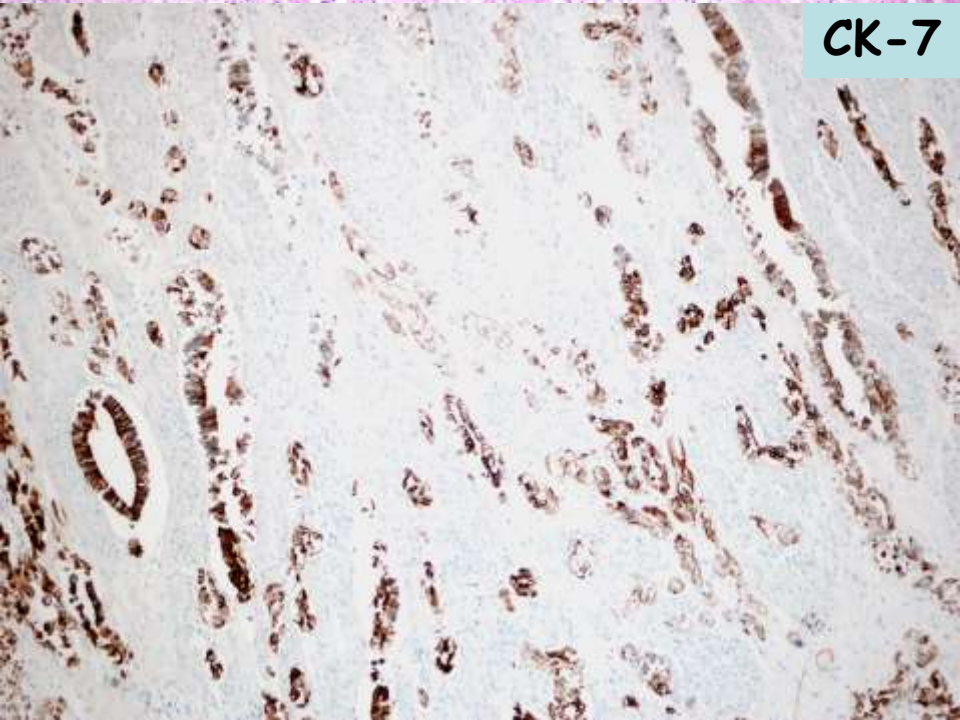


CK-7

DARM - Sigmakarzinom

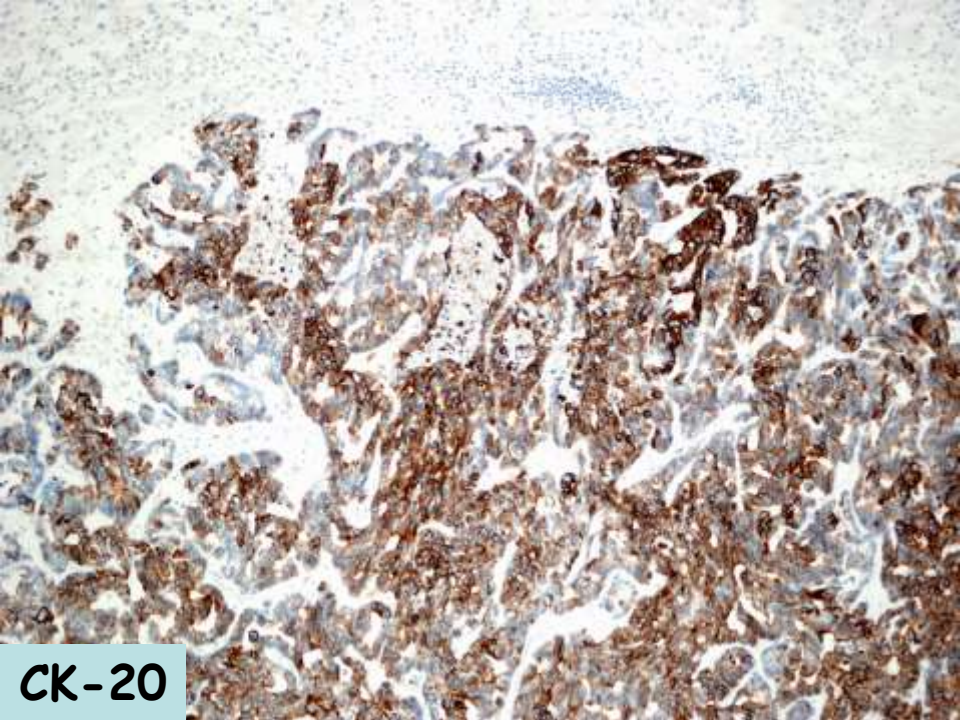
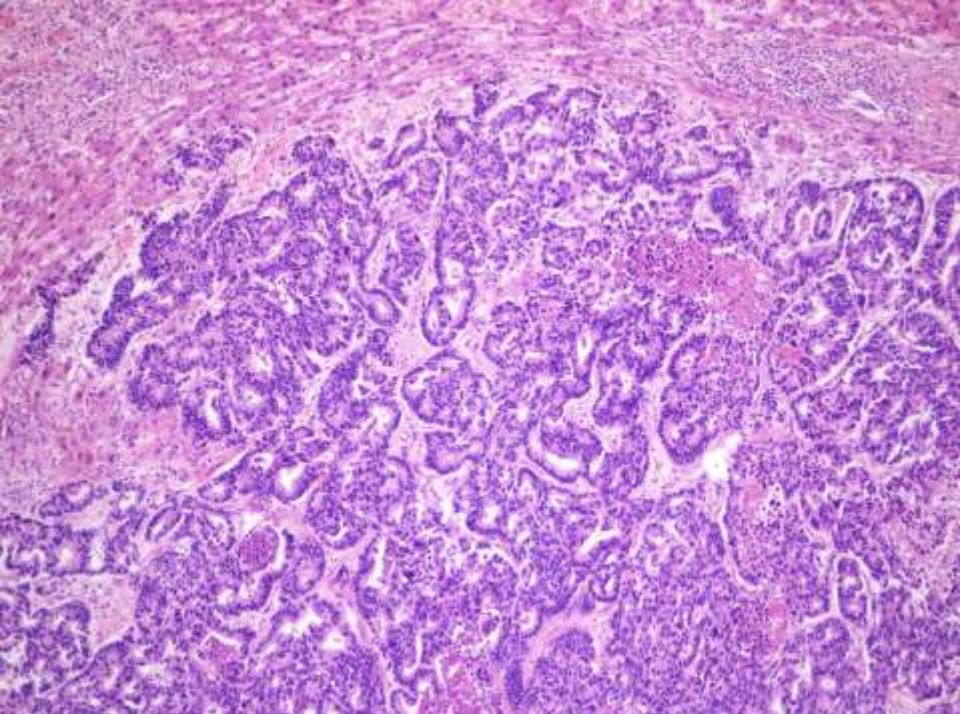


CK-20

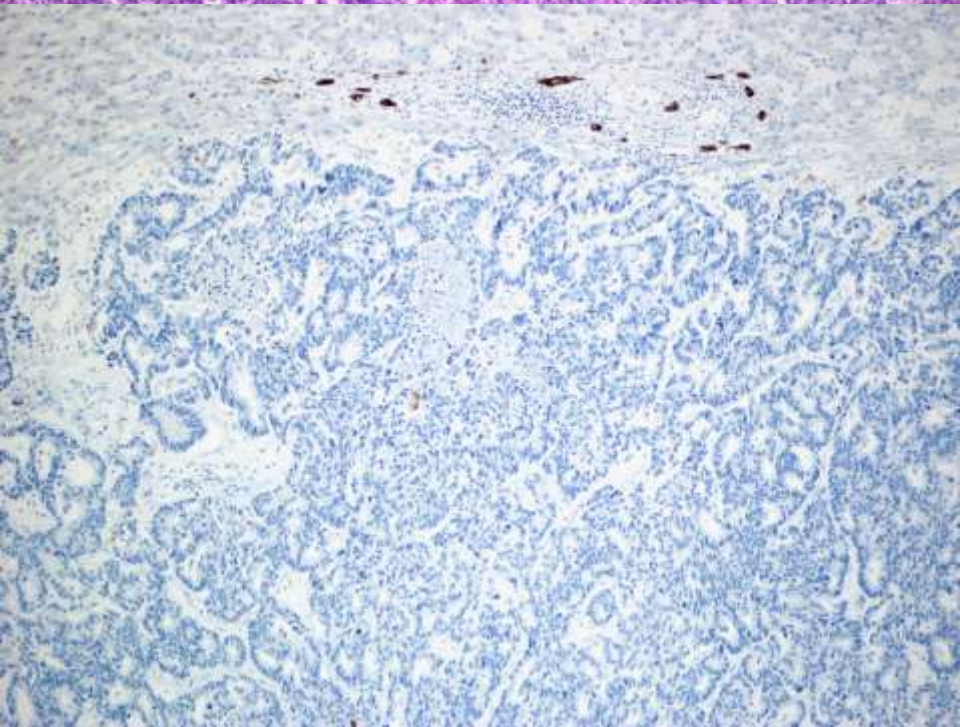


CK-7

MAGEN - Magenkarzinom



CK-20



Leber - Lebermetastase

ALSO, die Lebermetastase ist von dem Darmtumor gegeben !

MOLEKULARE PATHOLOGIE

- **Tumor Diagnostik**
- **Diagnostik der Infektionskrankheiten**
- **Diagnostik der genetischen Krankheiten**

PATHOLOGIE – Lungenkrebs

**Kleinzellig
(SCLC)**

?

**Nicht-Kleinzellig
(NSCLC)**

Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens.

Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC, Fyfe MN, Kerr KM.

J Thorac Oncol. 2010 Apr;5(4):442-7.

A reevaluation of the clinical significance of histological subtyping of non--small-cell lung carcinoma: diagnostic algorithms in the era of personalized treatments.

Rossi G, Pelosi G, Graziano P, Barbareschi M, Papotti M.

Int J Surg Pathol. 2009 Jun;17(3):206-18. Review.

PATHOLOGIASCHÉ DIAGNOSTIK

PRIMER TÜDŐRÁK

NE markerek +

TTF-1 +

p63 -

HMWCKs (CK 5/6) -

CD56 +

SCLC / LCCNEC

Neuro-endokr. markerek -

NSCLC, n.o.s.

EGYÉB

ADC

TTF-1 +

p63 -

CK7 +

HMWCKs -

rosszul diff. carcinoma
átmeneti fenotípus

TTF-1 -

P63 -

SQC

TTF-1 -

p63 +

CK7 -/+

CK 5/6 +

HMWCKs +

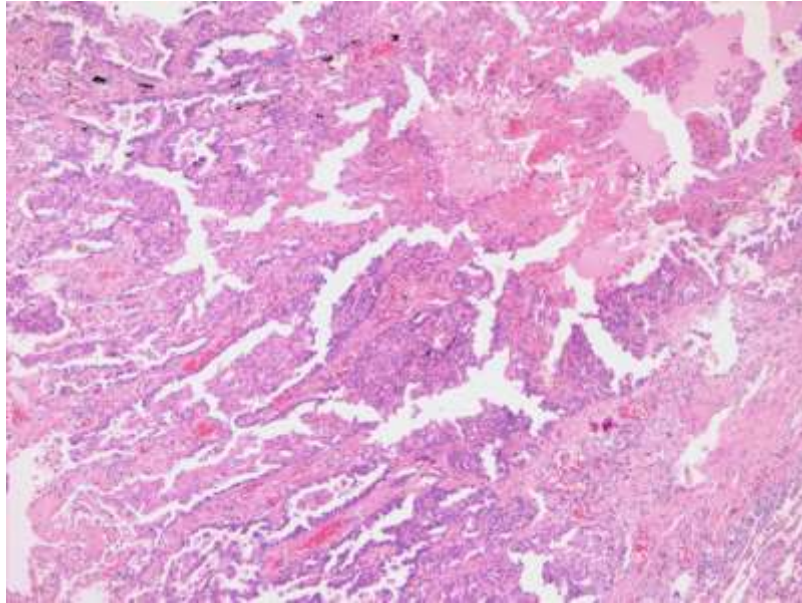
S100A7 +

A reevaluation of clinical significance of histological subtyping of non-small cell lung carcinoma: diagnostic algorithms in the era of personalized treatments.

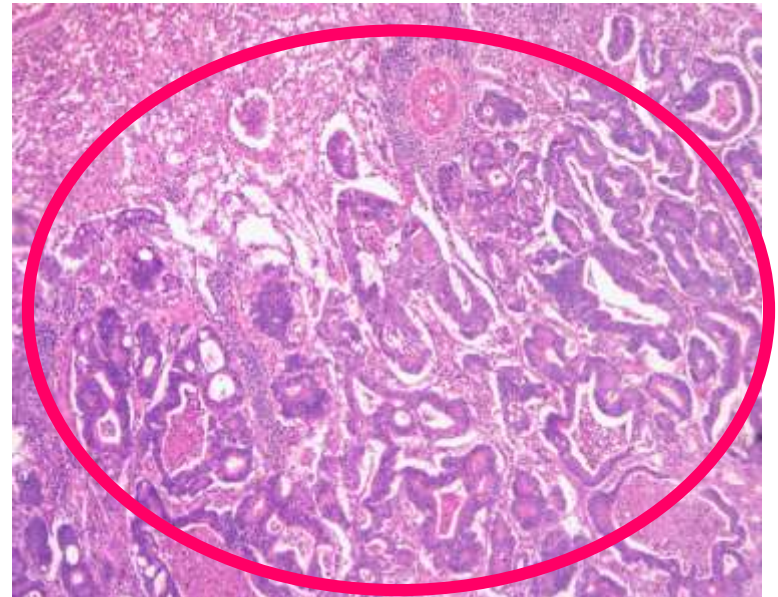
Rossi G, Pelosi G, Graziano P, Barbareschi M, Papotti M.

Int J Surg Pathol. 2009 Jun;17(3):206-18. Review

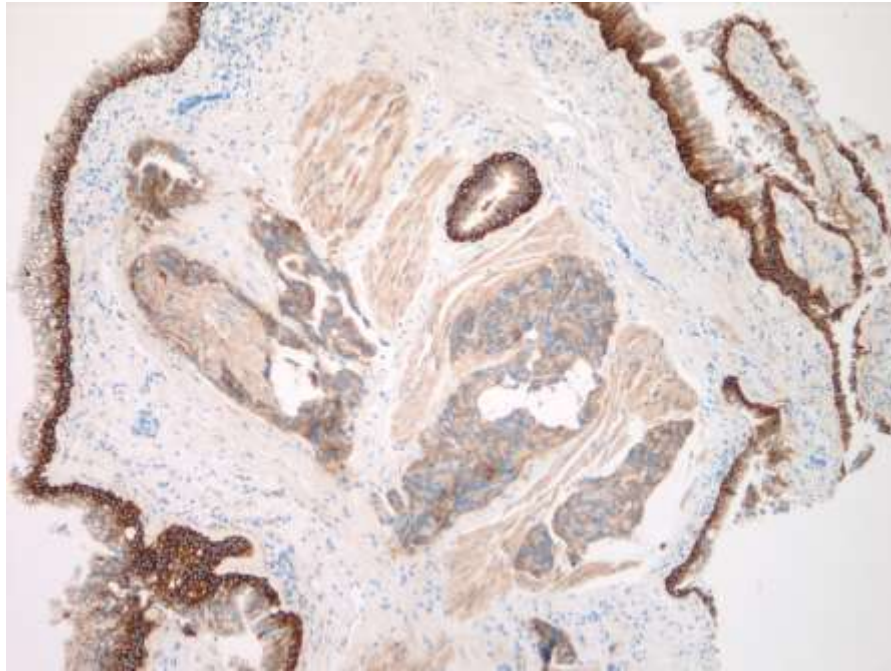
Rezekat



Makrodissektion.....

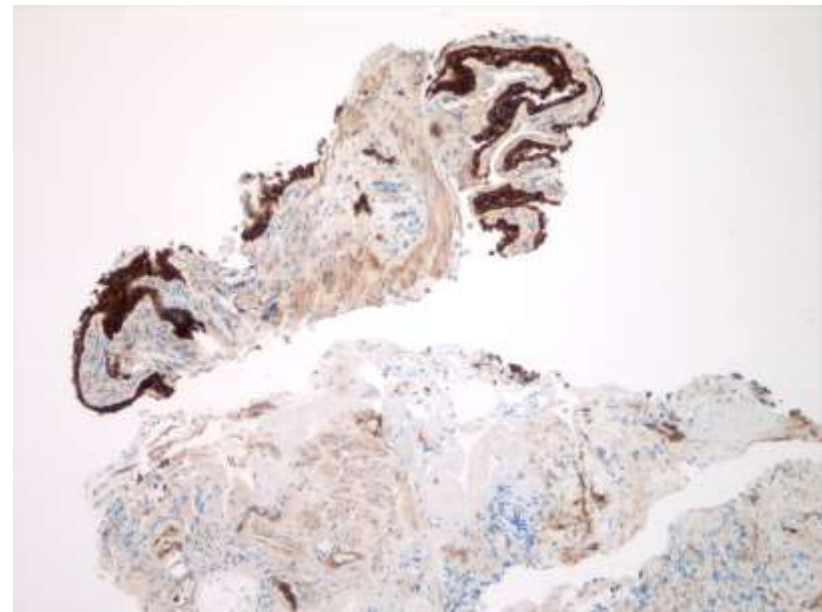


Transbronchiales Biopstat

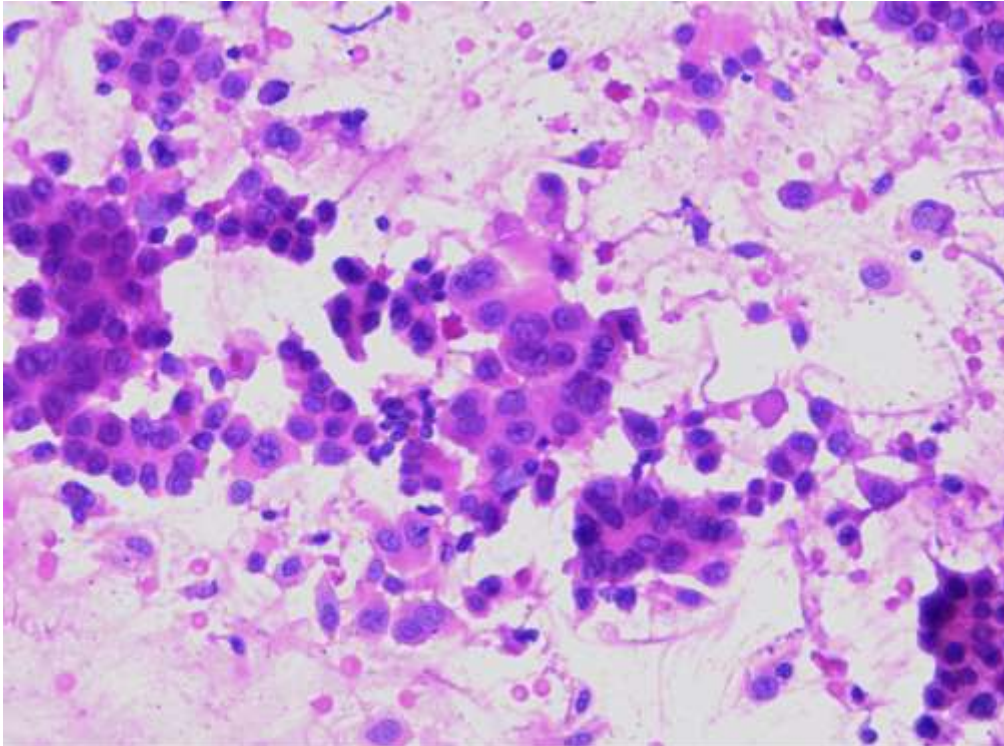


T/N <1:2

T/N <1:8

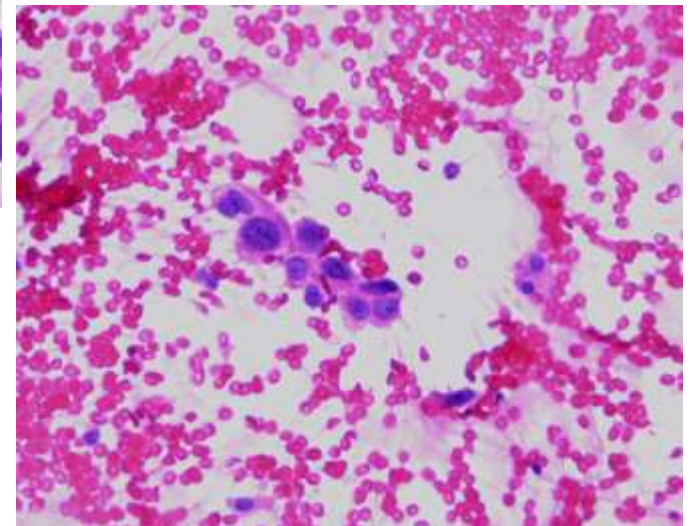


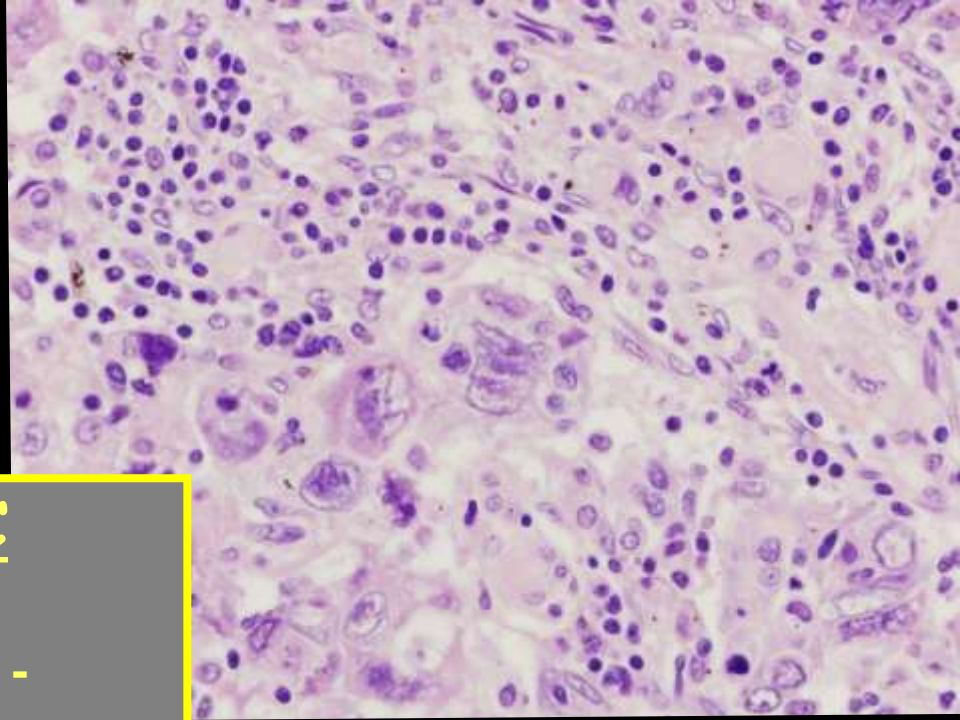
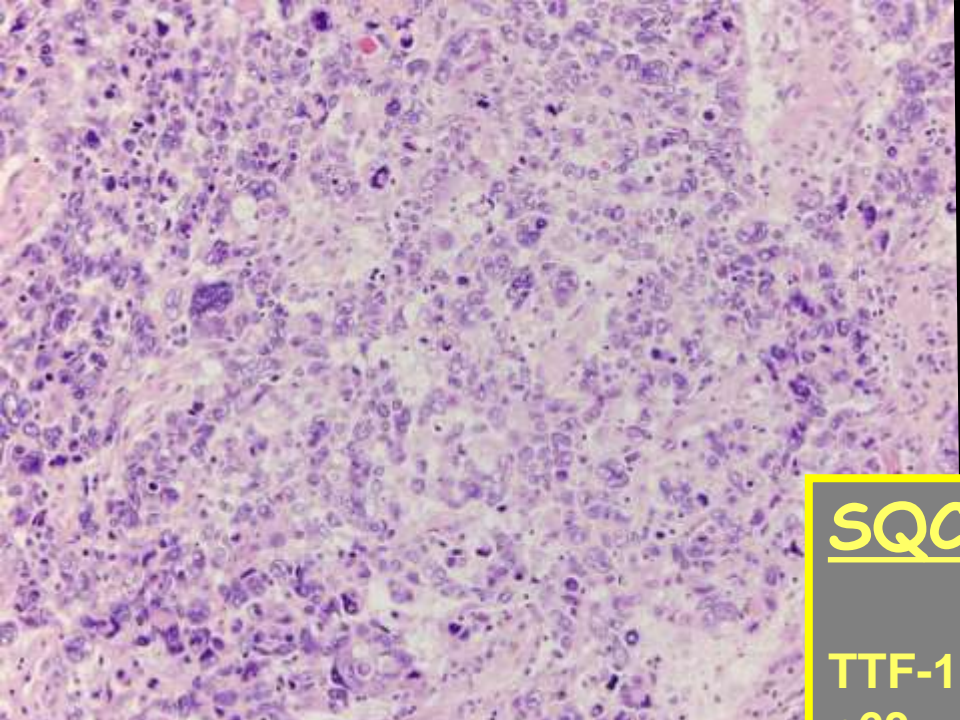
Bronchus Bürstenzytologie



T/N > 10/1 (90%)

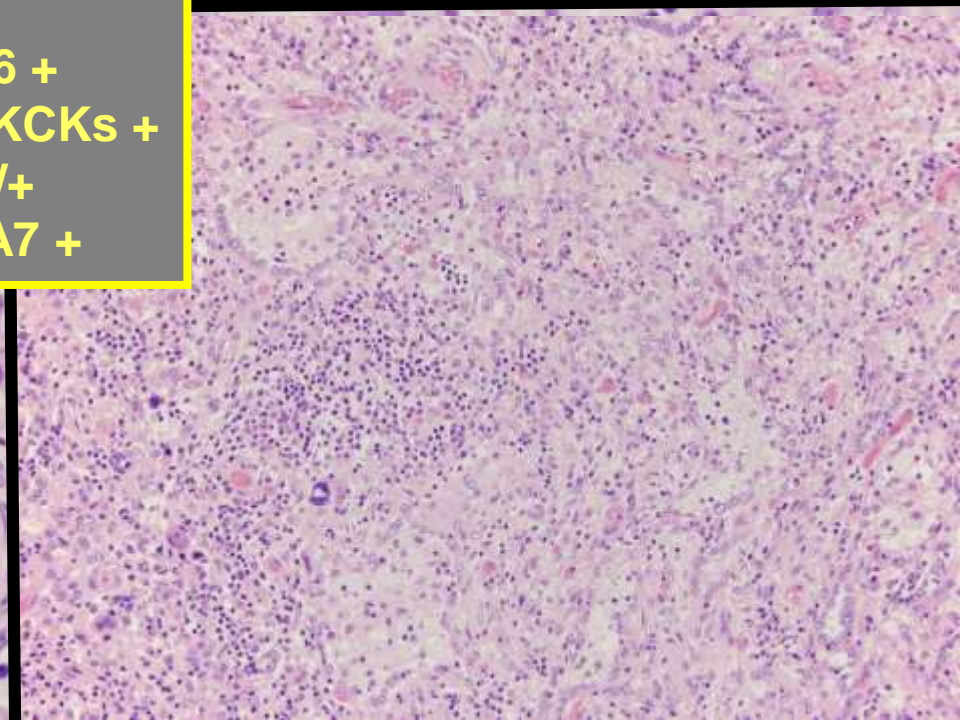
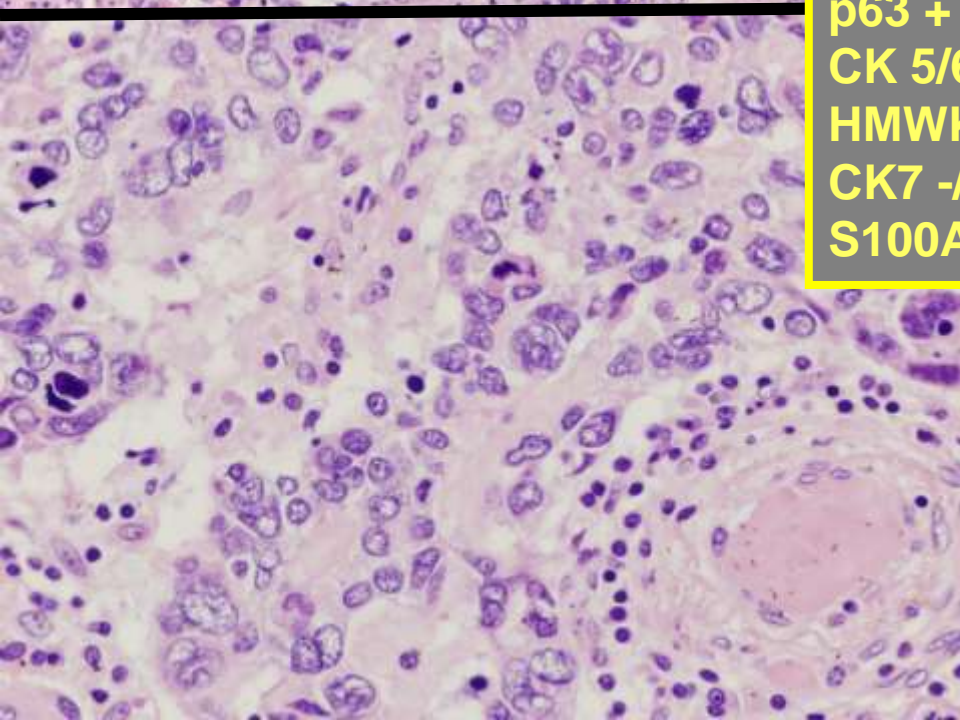
T/N > 1/10 (10%)



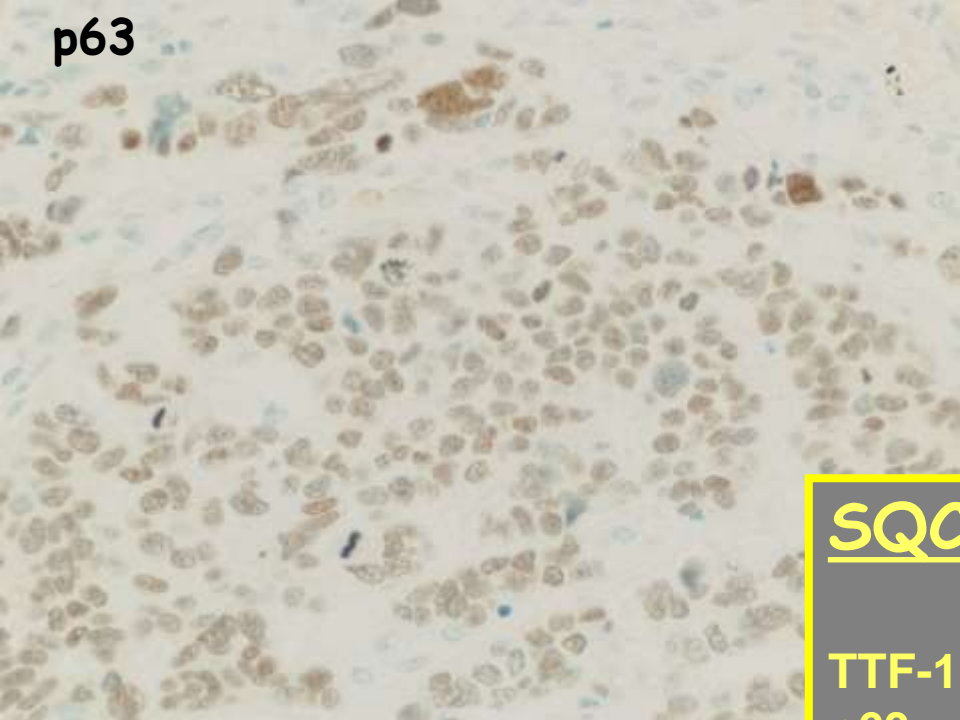


SQC

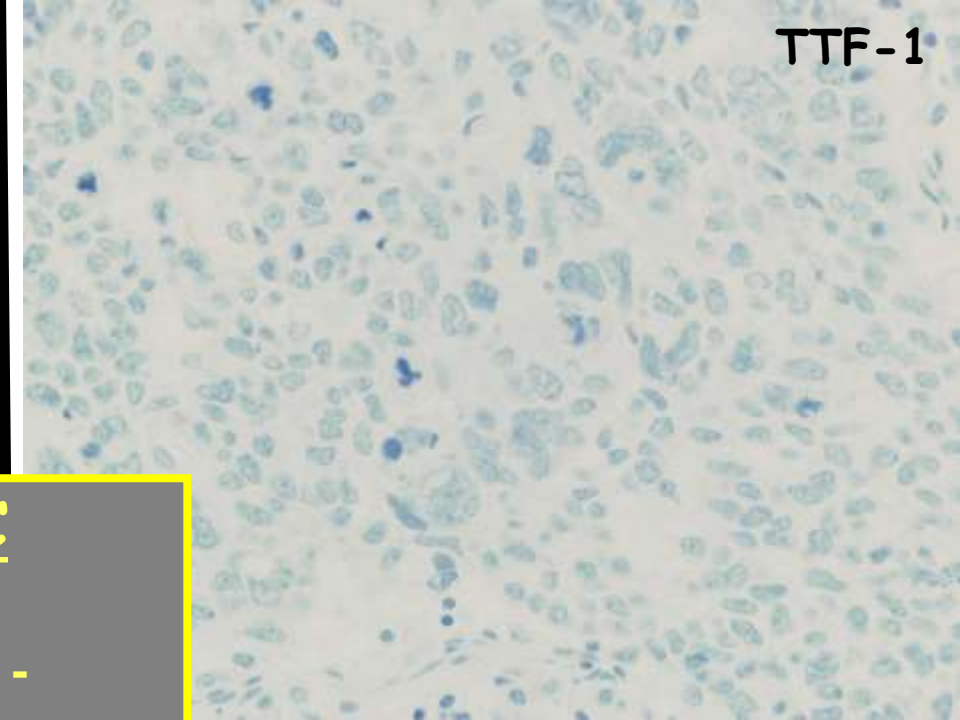
TTF-1 -
p63 +
CK 5/6 +
HMWKCKs +
CK7 -/+
S100A7 +



p63



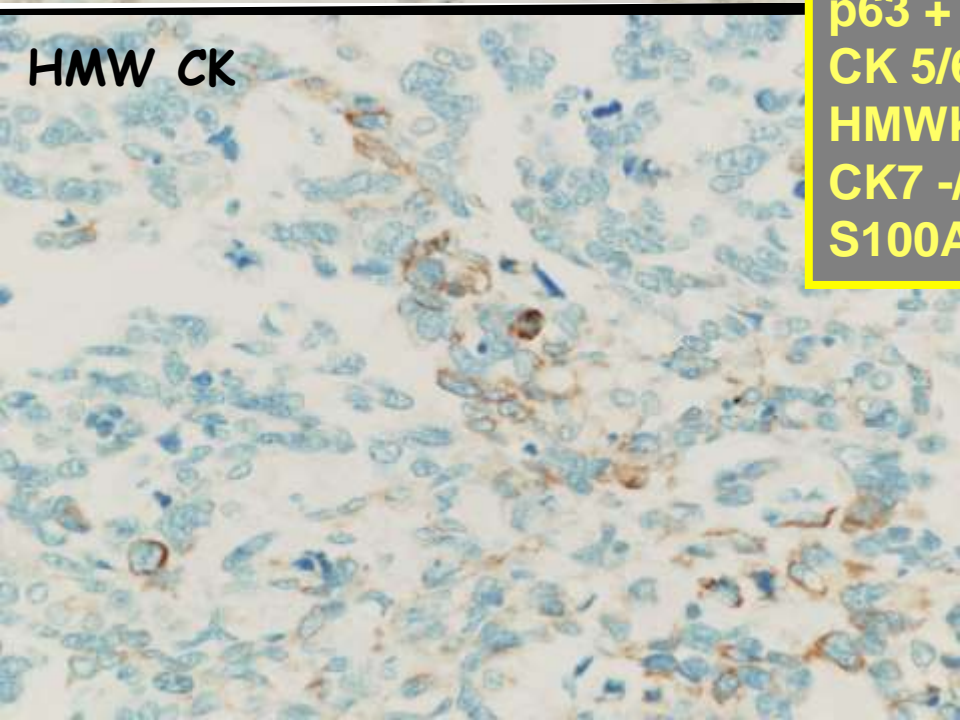
TTF-1



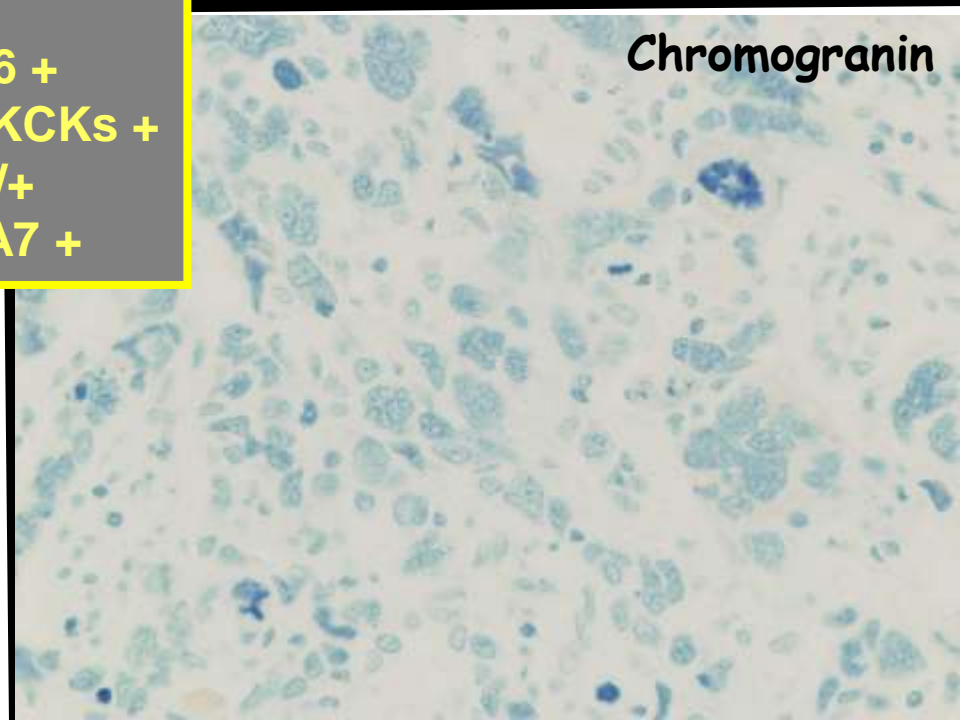
SQC

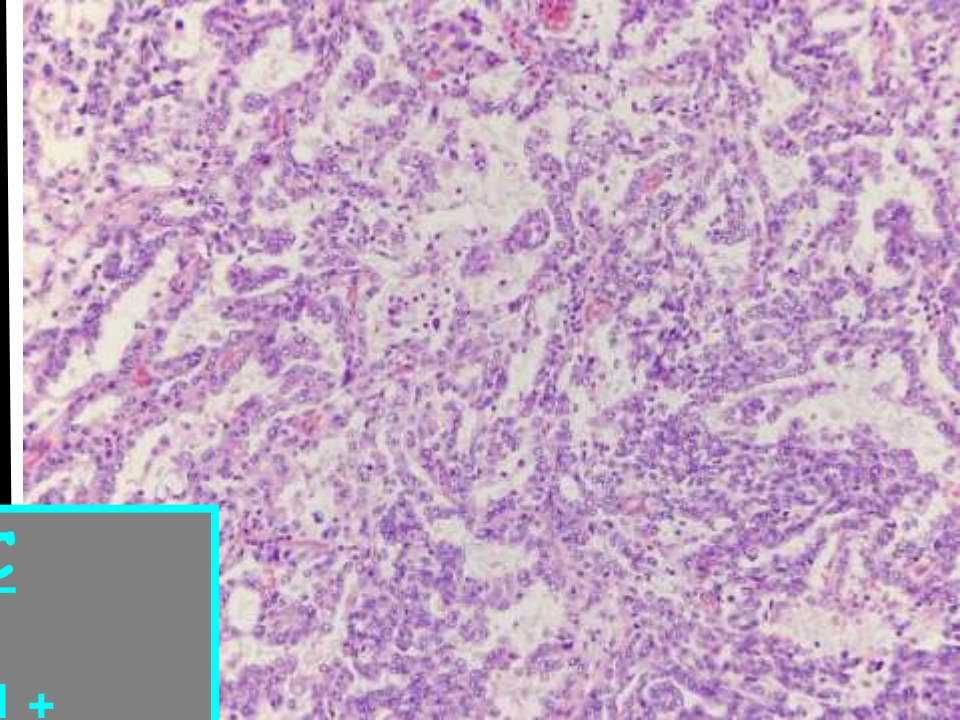
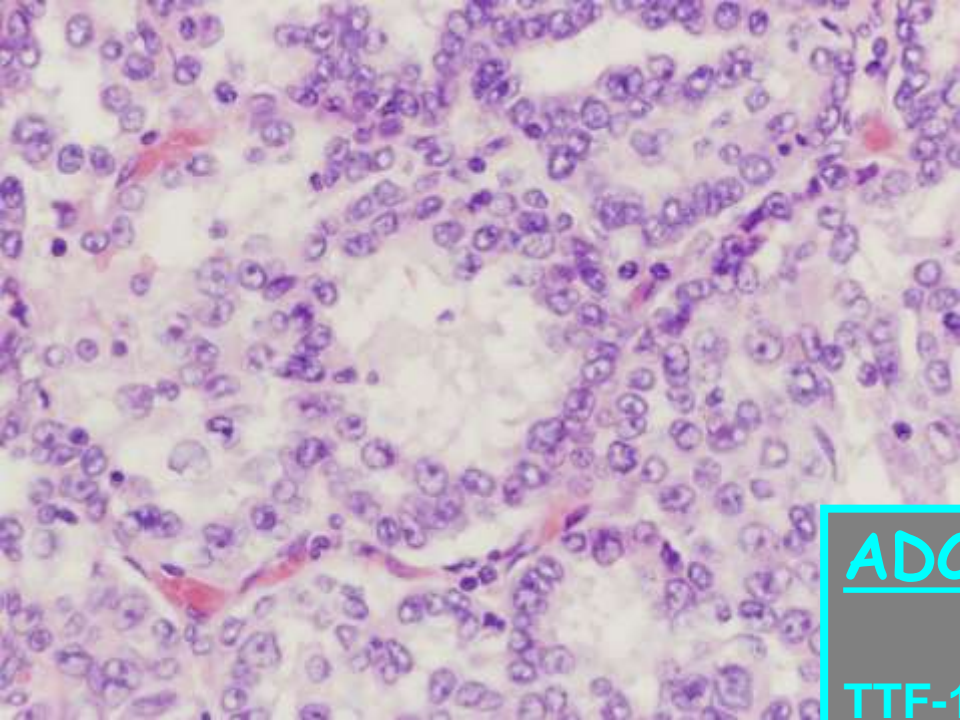
TTF-1 -
p63 +
CK 5/6 +
HMWKCKs +
CK7 -/+
S100A7 +

HMW CK



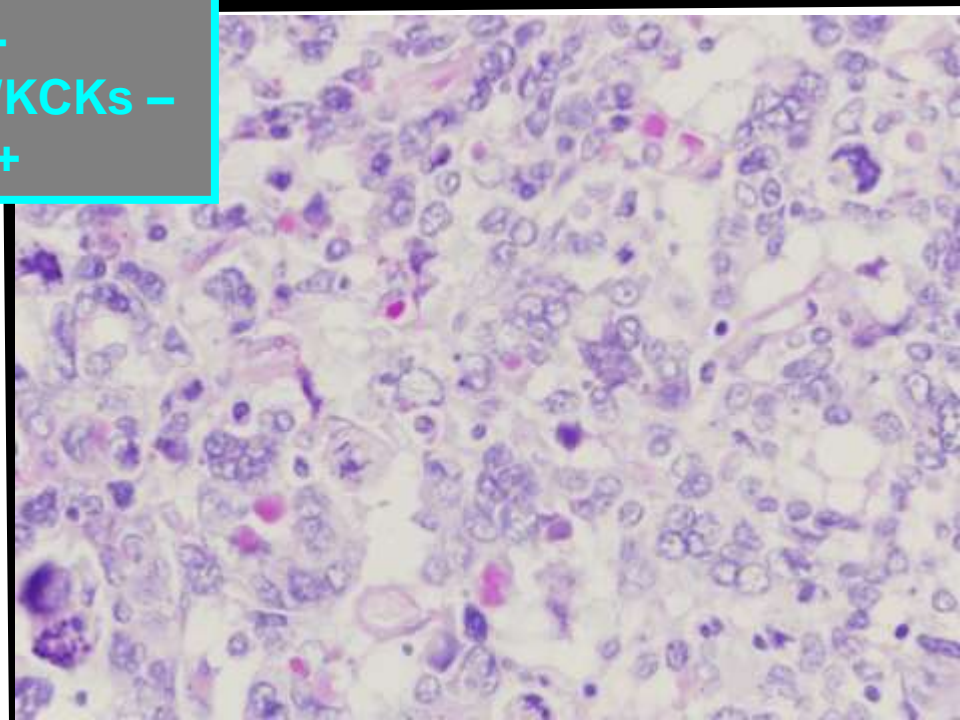
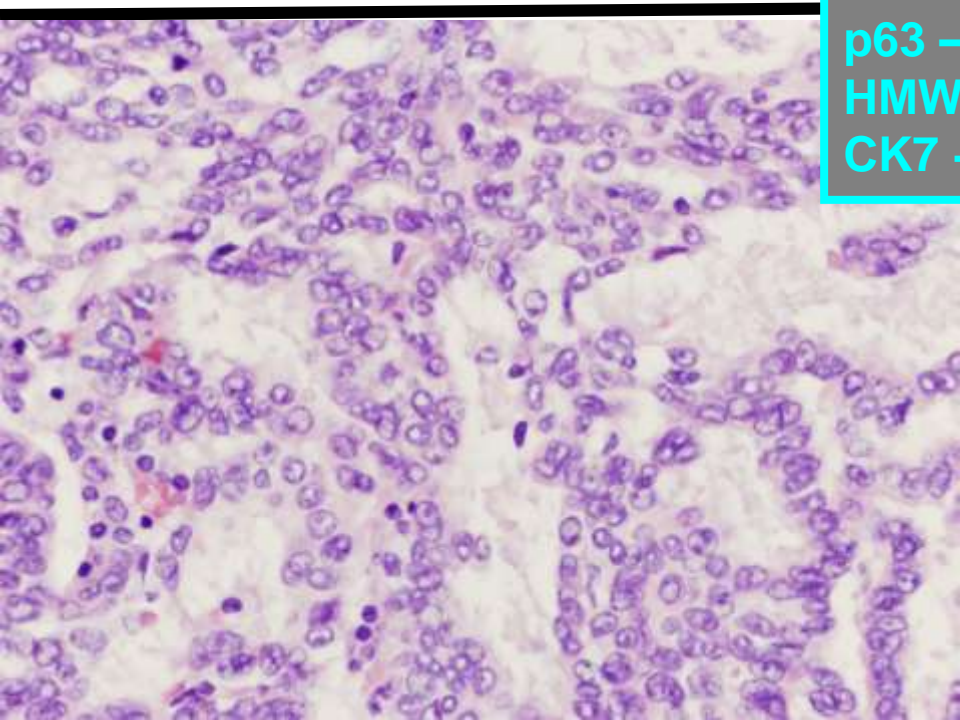
Chromogranin

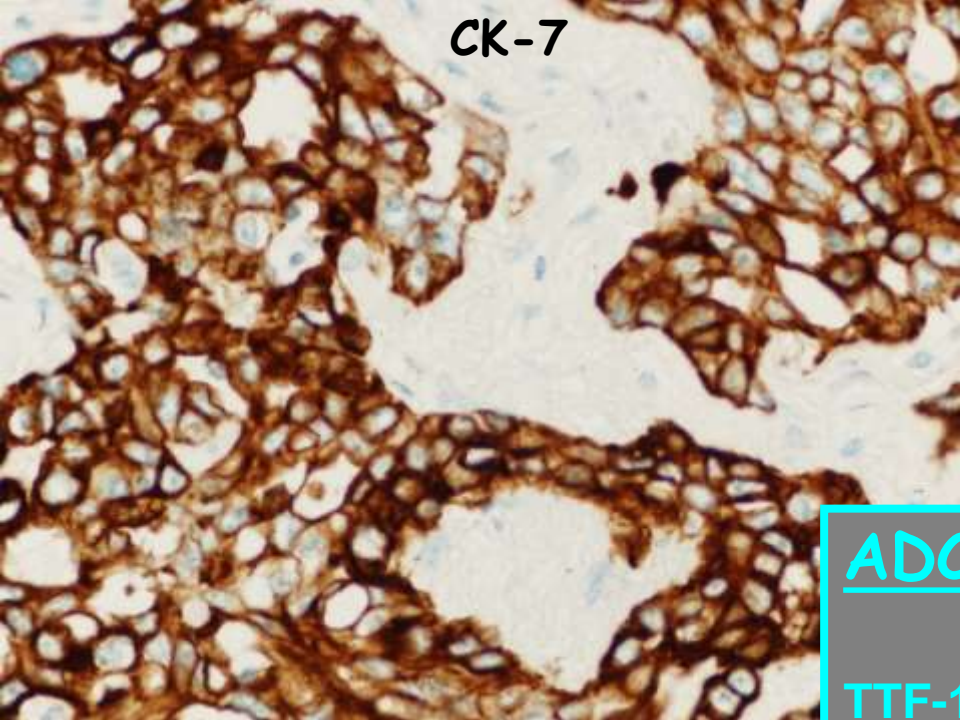




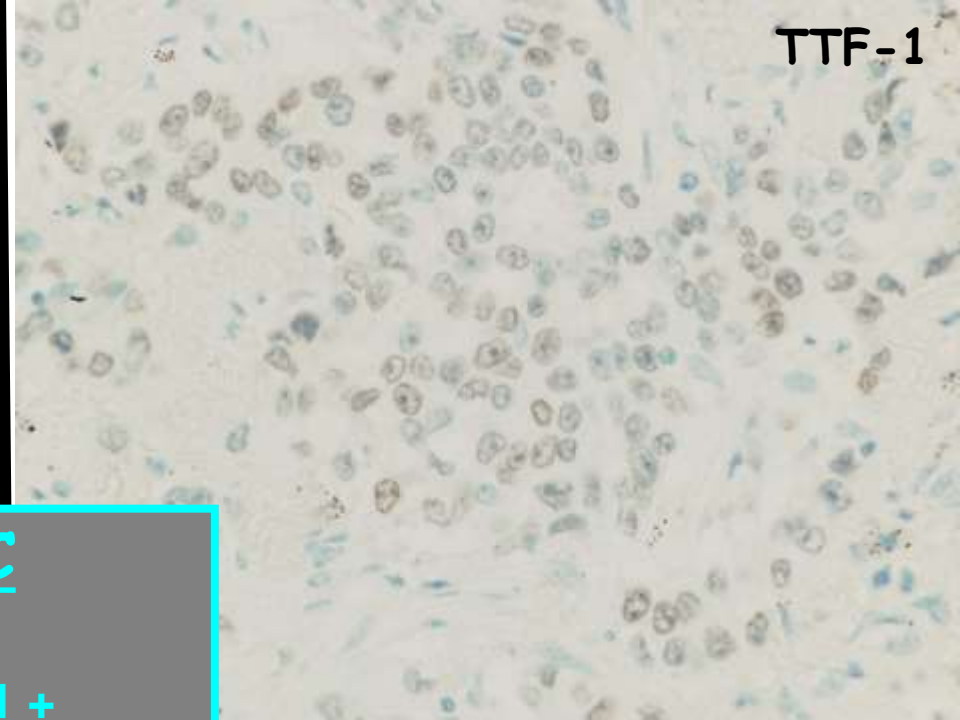
ADC

TTF-1 +
p63 -
HMWKCKs -
CK7 +

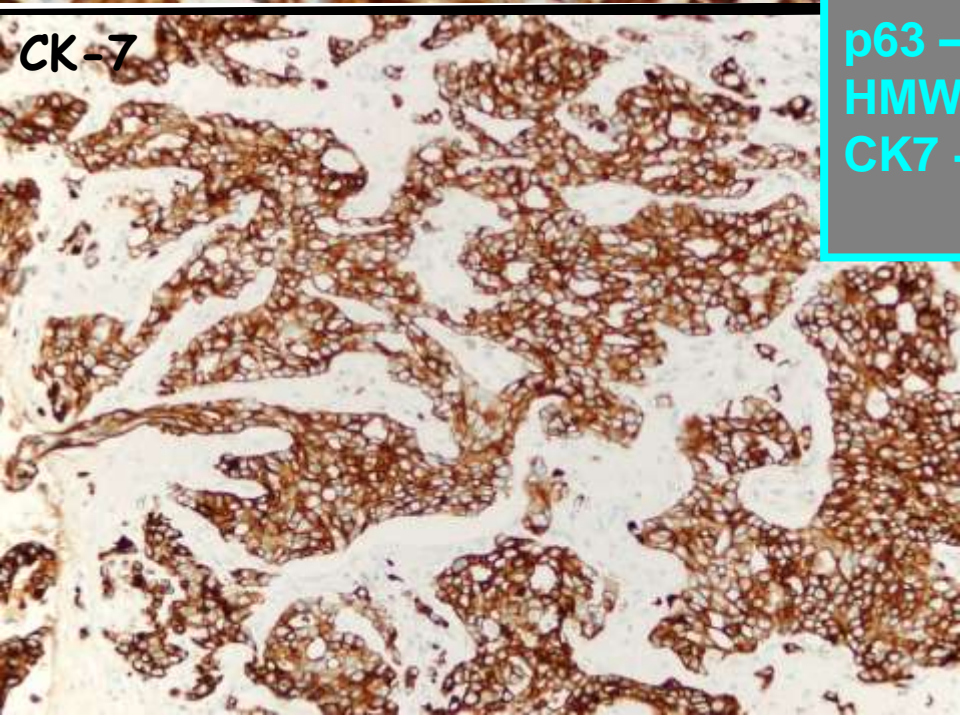




CK-7

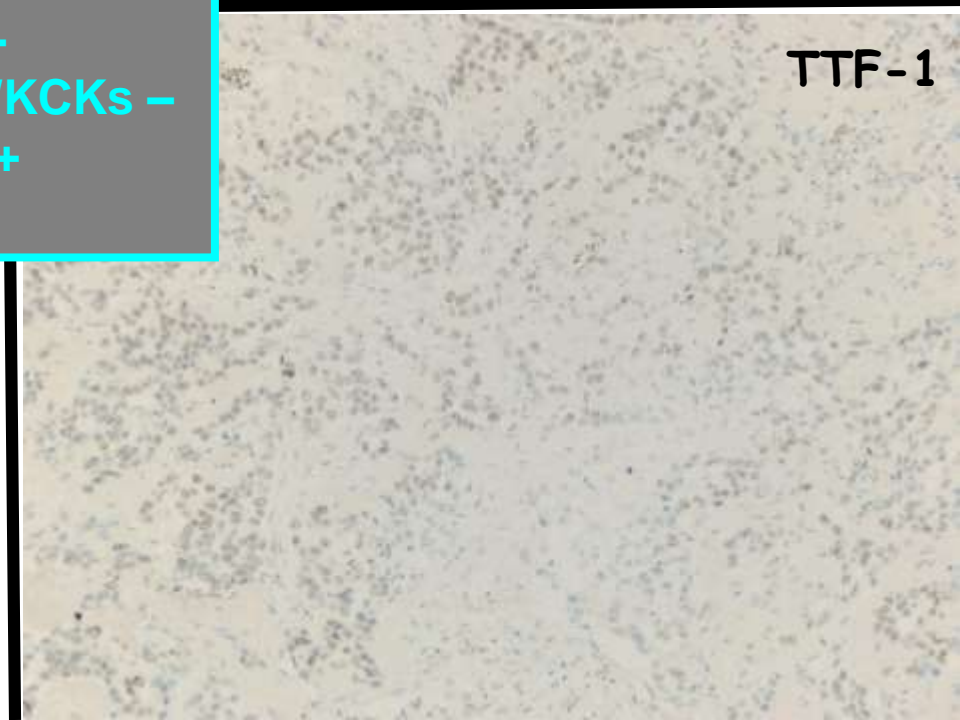


TTF-1



CK-7

ADC
TTF-1 +
p63 -
HMWKCKs -
CK7 +



TTF-1

Neuroblastom - n-myc

n-myc Aktivation: charakteristisch für neuroektodermale Tumoren

N-myc co-amplifizierte Genen: DDX1 (in 400 kb)

NAG (neuroblastoma amplified gene)

Gen “ dosis “: zwei Allels im normalen Fall

pathologische Umstände: bis zu mehrere hunderte Kopien.

oder weniger als diese aber mehr als zwei Kopien des Gen

Duplikation, Polyploidization

(segmental chromosome gain)

n-myc Gen-Amplifikation - Schwab und Mitarbeiters: THE LANCET Oncology, 4:472, 2003

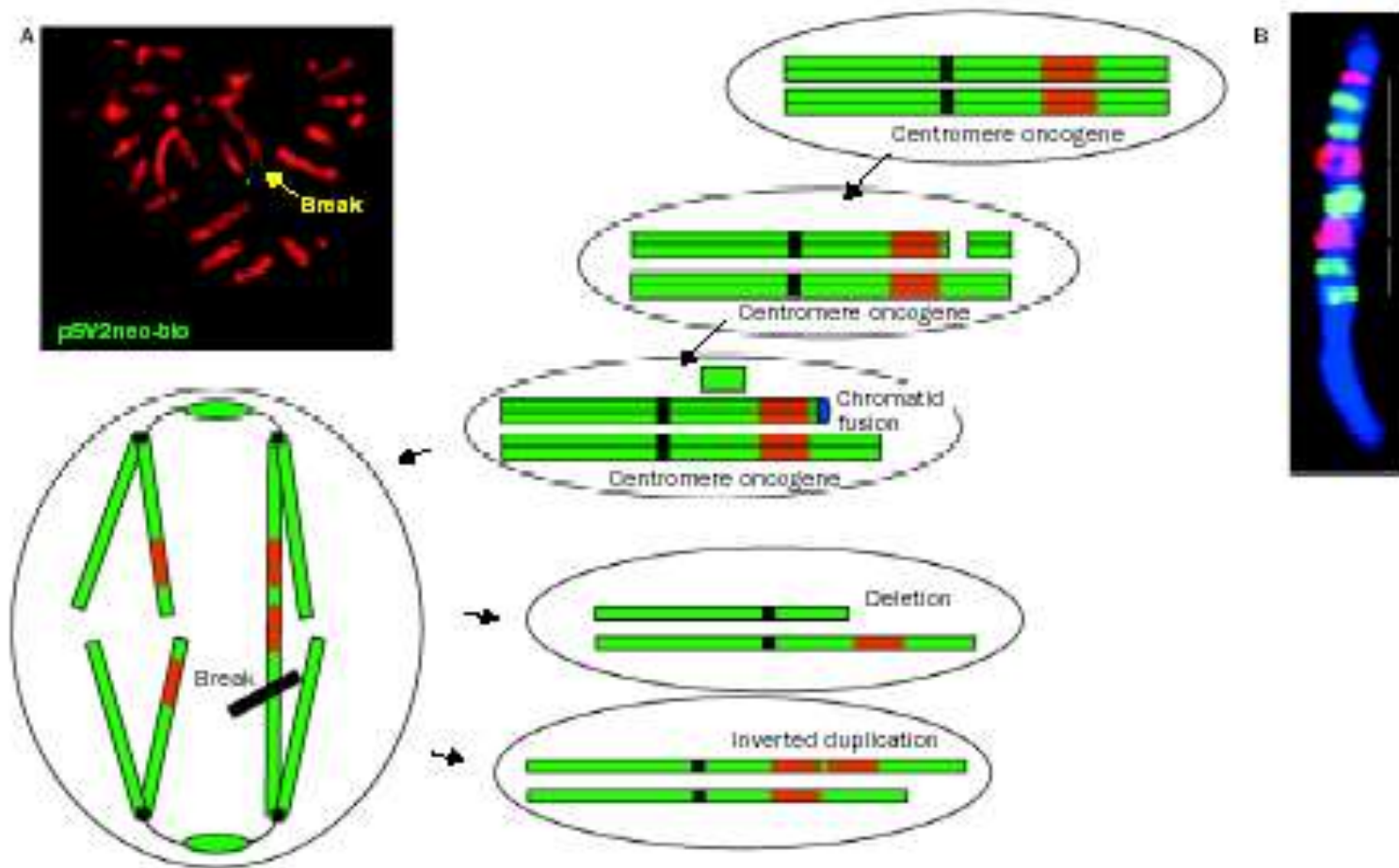


Figure 3. (a) Breakage-fusion-bridge cycles as a general mechanism for gene amplification, but probably not for MYCN-amplification. (b) Cytogenetic evidence for the generation of inverted amplification repeats by breakage-fusion-bridge cycles. Gene copy increase by breakage-fusion-bridge cycles rarely exceeds five to eight copies of rather large inverted DNA regions but amplified MYCN is present in neuroblastomas in up to 300 copies. White bars indicate the dimension of an amplified DNA unit.

Neuroblastom - n-myc Gene-Amplifikation

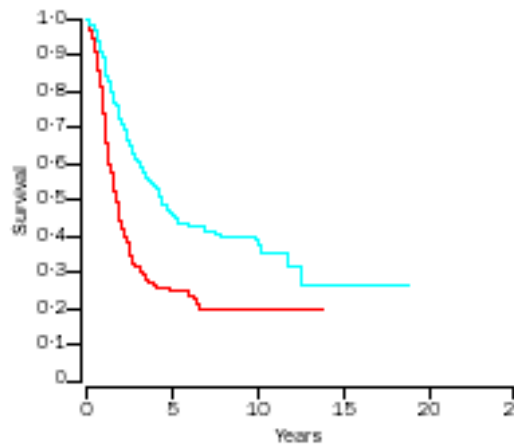
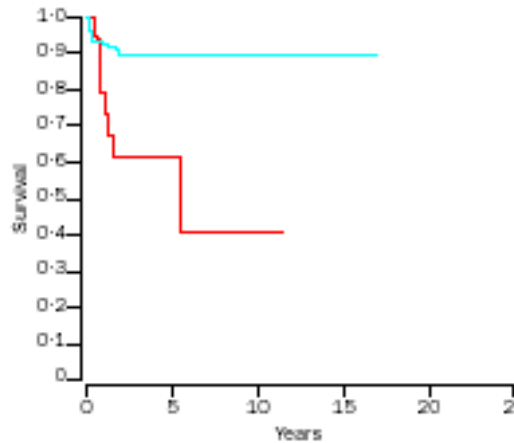
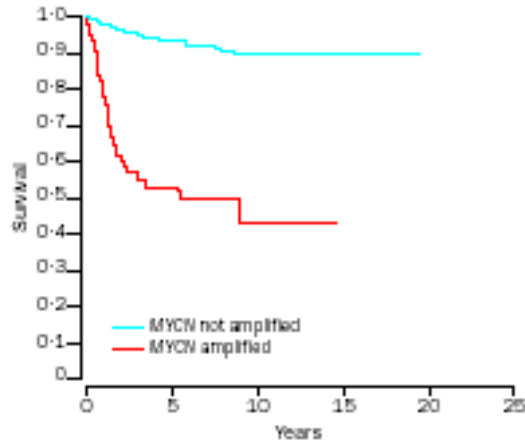


Figure 4. Stage-related overall survival by MYCN amplification in 17 patients with neuroblastoma. (a) Stage 1-3 disease. (b) Stage 4a disease. (c) Stage 4b disease. $p=0.01$ for all curves.

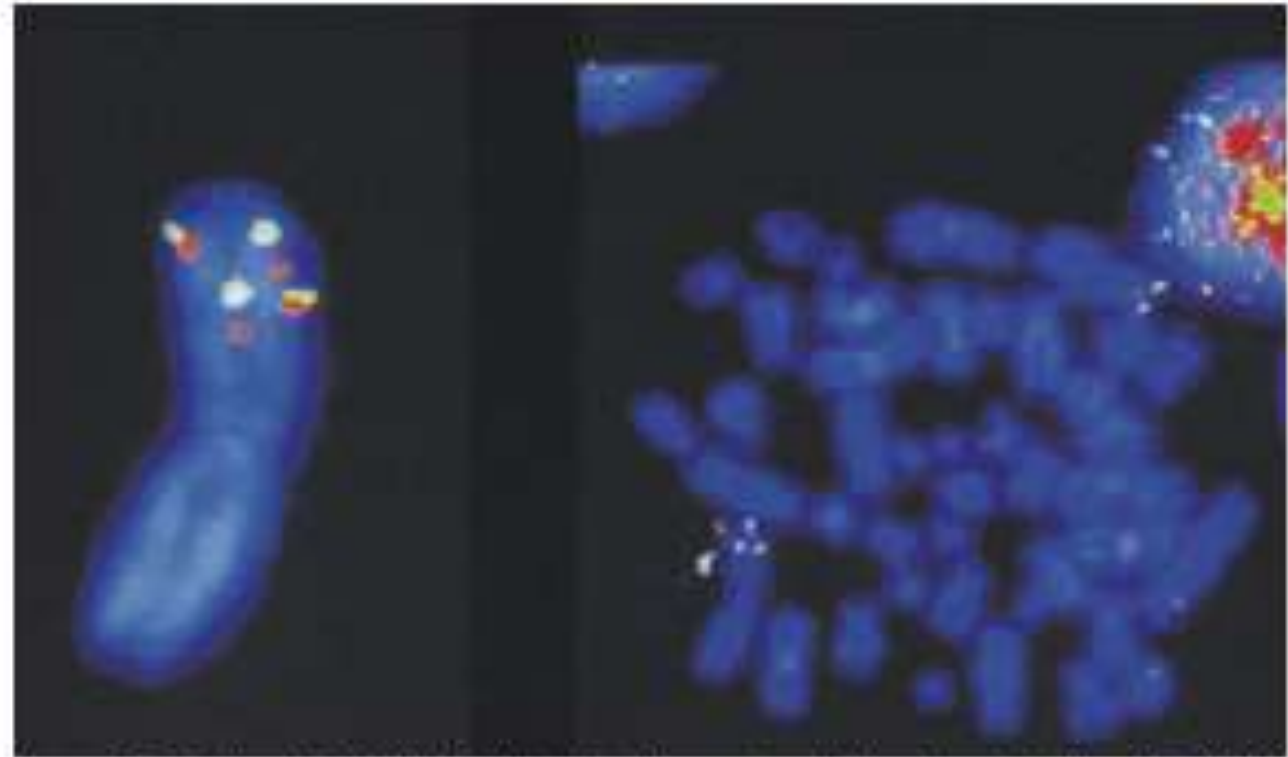
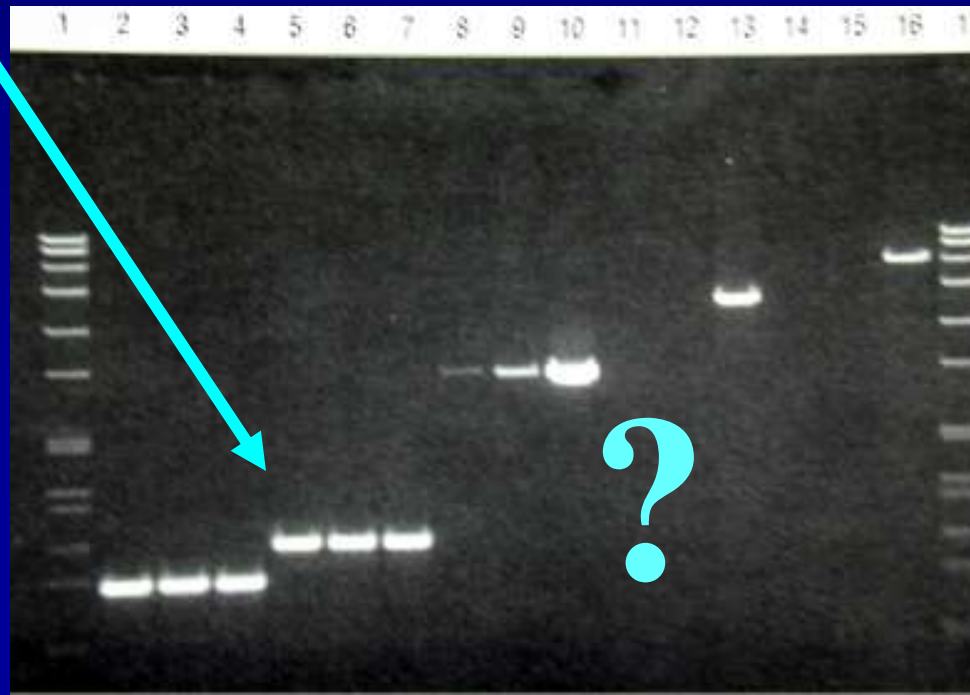
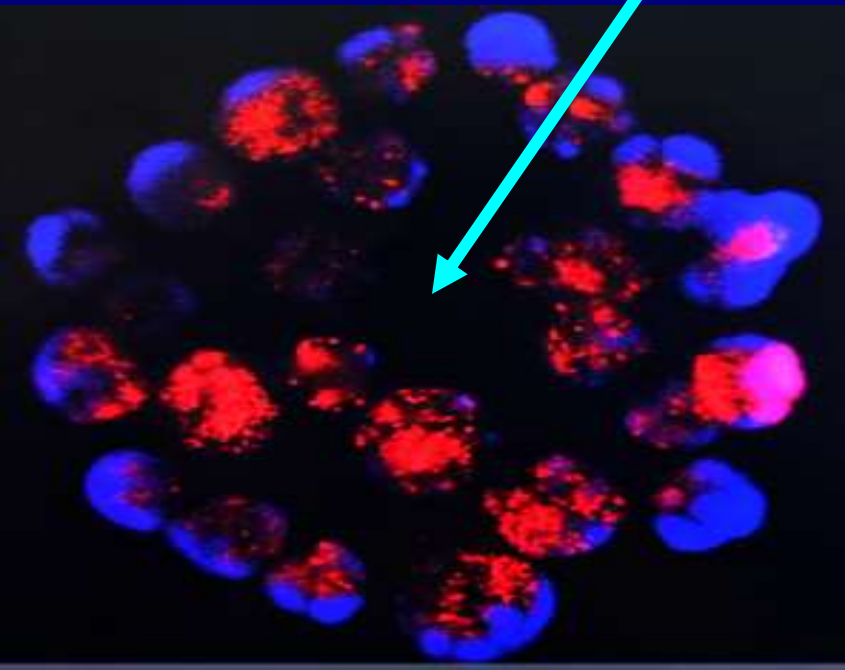
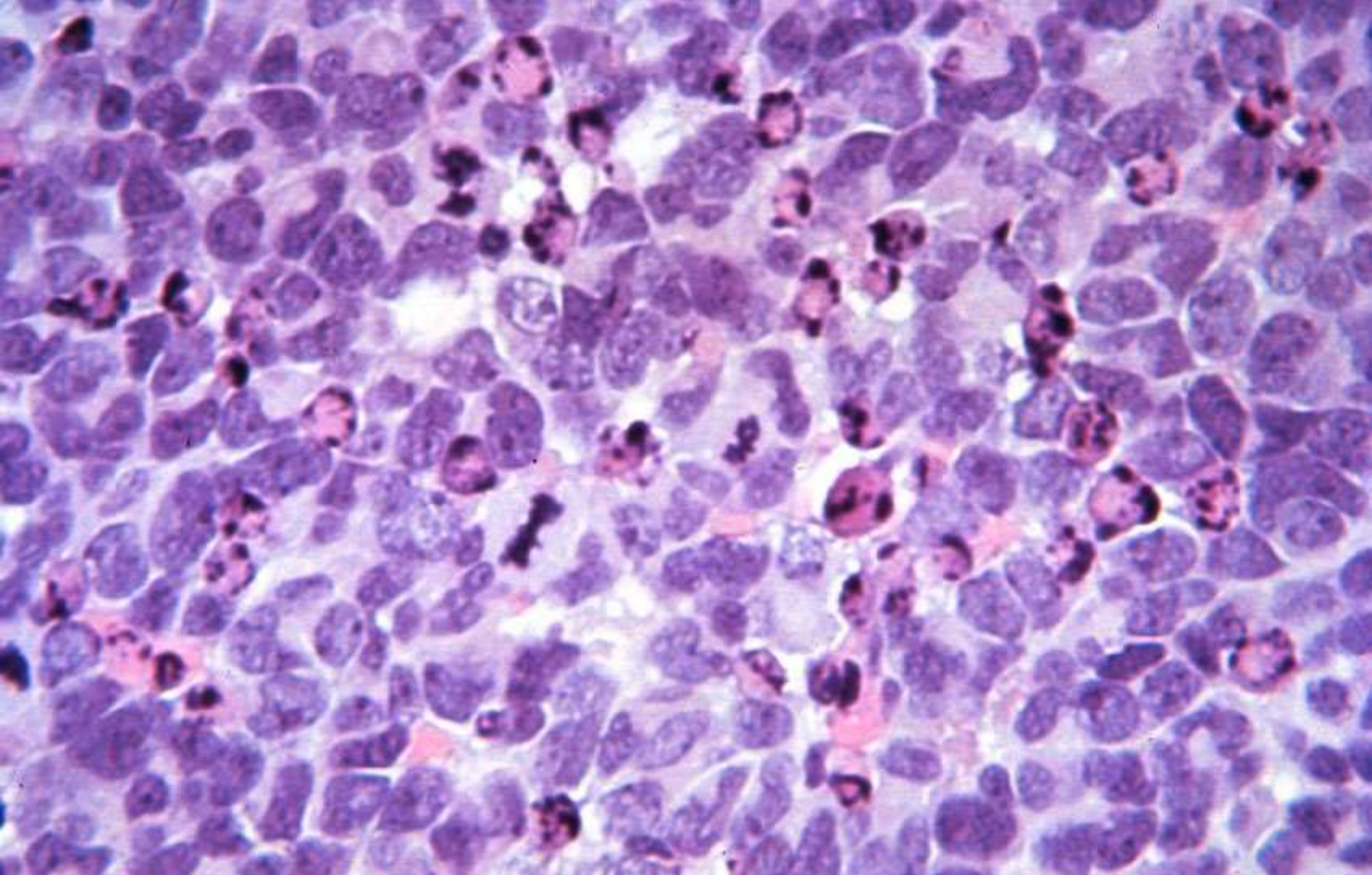


Figure 5. Duplication of 2p24. FISH analysis identifies non-inverted tandem duplication of the MYCN locus 2p24. MYCN is shown in green and an anonymous cosmid probe in red.



?

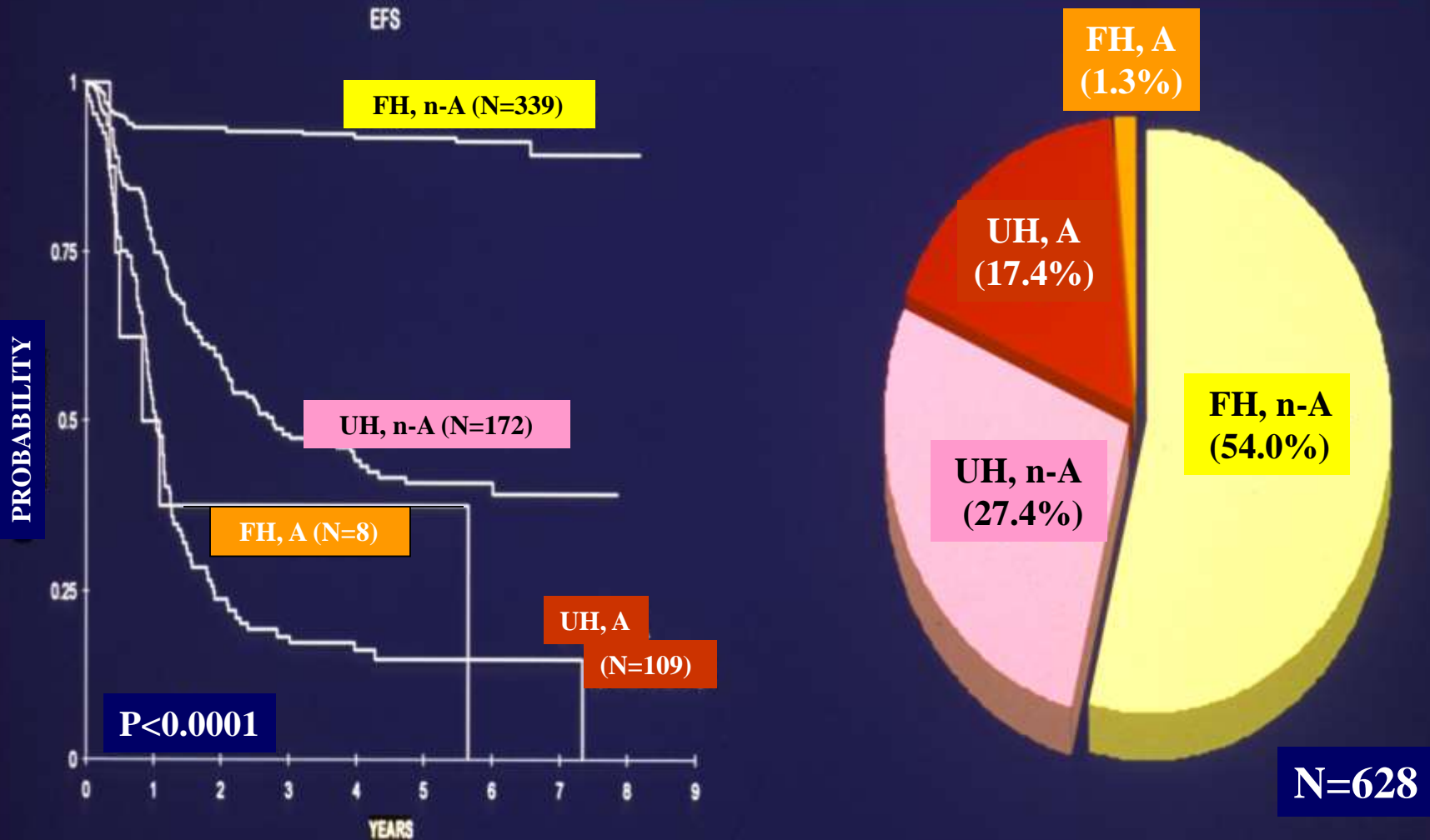




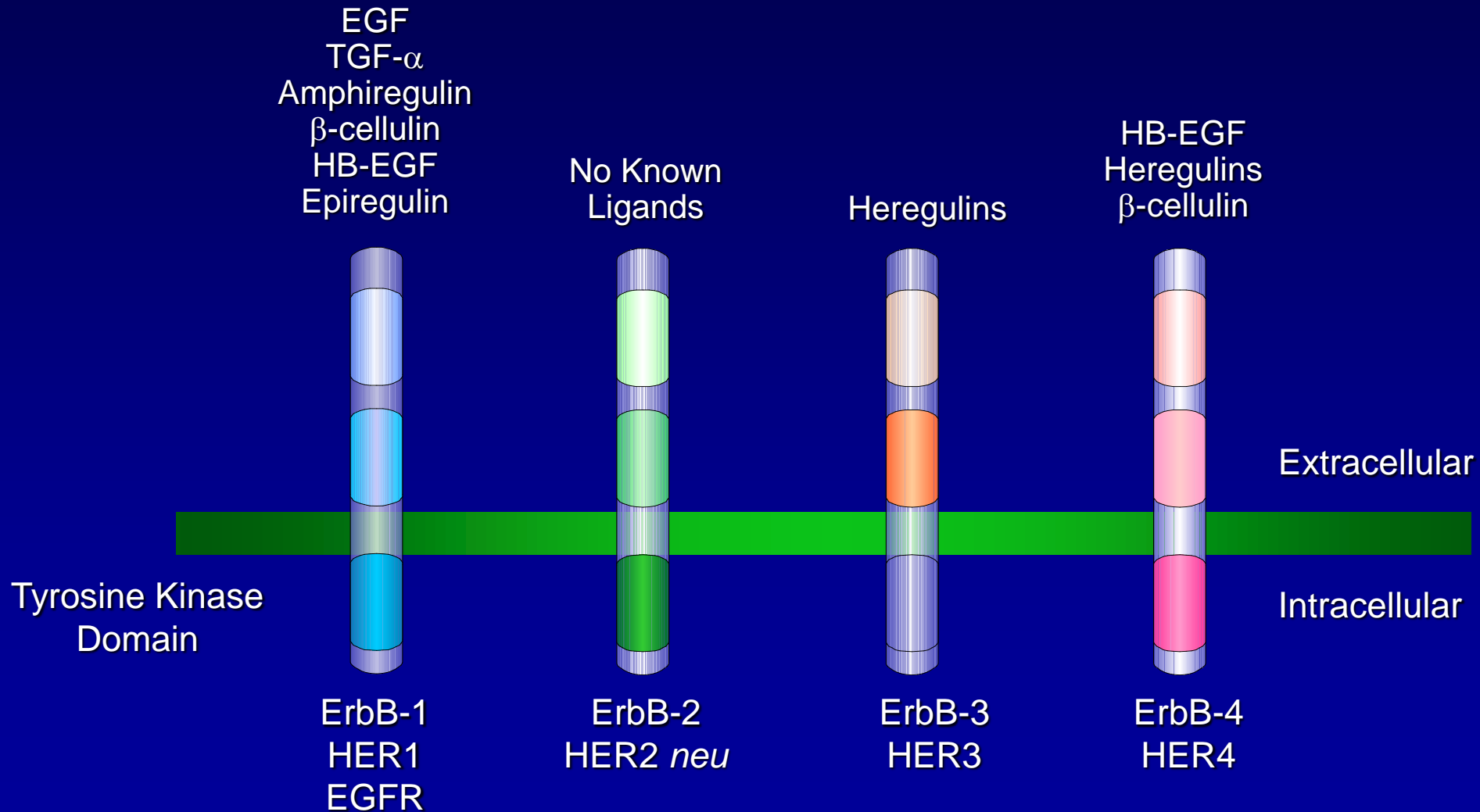
Mitotic Figures (+): Short Lasting
Karyorrhectic Cells (++++): Staying Longer

Histopathology and *MYCN* Status

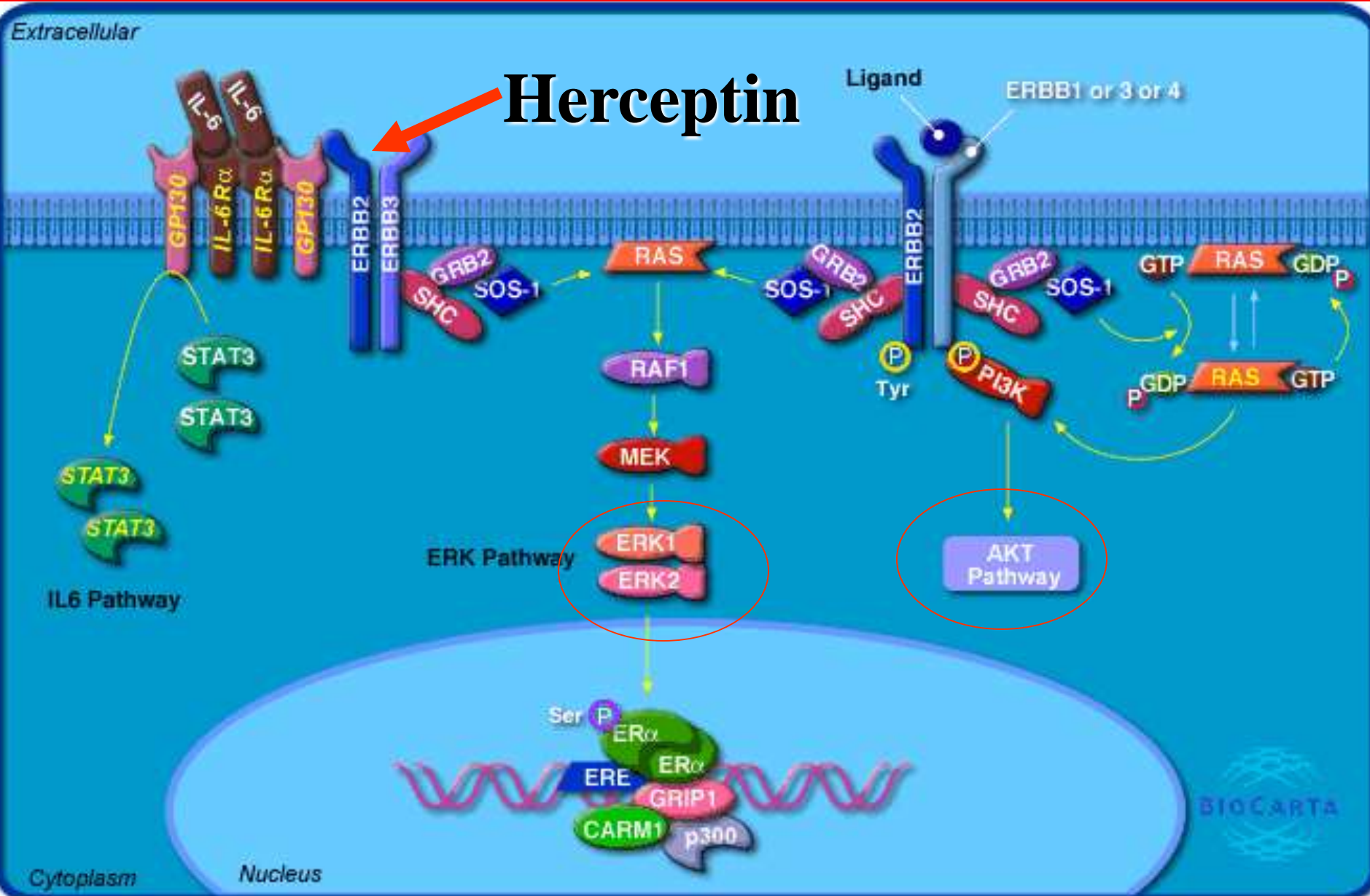
CCG-3881/3891 Study



Die ErbB Familie und Liganden

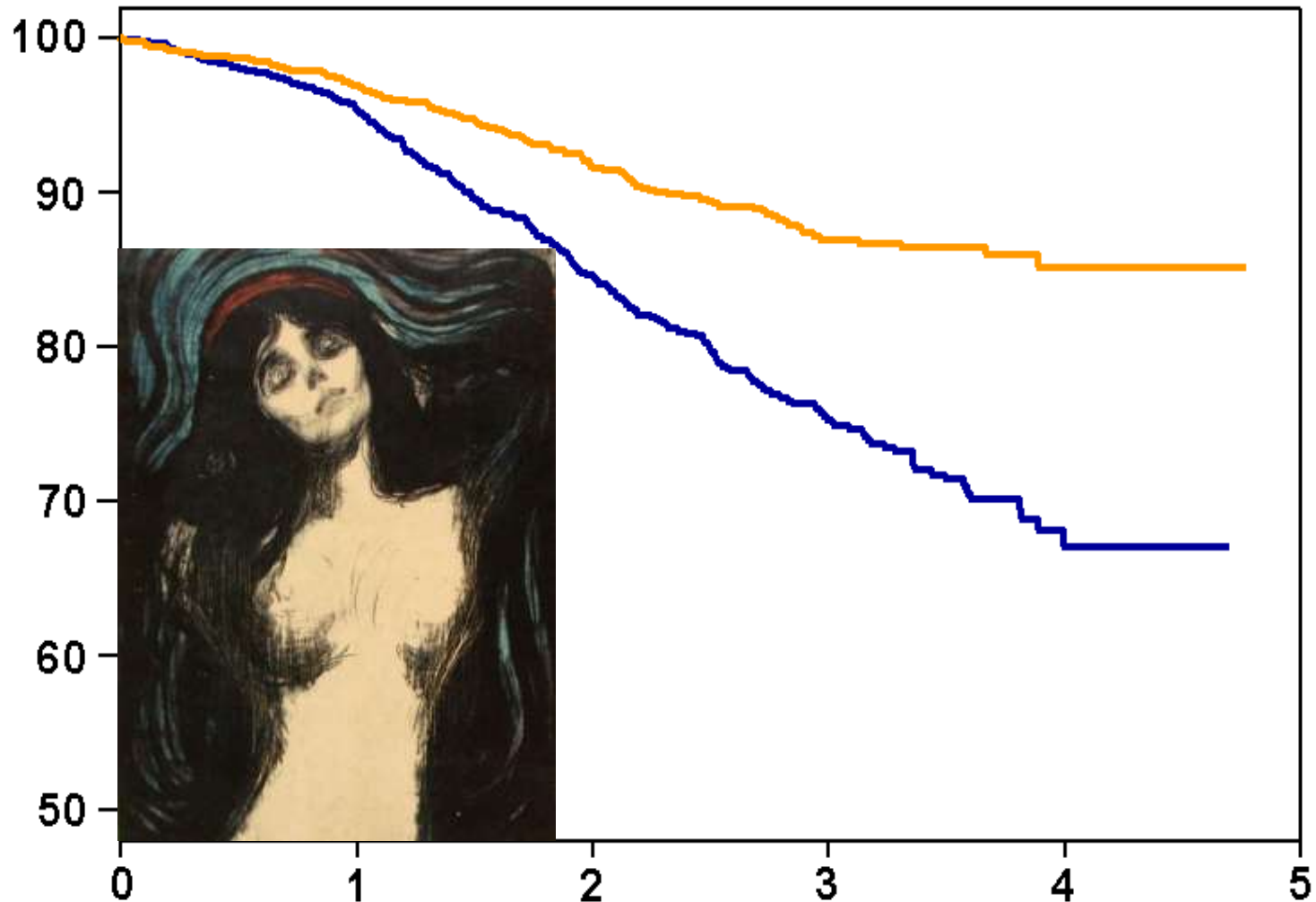


EGFR2/HER2 Signal Transduktionsweg (physiologisch)

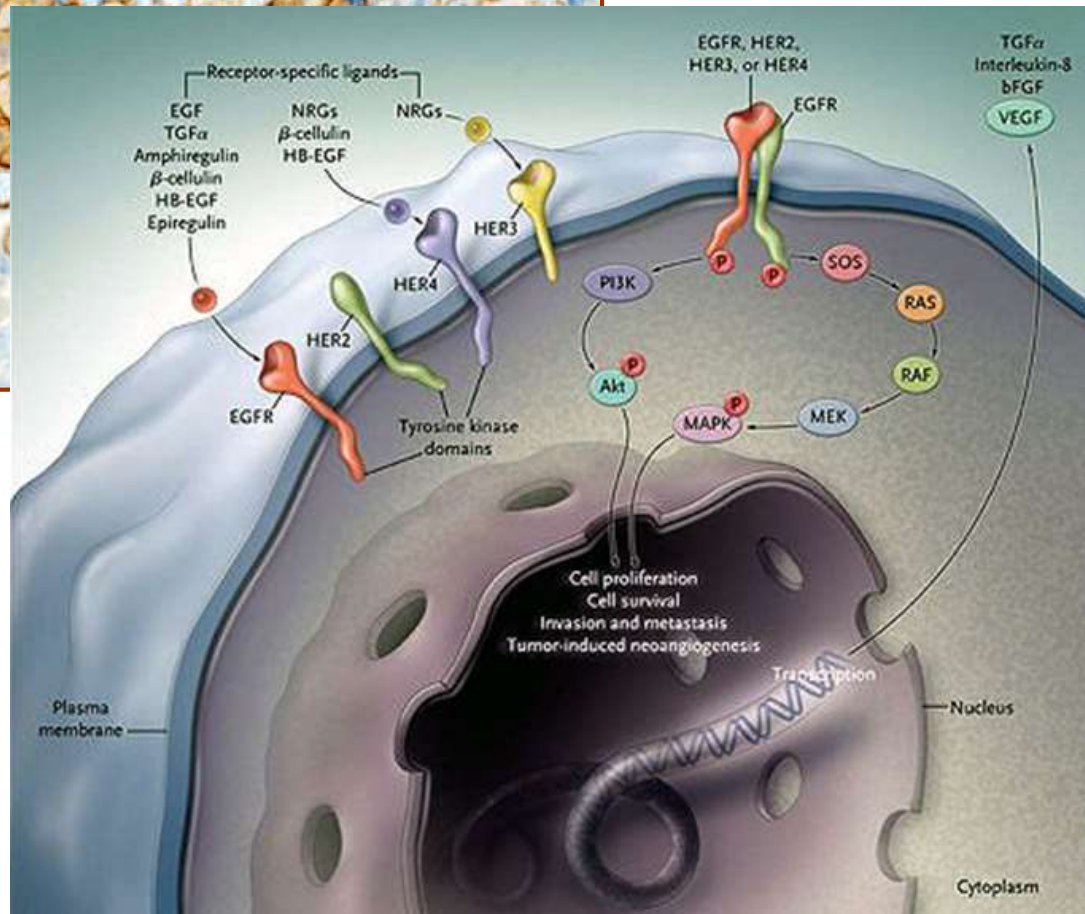
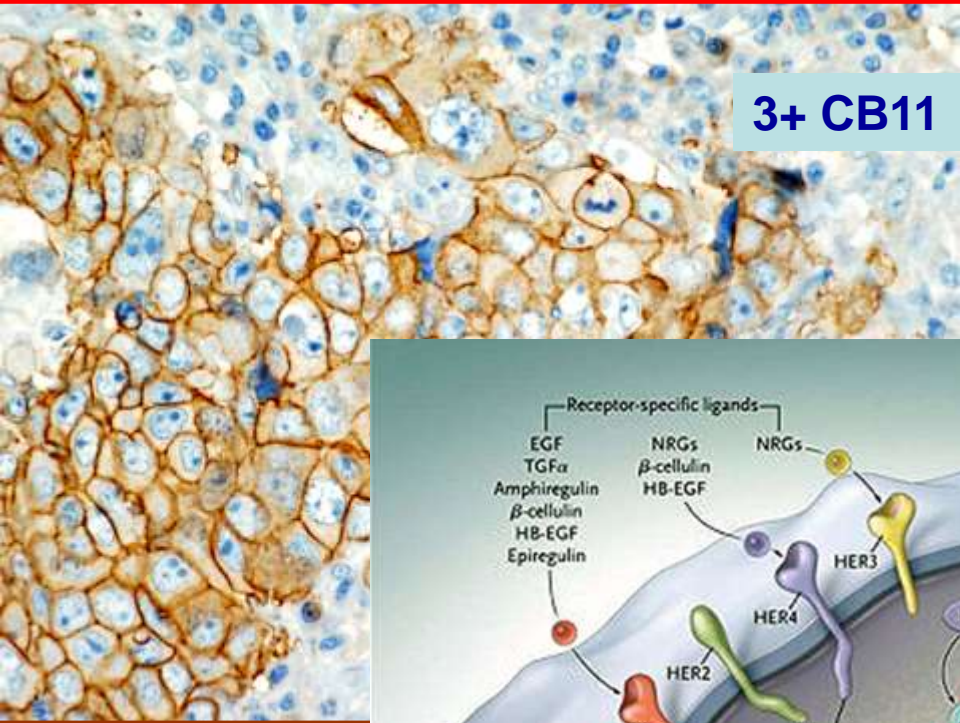


Disease-Free Survival

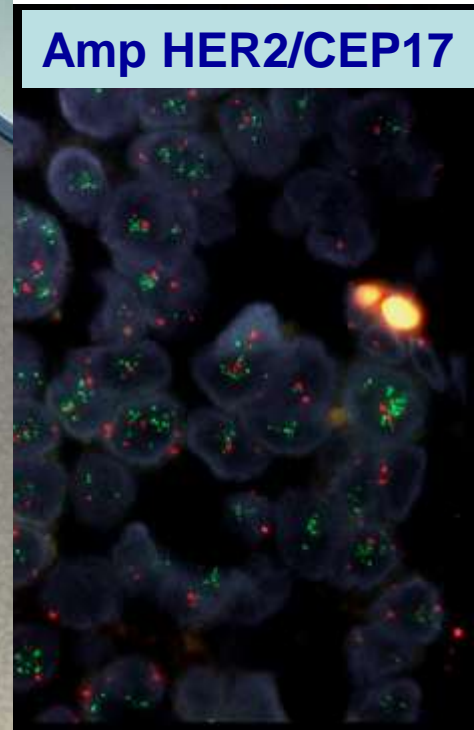
Romond H et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer NEJM 2005; 353:1673-1684



HER2 Expression in Brustkrebs

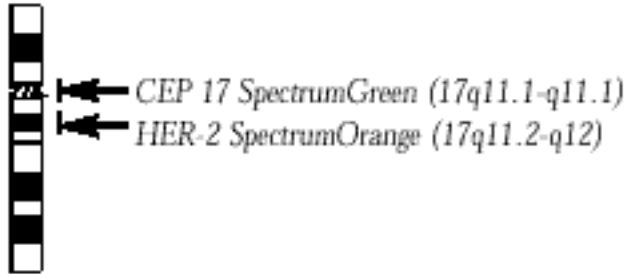


Amp HER2/CEP17

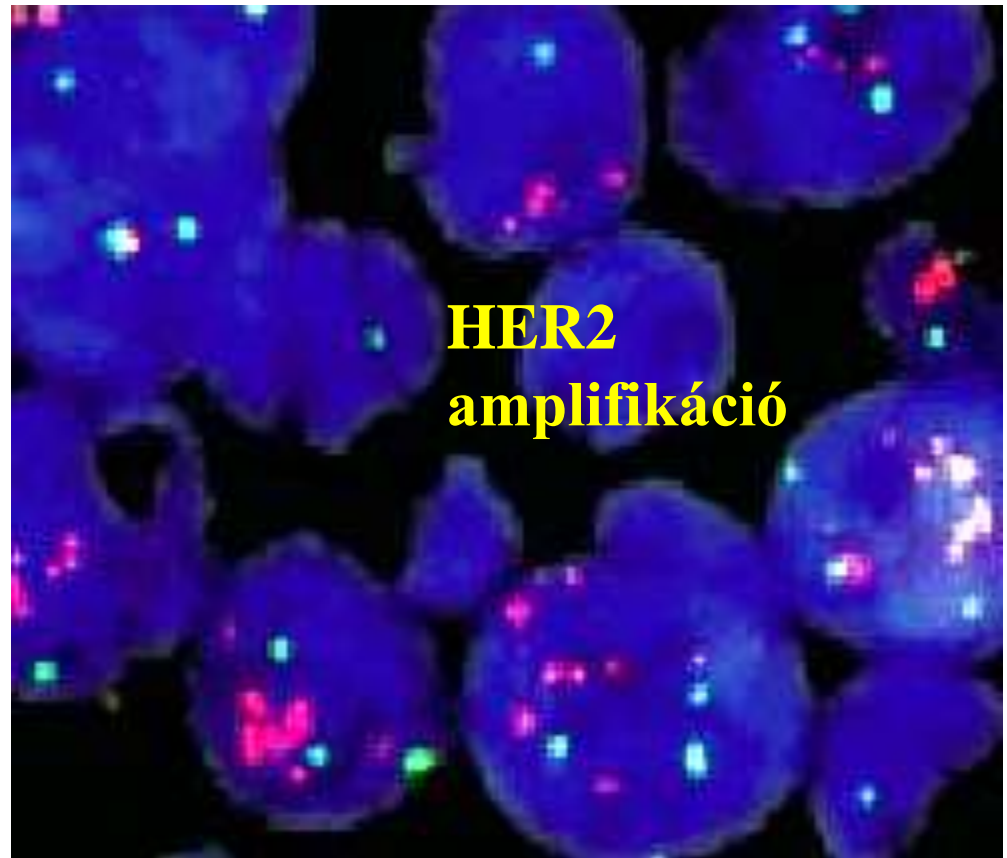
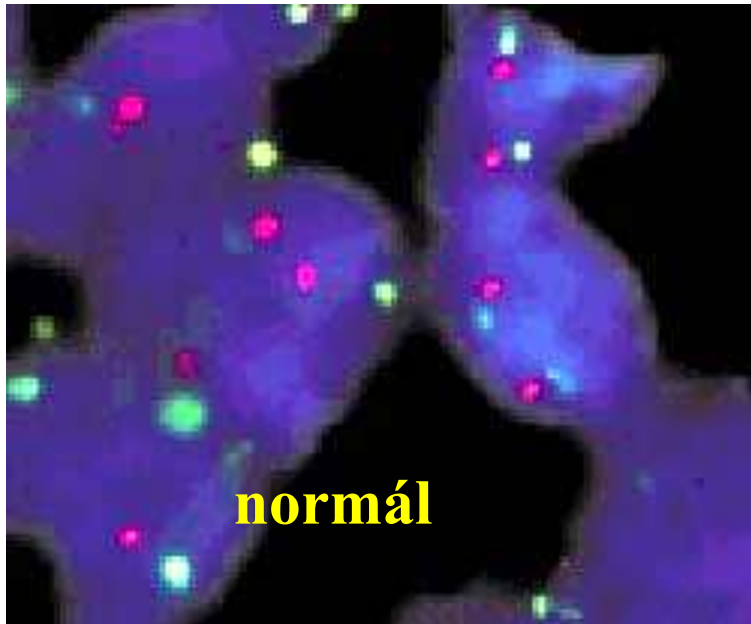


MOLEKULARE PATHOLOGIE

HER-2 – mamma cc.

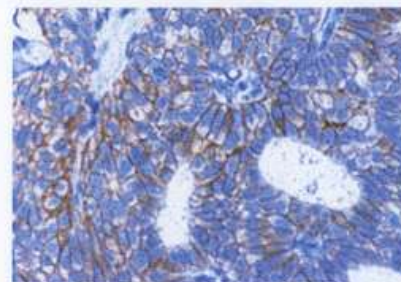


Chromosome 17

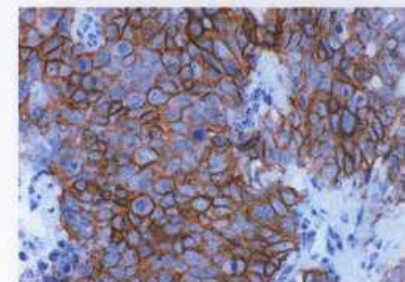


Guidelines for Scoring **HercepTest™**

Score to report	HER2 protein overexpression assessment	Staining pattern
0	Negative	No staining is observed, or membrane staining in less than 10% of the tumour cells.
1+	Negative	A faint/barely perceptible membrane staining is detected in more than 10% of the tumour cells. The cells are only stained in part of the membrane.
2+	Positive	A weak to moderate complete membrane staining is observed in more than 10% of the tumour cells.
3+	Positive	A strong complete membrane staining is observed in more than 10% of the tumour cells.



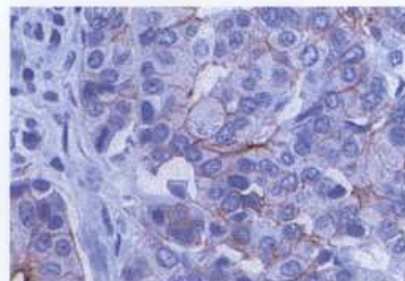
Score: 2+



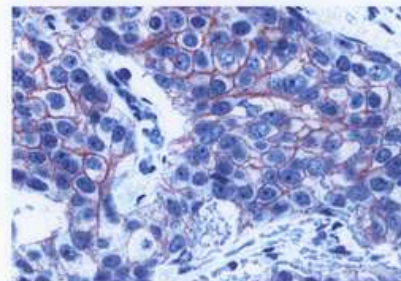
Score: 3+



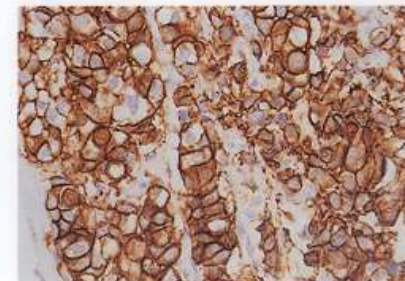
Score: 0



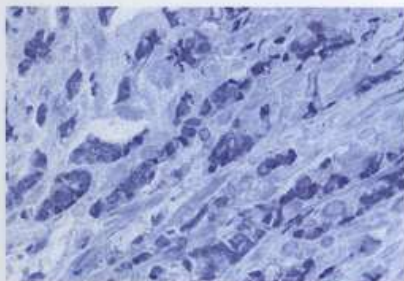
Score: 1+



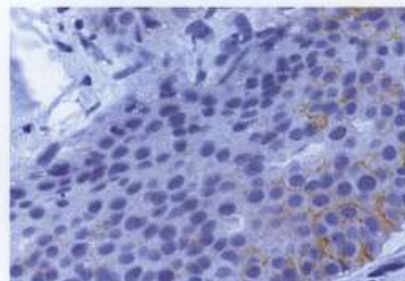
Score: 2+



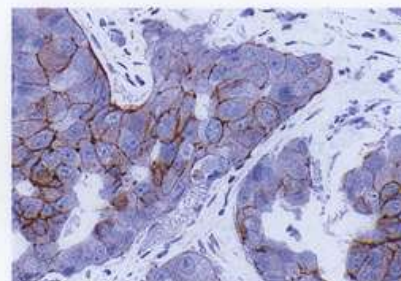
Score: 3+



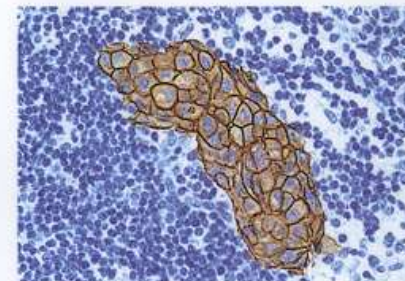
Score: 0



Score: 1+



Score: 2+



Score: 3+

MOLEKULARE PATHOLOGIE

FISH - Blasenkarzinom

