



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Patologi – et fag i endring

KRONIKK

INGER NINA FARSTAD

Institutt for patologi
Rikshospitalet
0027 Oslo

ANNA BOFIN

Avdeling for patologi
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

ANNE KRISTIN GOPLEN

Patologisk-anatomisk avdeling
Ullevål sykehus
0407 Oslo

KJELL H. KJELLEVOLD

Patologisk-anatomisk avdeling
Sentralsykehuset i Rogaland
4003 Stavanger

IVAR NORDRUM*

Patologisk-anatomisk avdeling
Regionsykehuset i Tromsø
9038 Tromsø

EVA SIGSTAD

Avdeling for patologi
Det Norske Radiumhospital
0310 Oslo

OLE DIDRIK LÆRUM

Gades Institutt
Avdeling for patologi
Haukeland Sykehus
5021 Bergen
* Nåværende adresse:
Avdeling for patologi
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

Patologi er en erfaringsvitenskap som siden 1800-tallet har vært basert på makro- og mikroskopiske studier av celler og vev, med bestemte kjemiske fargemetoder brukt som "gullstandard". Fra å være ren morfologisk diagnostikk er faget nå i ferd med å forandre karakter: Moderne celle- og molekylærbiologiske metoder sammen med ny teknologi er på rask vei inn i faget og vil sannsynligvis i vesentlig grad endre grunnlaget for å stille diagnoser. Dette medfører at diagnostikken blir en kombinasjon av morfologisk og biologisk kartlegging av sykelige prosesser. Samtidig økes potensialet ved at de nye metodene i stor grad kan utføres på arkivert materiale fra tidligere tider. Denne nye utfordringen er, sammen med en relativt svak forskningsmessig innsats fra patologimiljøene de siste 20 – 30 år, bakgrunnen for opprettelsen av Den norske patologforenings strategiutvalg. Utvalget presenterer her synspunkter på fagets videre utvikling og hva denne utviklingen innebærer.

Den makroskopiske patologi har lange tradisjoner og ble gradvis utviklet etter at obduksjoner ble vanlige, omtrent fra renessansen. Arbeider av italieneren Giovanni Batista Morgagni (1682 – 1771) var viktige for å systematisere kunnskaper fra obduksjoner (fig 1). Erkjennelsen tidlig på 1800-tallet av at alt levende vev var bygd opp av celler, førte til at de to tyske forskerne Johannes Müller (1821 – 1902) og Rudolf Virchow (1801 – 1858) grunnla den mikroskopiske patologien, cellulærpatologien, som etter hvert baserte seg på bestemte fargemetoder for celler og vev (fig 2). Cytologi, en gren av patologien som innebærer diagnostikk på enkeltceller løsrevet fra sin vevssammenheng, er i hovedsak blitt utviklet i de siste 50 årene. Samlet er den klassiske patologi en avansert erfaringsvitenskap som bygger på identifikasjon av typiske morfologiske forandringer i celler og vev under sykdom.



Figur 1 Giovanni Batista Morgagni (1682 – 1771) grunnla obduksjonspatologien i den italienske universitetsbyen Padova. Bilde utlånt av O.D. Lærum



Figur 2 Patologene Johannes Müller (1821 – 1902), til venstre, og Rudolf Virchow (1801 – 58), til høyre, som begge i hovedsak arbeidet i Berlin, grunnla cellulærpatologien. Den bygde på erkjennelsen av at alt vev er sammensatt av celler, og at sykdom kunne forstås som forandringer i cellene selv eller i deres sammensetning. Bilder utlånt av O.D. Lærum

Denne måten å se faget på er nå i rask forandring. Fag som biokjemi, immunologi, celle- og molekylærbiologi har hatt en rivende utvikling i de siste 10 – 20 årene og har gitt helt nye muligheter for å kunne identifisere ulike produkter i celler og vev. En rekke teknologiske nyvinninger innen mikroskopi og kvantitative cellemålinger, samt utvikling av datateknologi som muliggjør overføring av bilder over lange distanser, har skjedd parallelt. Dette har gitt helt nye muligheter for å karakterisere sykdomsprosesser i celler og vev, noe som også ble omtalt i redaksjonelt i Tidsskriftet tidligere i år (1).

Immunhistokjemi, som innebærer et immunologisk prinsipp (antigen-antistoff-reaksjon, som visualiseres med enzymsubstrat eller fluorescerende stoffer), representerte noe helt nytt i forhold til de tidligere ”spesialfarginger” (visualisering av kjemiske egenskaper ved celler eller intercellulærsustanser) da metoden ble introdusert i diagnostisk patologi for 15 – 20 år siden. Påvisning på denne måten innebærer at et stort antall celleprodukter (for eksempel celleegne proteiner og virusproteiner) kan identifiseres spesifikt. Metoden er nå meget godt innarbeidet og brukes ved samtlige patologilaboratorier i Norge. Trolig er immunhistokjemi bare en forsmak på hvordan vi i fremtiden også vil kunne kartlegge tusenvis av gener og deres produkter i celler og vev med automatiserte metoder.

For å møte den ovenfor skisserte kunnskapsrevolusjonen nedsatte Den norske patologforening i januar 1999 et strategiutvalg for å se på fremtidige muligheter for forskning innen patologifaget (2). Kunnskapsrevolusjonen er et resultat av forskning, og erkjennelsen av at det som er forskning i dag, ofte er rutine i morgen, innebærer at de som utdanner seg til patologer må få forskningserfaring med vekt på å forstå og beherske slike nye metoder. Dette er viktig både for å øke den diagnostiske kvalitet og for å få mest mulig informasjon ut av de celle- og vevsprøver som tas i screeningøyemed eller i diagnostisk øyemed. I denne artikkelen tar vi opp noen av de faglige utfordringer og diskuterer hvordan vi kan møte dem.

Faglig utvikling innen spesialiteten patologi

Det er viktig å presisere at alle deler av patologifaget utvikler seg raskt. I tillegg skjer den faglige utviklingen tilsvarende raskt innen de andre medisinske fagområdene, og dette har store konsekvenser for den kliniske patologi.

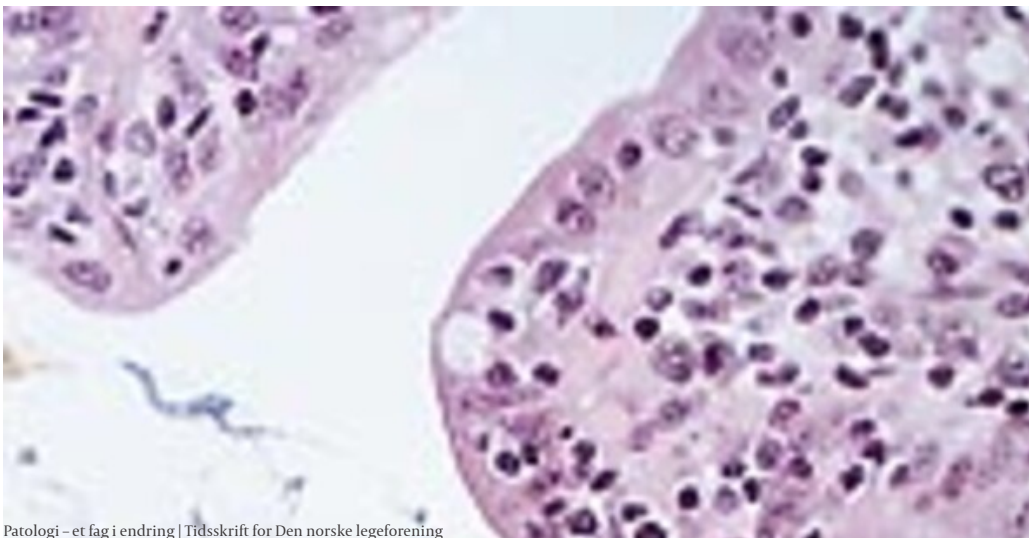
MAKRO- OG MIKROSKOPISK PATOLOGI

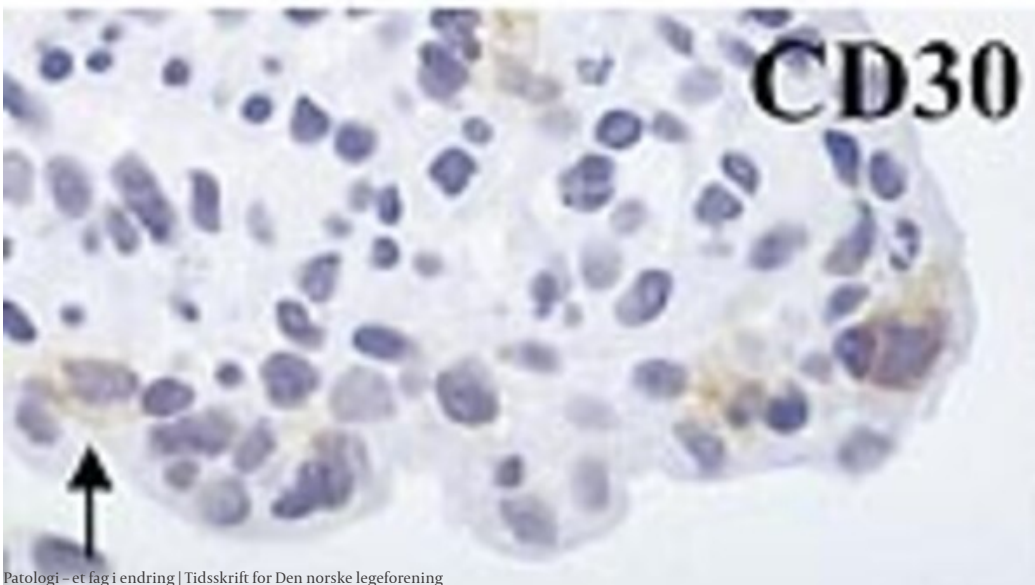
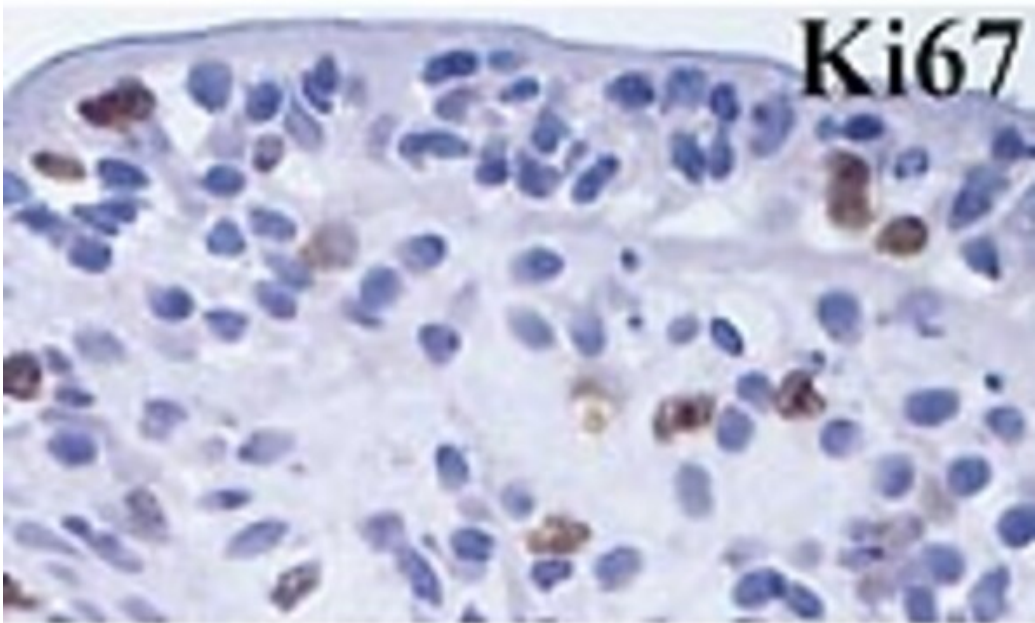
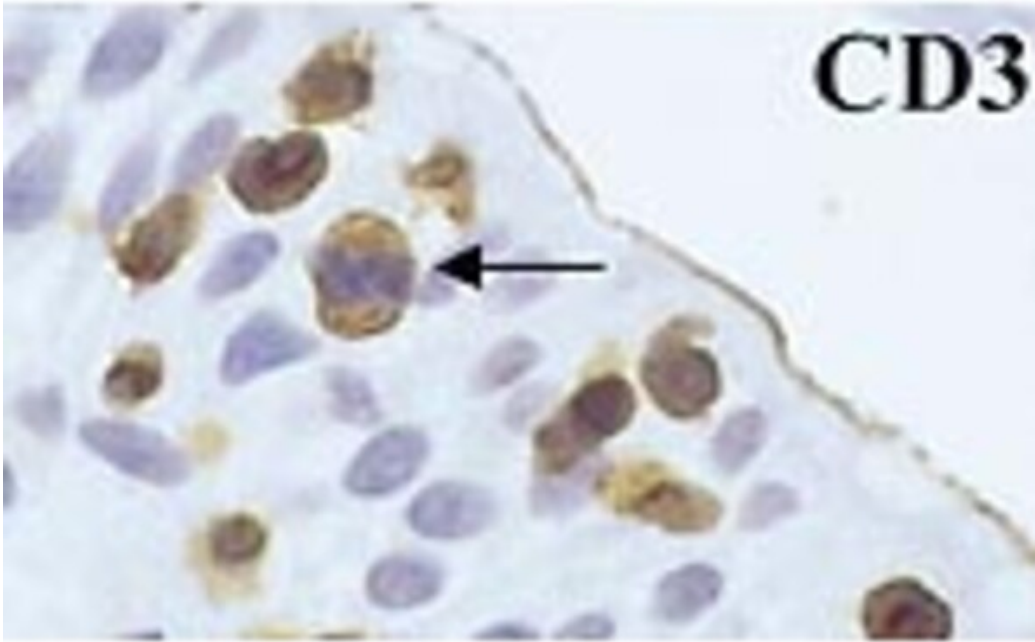
I store trekk vil makro- og mikroskopisk patologi i de nærmeste årene se ut som den har gjort i de siste 10 – 20 år, men morfologien vil tjene som plattform for et langt videre fagfelt enn før. Mikrodisseksjon, en teknikk som innebærer at man via mikroskop kan plukke ut enkeltceller for videre analyser, er en vesentlig nyvinning i denne sammenheng. I tillegg kan utviklingen av nye diagnostiske metoder komme til å stille langt større krav til bruken av morfologi som korrelat. De bildedannende diagnostiske metodene med høy oppløsning og tredimensjonal fremstilling, som er i økende klinisk bruk, vil sette helt andre krav til den makroskopiske patologien enn tidligere. Det gjelder ikke minst ved obduksjoner, der det kan være aktuelt å samordne funnene med bildediagnostikk (røntgen, CT, MR, ultralyd etc.) ved at man utfører en kombinert ”elektronisk” og anatomisk obduksjon.

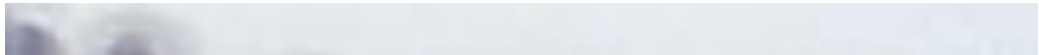
Cytologi som egen disiplin og subspecialitet har vist en rivende utvikling med tanke på uthenting av cellesuspensjoner (fynnålsaspirasjon). Organer som ellers er vanskelig tilgjengelige for diagnostikk kan nås med denne metoden. Allerede nå er cytologene i betydelig grad involvert i utredning av pasientene gjennom sitt samarbeid spesielt med radiologer i forbindelse med slik prøvetaking. Presisjonen på slik uthenting av celler og vev gjennom nye minimalt invasive prosedyrer vil øke, og dermed også kravene til presis diagnostikk på slike minimale cellemengder. Det vil derfor bli stilt strengere kunnskapskrav til patologer som vil gå inn i diagnostiske spesialområder.

IMMUNHISTOKJEMI

Immunhistokjemi brukes som nevnt til å identifisere egenskaper ved celler og vev gjennom antigen-antistoff-interaksjoner, som nylig omtalt i flere artikler i Tidsskriftet (3 – 5). Teknikken brukes både på vevssnitt og på cytologiske preparater, men kalles da for immuncytokjemi. Antigenene (oftest proteiner, men også karbohydrat- eller lipidmolekyler) har alle ett eller flere spesifikke bindingssteder (epitoper) for antistoffet. Teknikken ble første gang introdusert i begynnelsen av 1940-årene, men først bare med fluorescensmerkede antistoffer. Disse var godt egnet til å påvise bakterier, men morfologien til de merkede cellene var vanskelig å vurdere. Fra å være en relativt lite anvendelig metode for patologer ble det i slutten av 1960-årene utviklet enzymmerkningsmetoder, for eksempel peroksidaseteknikker, som gjorde det mulig å kontrastfarge cellene slik at man kunne tolke de morfologiske trekk i tillegg (fig 3). Videre fremskritt, som utvikling av stadig bedre enzymteknikker og produksjon av monoklonale antistoffer (beskrevet første gang i 1975), har gitt metoden bred anvendelse også innenfor patologifaget. Nyere molekylærteknikker har gjort det mulig å bruke syntetiske peptider i produksjon både av mono- og polyklonale antistoffer. I 1990-årene skjedde det en rivende utvikling i bruk av immunhistokjemi på formalinfiksert materiale. Det finnes nå antistoffer som gjenkjenner fikseringsresistente epitoper, og forbehandling av vevet, eksempelvis koking i mikrobølgeovn og behandling med proteaser, kan demaskere slike epitoper.







Figur 3 Immunhistokjemiske analyser av celler og vev var forskning for 15 – 20 år siden, men er nå en del av hverdagen i patologilaboratoriene. Bildet viser utsnitt av tarmtott med økt mengde morfologisk abnorme lymfoide celler hos cøliakipasient med en variant av T-cellelymfom i tarm, utgått fra de intraepiteliale lymfocytter. Det sees separate farginger for CD3, hvorav en celle i mitose (pil), Ki67, som indikerer at flere celler nylig har delt seg og CD30 (pil), som i denne sammenheng farger tumorpopulasjonen. Foto I.N. Farstad

Immunhisto- og cytokjemi innebærer at vi kan se både struktur og funksjon i samme dimensjon gjennom mikroskopet, og metoden vil derfor høyst sannsynlig være viktig også i overskuelig fremtid. Det gir metoden en klar fordel fremfor andre typer undersøkelser som vanlige kjemiske analyser og undersøkelser av celleduspensjoner og homogenater. Analysen er også billigere enn mange andre diagnostiske metoder, og den kan utføres retrospektivt. Bedre og enklere teknikker, i tillegg til innføring av automatiserte fargemaskiner, har gjort at reproduserbarheten har steget betraktelig, selv om det fortsatt kan være stor forskjell mellom laboratorier.

Tolkingen av immunhisto- og cytokjemiske undersøkelser kan imidlertid by på problemer når man anvender antistoffer på områder de ikke er tilstrekkelig testet i forhold til, og dessuten fordi et antistoff kan vise krysreaktivitet eller aberrant reaktivitet som ikke er erkjent av produsenten. En kostnadseffektiv og biologisk riktig utnyttelse av metoden fordrer derfor at patologer gis anledning til å gjennomføre forsknings- eller utviklingsprosjekter på dette området.

KVANTITATIV BIOLOGI OG PATOLOGI

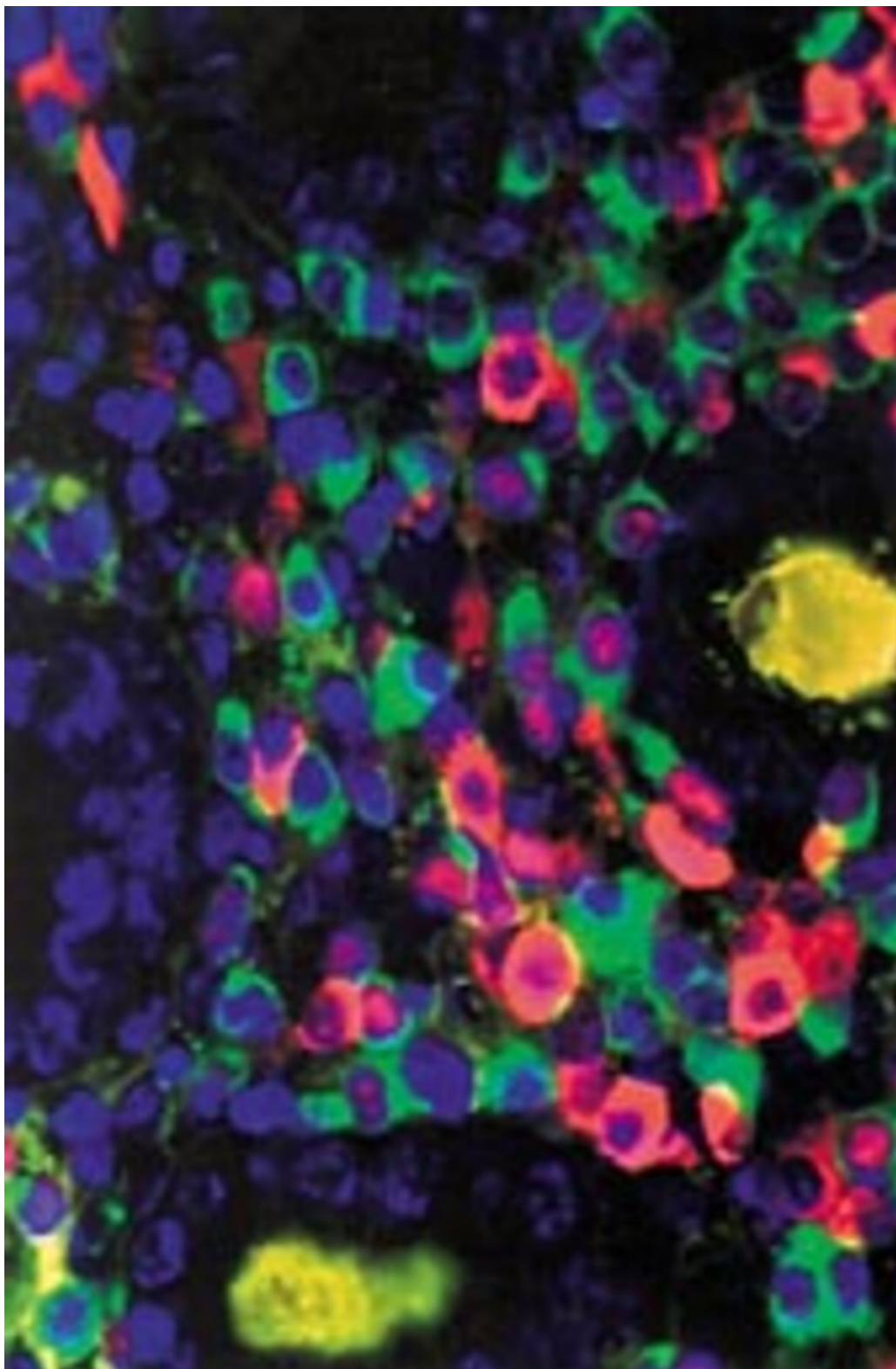
Det er spådd at det neste tiår vil stå i den kvantitative biologiens tegn. Ufattelig store datamengder vil kunne håndteres gjennom nyutviklinger innen bioinformatikk, og automatiserte mikroteknikker vil gjøre det mulig å gjøre multiple genetiske analyser på svært små celle- og vevsprøver. På enkelte måter vil situasjonen være analog til den kliniske kjemien for en generasjon siden, da autoanalyser ble innført. Dette medfører at i den postgenomiske æra vil patologen ikke bare måtte stille morfologiske diagnoser med en viss biologisk karakterisering gjennom immunhistokjemiske og andre analyser, i tillegg må hun eller han forventes å kunne ta ansvar for molekylærpatologiske analyser basert på automatiserte mikroanalyser (mikrochips-, mikroarrayanalyser). Selv om man teoretisk kan tenke seg en fremtid hvor mange diagnoser stilles på gennivå og på et minimalt materiale, bør slik diagnostikk korreleres med morfologi for å gi mest mulig samordnet informasjon.

CELLE- OG MOLEKYLÆRBIOLOGISKE METODER

I de senere år har mye av forskningen vært rettet mot de genetiske avvik som ligger til grunn for ulike sykdommer, i tillegg til de molekylære endringer som gjør at sykdommen manifesterer seg hos individet. Dette kan dreie seg om spesifikke sykdomsdisponerende genforandringer, regulering av gener som styrer cellevekst og død, intra- og intercellulære reguleringsmekanismer og hvordan forståelse av disse kan utnyttes i diagnostikk og behandling. Gjennom å studere genekspresjon, det vil si hvilke gener som blir transkribert og hvilke som ikke blir det, kan i tillegg verdifull informasjon om en sykdoms natur og forløp hentes ut.

På det molekylære nivå har vi således fått en betydelig økt kunnskap om neoplastiske og ikke-neoplastiske sykdommer. Dette får ikke bare konsekvenser for ren diagnostikk, men også for genetisk veiledning, screening og behandling, og det kan bidra til utvikling av nye behandlingsformer. Hånd i hånd med dette skjer det store teknologiske fremskritt innen kirurgi, radioterapi og kjemoterapi. Kartlegging av det humane genom vil sannsynligvis gi mulighet for beregning av genetiske risikogrupper som må inkorporeres i fremtidige screeningprogrammer, diagnostiske rutiner og behandlingsstrategier.

Praktisk har molekylærbiologien gitt diagnostisk nyttige metoder som polymerasekjedereaksjonen (PCR), slik som nylig omtalt for lymfomer (5). Denne undersøkelsen kan også utføres på cytologiske preparater (6). Metoden innebærer at både RNA og DNA i en celle kan oppformeres og dermed påvises med spesifikke prober, forutsatt at genet er kjent. Dette kan gjøres både i ekstrakter av celler og vev og i vevssnitt. In situ-hybridisering, som innebærer at DNA eller RNA direkte kan visualiseres i vevssnitt eller cytologiske preparater med prober, er spesielt nyttig for å se om en gitt forandring er til stede i cellene og i hvilken celletype (fig 4).

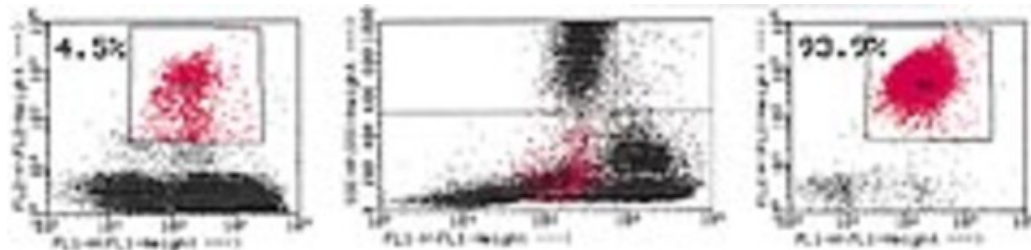


Figur 4 Med forskjellige visualiseringsmetoder, som for eksempel in situ-hybridisering, kan både muterte og normale gener samt genprodukter fra patogener identifiseres direkte i celler og vev. Bildet viser en lymfoproliferativ lesjon i tarm hos transplantert pasient. B-

celler med Epstein-Barr-virus-DNA i kjernen farges lilla. Blå kjerner representerer celler uten virus-DNA. Grønn farge viser produksjon av immunglobulin kappa lett kjede og rød farge lambda lett kjede. De gule feltene representerer slim i krypter, gulfargen kan komme av uspesifikk binding av antistoffer eller fluorokromer og/eller rester av begge typer lette kjeder i slimet. Bilde utlånt av Klaus Beiske og Hogne Røed Nilsen, Rikshospitalet

CYTOMETRISKE METODER

Fra 1950-årene og frem til tidlig i 1970-årene skjedde det en praktisk forbedring av lysmikroskopet, og elektronmikroskopi ble vel etablert, både til forskning og diagnostikk. Fra begynnelsen av 1970-årene kom væskestrømscytometriske metoder, som er omtalt i tidligere artikler (7, 4), der enkeltceller i suspensjon kan måles automatisk med stor hastighet (fig 5). Cellene kan også sorteres og vurderes morfologisk. Den raske utviklingen innen datateknologi har gjort det mulig å analysere celler automatisk med like stor hastighet. Et nytt sprang i utviklingen skjedde i midten av 1990-årene, da nyutviklede cytometre kunne analysere og sortere celler med en hastighet på 105 celler per sekund og med like mange parametere som før.



Figur 5 Gjennom cytometriske teknikker kan øyet erstattes av automatiserte målemetoder som karakteriserer og måler kvantitativt opptil flere parametere på opptil 100 000 enkeltceller per sekund. Bildet viser eksempel på diagram av slike flerdimensjonale analyser. Den mononukleære fraksjonen av beinmargsceller fra mennesker ble farget på CD34 (abszisse) og CD45 (ordinat). Hver prikk på diagrammet representerer en celle. I diagrammet er stamcellene, som er CD34-positive, markert røde innenfor firkanten. I midten sees de samme stamcellene i forhold til cellenes størrelse (lysspredning langs ordinaten). Til høyre sees stamcellene (CD34-positive og CD45-positive) etter spesifikk separering med magnetkuler. Det foreligger nå en nesten 94 % ren populasjon av stamcellene. Foto O.D. Lærum

Finnålsaspirasjonsteknikken muliggjør avansert diagnostikk ved å kombinere morfologi, væskestrømscytometri, molekylærbiologiske undersøkelser og en annen nyutvikling de senere år, nemlig laserskanningcytofotometri. Slike laserskanningcytofotometre tilbyr halvautomatiske målinger på enkeltceller i utstryk og snitt gjennom mikroskop med betydelig større hastighet enn før, samtidig som man kan mikroskopere i flere plan nedover i tykke snitt. Skanningkonfokalmikroskopi har i tillegg gjort det mulig å mikroskopere levende celler og vev tredimensjonalt, og utviklingen innen datateknologien har gjort analysene betydelig raskere. Ultrastrukturelle undersøkelser har for lengst funnet sin plass i den diagnostiske patologien, men i mer begrenset utstrekning enn opprinnelig forventet.

Sammenfattende kan man si at det i løpet av en 30-årsperiode er blitt utviklet nye mikroskopiske og cytometriske teknikker som øker mulighetene både for morfologiske og kvantitative analyser på celler i flere dimensjoner. Kombinert med nye fargeteknikker og immunhisto- og cytokjemi mangedobles mulighetene, og dette er i ferd med å bli en del av hverdagen i patologilaboratoriene. Foreløpig brukes automatiserte teknikker i begrenset utstrekning, og i første rekke til analyser av cellulært DNA i svulster og som immunfenotyping ved leukemi- og lymfomdiagnostikk.

ARKIVISK PATOLOGI

Det er et vilkårlig skille mellom den *retrospektive* patologien (diagnostiske problemer relatert til den nære fortid) og den *arkiviske* patologien. Med arkivisk patologi menes her bruk av arkiver med det formål å studere arkiverte blokker, snitt og utstryk fra tidligere

tider og uavhengig av aktuelle diagnostiske prøver. Det synes i dag ikke å være noen grense for hvor langt tilbake i tid man kan gå når det gjelder studier av arkivert materiale, da metodene stadig blir forbedret. Ettersom de systematiske arkivene på landsbasis går ca. 70 år tilbake, er dette også en tidsdimensjon som kan gi nye opplysninger av uvurderlig betydning både med henblikk på arvelighet gjennom generasjoner, eksposisjon for ulike patogener og miljøfaktorer og geografiske variasjoner.

Helsetilsynet har tatt initiativ for å kartlegge patologiarkivene på landsbasis i samarbeid med Den norske patologforening. En foreløpig opptelling gir et imponerende tall: I Norge har man siden 1930 systematisk arkivert parafinblokker og preparater som er samlet inn i forbindelse med diagnostikk. På landsbasis er det i dag arkivert i størrelsesorden 15 – 20 millioner parafinblokker med fiksert vev fra 5 – 10 millioner kvinner og menn. Dette representerer alle organer i kroppen og opptil fem generasjoner nordmenn. Geografisk representerer dette materialet alle regionene i landet, og kliniske opplysninger er arkivert i generelle helse- og journalregistre. Cytologiske prøver har vært samlet systematisk siden 1975. Etter at det ble vanlig med screening for livmorhalskreft med cervixcytologiske prøver, er det blitt arkivert slike fra de aller fleste kvinner over 18 år fra hele landet. Hvert eneste år akkumuleres på landsbasis i størrelsesorden 1 – 2 millioner nye histopatologiske og cytologiske prøver som arkiveres for ettertiden (fig 6).



Figur 6 I tillegg til de arkiverte snitt ligger det mellom 15 og 20 millioner parafinblokker med innstøpt, fiksert vev i arkivene landet over. Disse har vært samlet systematisk opp gjennom 70 år. Dette er en unik skatt for klinisk diagnostikk og forskning. Bildet viser lagrede parafinblokker svarende til knapt ett års produksjon (1990) ved Rikshospitalet. Foto I.N. Farstad

Det arkiverte materialet kan anvendes til nye analyser, for eksempel immunhisto- og cytokjemi, kjemiske analyser og DNA-analyser, inkludert analyser av DNA fra patogener. RNA i cellene er derimot oftere ødelagt under fikseringsprosessen. I tillegg finnes flere større arkiver for fersknedfrost materiale, i første rekke på universitetsklinikkene, det dreier seg om godt over 100 000 prøver. Dette materialet er særdeles verdifullt fordi også fikseringsømfintlige proteiner og RNA er godt bevart, noe som muliggjør meget presis diagnostikk.

Disse arkivene gir unike muligheter for undersøkelser og forskningsprosjekter som kan komme pasientene direkte til gode. Dette forutsetter imidlertid tilførsel av ressurser for å sikre optimale lagringsforhold, koordinering av materialet på landsbasis og investering i metodologisk forskning ved patologilaboratoriene. Blant annet skjer det en dekomponering av DNA som i dag vanskeliggjør analyser på formalinfiksert materiale som er eldre enn 10 – 15 år. I tillegg er det viktig at det offentlige har fullt eierskap og kontroll med materialet og at etiske prinsipper for bruk blir nedfelt.

Det haster nå med å få koordinert arkivene på landsbasis slik at det kan opprettes et nasjonalt arkiv og nettverk for patologiske preparater i offentlig regi. Det må også iverksettes tiltak for å hindre at uerstattelig arkivmateriale blir brukt opp for tidlig. De juridiske aspekter ved bruk av slikt materiale er preliminært utredet ved Statens helsetilsyn. Foreløpig er det konkludert med at der er behov for en ytterligere juridisk avklaring rundt bruk av biologisk materiale tatt fra mennesker i diagnostiserings- eller behandlingsøyemed (8).

RETROSPEKTIV PATOLOGI

Retrospektiv patologi er prinsipielt den form for løpende kvalitetskontroll og oppfølging av pasienter som utføres ved å gå tilbake til tidligere prøver når det kommer inn nye prøver eller nye opplysninger om en pasient. Gjennom bruk av nye analysemetoder på tidligere vevsprøver kan man få ny informasjon om det som feiler pasienten her og nå. Retrospektiv diagnostikk er en viktig del av kvalitetskontrollen, og løpende revurdering av tidligere prøver er en del av det daglige arbeidet i ethvert patologilaboratorium. Revurdering av diagnoser kan skje i lys av nye opplysninger, men det hender også at man oppdager uriktige diagnoser, som så blir rettet opp. Systematisk gjennomgang av større pasientmaterialer gjennom kombinasjon av aktuelle og retrospektive analyser er en viktig del av forskningen innen patologifaget og gir nye opplysninger av stor verdi for den daglige diagnostikken.

Våre arkiver omfatter som nevnt histologisk og cytologisk materiale, obduksjonsmateriale, nedfrost materiale og ved universitetene også vevsprøver hvor det er utført ultrastrukturelle undersøkelser. I tillegg oppbevares alt fiksert makroskopisk vevsmateriale i noen måneder i tilfelle det blir nødvendig å ta ut nye snitt. Dette gir pasienten sikkerhet for at det gjøres optimal bruk av innsendt prøvemateriale.

Telepatologi

Gjennom etableringen av telepatologi som frysesnittservice for Kirkenes sykehus i 1990 ble Patologisk-anatomisk avdeling ved Regionsykehuset i Tromsø en pioner i innføring av telemedisin i Norge (fig 7). Avdelingen opprettet en nettverksforbindelse for frysesnittdiagnostikk med kirurgisk avdeling ved Kirkenes sykehus ved at preparering foregikk i Kirkenes og diagnostikk i Tromsø ved hjelp av robotmikroskopi (9). Senere har flere andre patologiavdelinger etablert telepatologitjenester, f.eks. Radiumhospitalet og Regionsykehuset i Trondheim. Miljøet i Tromsø har nylig stått for etableringen av PatNet (www.patologi.net). Dette er et elektronisk nett som knytter patologiavdelingene i Norge sammen via Internett. PatNet er tenkt å nås fra hver enkelt patologs arbeidsplass ved mikroskopet.



Figur 7 Gjennom telepatologi kan mikroskopiske og makroskopiske bilder av celler og vev overføres over lange distanser, og fagfolk kan samarbeide gjennom elektroniske nettverk. Bildet viser en patolog (Ivar Nordrum) i arbeid. Mikroskopet har videokamera som viser mikroskopiske bilder av vev på en skjerm til leger ved et annet sykehus under videokonferanse. Bilde utlånt av Tor J. Eide, Rikshospitalet

PATNET

Dette nettet vil kunne virke positivt på kvaliteten av de patologisk-anatomiske tjenestene. Et slikt nett vil også kunne stimulere til forskning og lette datainnsamling for prosjekter som omfatter flere institusjoner. Ideen er at den kommunikasjonen som nettet tilbyr, skal være en del av den diagnostiske kvalitetssikringen. PatNet skal utvikles til å bli en interaktiv informasjonskanal og en virtuell patologiavdeling. De interaktive elementene vil være nyhetspublisering, diskusjonsgrupper og konsultasjonsvirksomhet (annenhandsvurdering). Alle som er knyttet til nettet, vil kunne publisere nyheter som kan komme ut på nettet i løpet av noen få minutter. Nyheter vil eksempelvis være emnespesifikke referater fra internasjonale møter og kongresser. Videre vil medlemmene av nettet kunne slå opp i diagnoseveiledere og ulike prosedyrebeskrivelser. De skal kunne slå opp i en fortegnelse over pågående forsknings- og utviklingsprosjekter innen patologimiljøene og annen forskningsrelatert informasjon. PatNet vil også ha et kasusarkiv hvor blant annet kursmateriale vil bli lagt inn. Etter hvert vil forhåpentligvis dette arkivet inneholde bilder fra referansesnitt og eksempelsamlinger.

PatNet vil kunne spille en viktig rolle i den kontinuerlige oppdatering som vil være nødvendig for standardiserte besvarelser, fordi kriteriene for mange diagnoser kan endres gjennom nyvunnet, forskningsbasert kunnskap (kunnskapsbasert medisin).

Standardisering av biopsisvar og koding som ledd i kvalitetssikring

Kvalitet sikres ved dokumentasjon og standardisering samt ved samordning av kompetanse og ressursbruk innad i fagmiljøene. Nødvendige tiltak for å sikre kvalitet i helsevesenet vil blant annet være å innføre standarder for utredning, diagnostikk og behandling. Innen patologifaget finnes i dag veiledende oppsett for formuleringer av ulike diagnosetyper, eksempelvis for kreftdiagnoser stilt på operasjonspreparater. Hensikten er at viktig informasjon som danner grunnlag for stadieinndeling og dermed videre behandling og prognose, kommer klart frem. Et slikt veiledende oppsett kalles ofte for en

mal. En slik mal sikrer at besvarelsen inneholder et standardisert sett av relevante opplysninger, som tumors størrelse, avstand til reseksjonsrand/ender, om det er tumorinfiltrasjon i blod- eller lymfekar, metastaser til lymfeknuter eller infiltrasjon i naboorganer. Det har også vært vanlig å bruke maler for håndtering og snittuttak fra operasjonspreparater. I dag eksisterer et konkret forslag til mal for alle typer preparater, utarbeidet av en komité nedsatt av patologforeningens kvalitetsutvalg. Ved analyse av et klinisk materiale vil det histopatologiske datagrunnlaget være mer konsist og enklere å registrere dersom slike maler benyttes.

Koding av diagnosesvar er et annet viktig moment ved standardisering av besvarelser. I 1999 ble annen utgave av det norske Snomed-kodeverket for norske patologiavdelinger publisert. Denne ble utarbeidet av Den norske patologforenings kode- og nomenklaturutvalg i samarbeid med Kompetansesenter for IT i helsevesenet (KITH A/S). Dette er et nomenklatur- og klassifiseringssystem utviklet av College of American Pathologists med henblikk på databehandling av medisinske data.

Noen utviklingstrekk i norsk patologi

Frem til 1975 – 80 stod patologimiljøene i Norge sterkt i forskningssammenheng og bidrog i vesentlig grad til ny forståelse av sykdomsprosesser. Dette hadde positive ringvirkninger både for patologifaget og for samarbeidende kliniske fagområder.

Det ble også betraktet som en selvfølge at patologer med forskningskompetanse forestod undervisningen i patologi under medisinstudiet. De siste 20 årene har det skjedd vesentlige endringer i dette bildet, noe som skyldes flere forhold:

- En omfattende utbygging av patologiavdelinger på landsbasis der forskning og forskerutdanning ikke inngikk, utenom universitetsinstituttene. Forskning og diagnostikk skilte dermed ofte lag.
- Redusert status for akademisk karriere: Professorkompetanse honoreres til dels betydelig dårligere enn overlegekompetanse.
- Konkurransen fra ikke-patologer ved at et stort og økende antall prosjekter med patologisk-anatomisk relevans utføres av forskere med bakgrunn innen cellebiologi, biokjemi og molekylærbiologi. Ved ansettelse i akademiske stillinger (innen patologi) vil disse kunne bli foretrukket fordi patologene blir hengende etter forskningsmessig. Dette vil nødvendigvis ha konsekvenser for hva slags forskning som prioriteres og i hvilken grad forskningsbaserte nyvinninger kan integreres i diagnostisk patologi.
- Hver enkelt lege har kortere gjennomsnittlig arbeidstid enn tilfellet var for 20 – 30 år siden og kan derfor ikke basere vitenskapelig aktivitet på å arbeide utenom ordinær arbeidstid. Noe av grunnen til dette er at de fleste leger, både menn og kvinner, har partnere med minst tilsvarende utdanning og ambisjonsnivå og at begge foreldre deltar i pass og stell av barn. Dessuten har dagens unge yrkesaktive menn og kvinner ofte foreldre som selv er yrkesaktive og dermed ikke kan være hjemme ved barns sykdom etc.

Utredninger og handlingsplaner

Manglende rekruttering til forskning blant medisinerer har vært et problem i noen år, og det er sviktende rekruttering til akademiske toppstillinger i medisin (10). En slik manglende forskningsinnsats innebærer at det blir vanskeligere å utnytte biologiske og basalmedisinske nyvinninger i diagnostikk og behandling. Dette problemet er grundig dokumentert i rapporten *Status for norsk medisinsk forskning*, utgitt i 1998 av Legeforeningen i samarbeid med de to spesialforeningene Leger i Vitenskapelige Stillinger (LVS) og Yngre legers forening (Ylf) (11). Legeforeningen har også utarbeidet et dokument kalt *Behov for forskningskompetanse i sykehus*, som har vært ute til høring blant yrkesforeninger og

avdelinger (12) og som er ment å representere Legeforeningens syn på hvordan fagkunnskap ervervet gjennom forskning skal komme pasientene til gode. Man foreslår blant annet at det opprettes forskningslegestillinger (stillinger der forskning skal være legens hovedarbeidsområde) på i alle fall region- og universitetssykehus.

Helsetilsynet har utarbeidet en omfattende rapport om patologifaget i det norske helsevesen (Eide-rapporten) (13). Denne rapporten og rapporten fra strategiutvalget i Den norske patologforening (2) utkom begge i 1999. De to rapportene supplerer hverandre, idet den førstnevnte tar for seg situasjonen innen diagnostisk patologi i dag, med prognoser for de nærmeste årene, mens den andre legger hovedvekt på hvordan forskning bedre kan integreres i patologilaboratoriene. Vi har i denne artikkelen redegjort for hvordan vi i dag står overfor unike faglige muligheter og utfordringer.

Faget patologi omfatter langt flere yrkeskategorier enn bare leger. Staben på avdelingene består av høyt kvalifisert personale med ulik fagbakgrunn, som bioingeniører, cytoteknikere (cytologiscreenere), laboranter med spesialoppgaver innen obduksjoner og rettsmedisinsk arbeid, dataingeniører, fotografer, administrativt personale og kontorpersonale. Samtidig er molekylærbiologer, bioinformatikere og biologer på full fart inn i faget, noe som betyr et verdifullt og nødvendig tilskudd til fagets videre utvikling.

Immunhisto- og cytotkemi samt molekylærbiologiske undersøkelser kan gi mer spesifikk informasjon enn morfologi, og man kan derfor forestille seg at morfologien får underordnet betydning. Dette synes foreløpig ikke å være tilfellet, blant annet ut fra det stadig økende antall prøver mottatt ved patologilaboratoriene. Samtidig registrerer vi en økende tendens til at diagnostisering fragmenteres fordi biter av et vev, eksempelvis en tumor, sendes parallelt til flere ulike diagnostiske prosedyrer, gjerne ved forskjellige laboratorier. Betydningen av funn fremkommet på denne måten bør vurderes i lys av morfologiske forandringer samt kliniske opplysninger slik at rekvirent kan få en samlet vurdering av funnene. En slik fremgangsmåte vil også, på sikt, gi et godt erfaringsgrunnlag for å vurdere betydningen av funn fremkommet med de nyeste metodene. Patologen er, som lege og morfolog, godt skikket for å ha en slik samordnende funksjon. Dette forutsetter imidlertid at patologen har tilstrekkelig kunnskap både om metodologiske aspekter ved slike undersøkelser og om de underliggende biologiske mekanismer.

En rekke praktiske og generelle tiltak er nødvendige for å møte den fremtiden vi har skissert. De viktigste vil være å øke omfanget av forskning og utvikling under utdanning til spesialiteten patologi, gjerne i samarbeid med andre fagmiljøer, og å skjerme forskningsinteresserte og kompetente patologer slik at deres ervervede kompetanse kan utnyttes og videreføres i den diagnostiske hverdag.

Konklusjon

I likhet med de øvrige medisinske fag har det vært en sviktende rekruttering til forskning innen patologifaget de siste 10 – 20 år. I lys av den kunnskapsrevolusjonen vi nå er inne i, og som vil mangedoble mulighetene for presis diagnostikk på små celle- og vevsprøver i nær fremtid, er det nødvendig at patologifaget øker omfanget av forskning og utvikling i den diagnostiske hverdag. Dette er av betydning for at pasienter skal kunne få en så presis diagnose som mulig, for å øke fagkompetansen, og for å sikre at patologiutdanningen under medisinstudiet forstås av vitenskapelig kompetente patologer også i fremtiden. Trolig vil en økning i potensialet av vevsbaserte diagnoser også være viktig fra et helseøkonomisk synspunkt.

LITTERATUR

1. Nesland JM. Patologidiagnostikk – nå og i fremtiden Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 180.
2. Bofin A, Farstad IN, Goplen AK, Kjellevoid K, Nordrum I, Lærum OD et al. Framtidige muligheter for forskning innen patologifaget. Rapport fra et strategiutvalg nedsatt av Den norske patologforening. Oslo: Den norske patologforening, 1999.
3. Qvigstad G, Falkmer S, Waldum HL. Immunhistokjemisk diagnostikk ved bruk av tyramid-signalamplifikasjon Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 236 – 8.
4. Davidson B, Berner A. Serøse væsker Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 367 – 72.
5. Aarset H, Skarsvåg S, Telhaug R. Nye diagnostiske metoder ved non-Hodgkins lymfom Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 231 – 5.
6. Davidson B, Risberg B, Berner A, Smeland EB, Torlakovic E. Evaluation of lymphoid cell populations in cytology specimens using flow cytometry and polymerase chain reaction. Diagn Mol Pathol 1999; 8: 183 – 8.
7. Clausen OPF, Olsen G, Tjønnfjord GE. Væskestrømscytometri – anvendelse i cellebiologi og nytte i klinisk medisin Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 489 – 95.
8. Brev til Statens helsetilsyn av 19. juli 1999. www.helsetilsynet.no
9. Nordrum I, Engum B, Ericcson H, Finseth A, Kearney M, Rinde E et al. Remote frozen section service. A telepathology project in northern Norway. Hum Pathol 1991; 22: 514 – 8.
10. Brandtzæg P. Rekrutteringskrisen innen akademisk medisin undergraver helsevesenet. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 3992 – 4.
11. Røttingen J-A, Thorsby P, Seem C, Gautvik KM. Status for norsk medisinsk forskning. Oslo: Den norske lægeforening, 1998.
12. Behov for forskningskompetanse i sykehus. Notat ute til høring. Oslo: Den norske legeforening, 1999.
13. Patologifaget i det norske helsevesen. Helsedirektoratets utredningsserie 2 – 99. Oslo: Statens helsetilsyn, 1999.

Publisert: 10. juni 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 29. september 2023.