

Utdanningsmodul i molekylærpatologi for leger som spesialiserer seg i patologifaget

Peer Lilleng og Anders Molven

Avdeling for patologi, Gades institutt

E-post: peer.lilleng@gades.uib.no og anders.molven@gades.uib.no

Bakgrunn

Patologi er læren om sykdommer og de morfologiske forandringer disse fører til i organer, vev og celler. Patologifaget er derfor med på å danne grunnlaget for diagnostikk, behandling og forebygging av sykdom. Fagområdet er en typisk erfaringsvitenskap som hadde sin spede begynnelse på 1600-tallet da man begynte å utføre obduksjoner (likundersøkelser) og makroskopiske organstudier. På 1800-tallet ble det utviklet mange ulike kjemiske fargemetoder for celler, og dermed kunne patologiske undersøkelser også baseres på mikroskopi av organer og vev. Den neste metodologiske revolusjonen kom først i 1970-årene. Da ble elektronmikroskopet tatt i bruk som et diagnostisk hjelpemiddel for vurdering av innholdet i enkeltceller og strukturen av intercellulær substans. Samtidig ble det vanlig å benytte immunhistokjemiske analyser i patologifaget. Her bruker man antistoffreaksjoner og fargestoffer til å påvise spesifikke proteiner i vevet for derved å kunne si noe om cellenes identitet. Fremdeles stiller patologene sykdomsdiagnoser og finner dødsårsaker først og fremst ved å vurdere makro- og mikroskopiske forandringer i vev og celler. Her inngår elektronmikroskopi og immunfarging som standardiserte tilleggsundersøkelser som kan rekvireres når det er behov for det.

Man ser nå konturene av et nytt metodologisk gjennombrudd i patologifaget. Menneskets arvemateriale er kartlagt, og i mange tilfeller har vi oppnådd en forståelse av sykdomsprosessene helt ned på det molekylære nivå. Ikke minst gjelder dette ved kreftsykdommer, som er den klart vanligste diagnostiske overveieelse når en patologisk undersøkelse rekvireres. Derfor er molekylærgenetiske metoder, altså teknikker som baserer seg på analyse av arvestoffet, allerede blitt

en del av patologenes analyserepertoar ved noen spesielle problemstillinger. Det er all grunn til å tro at slike metoder vil få økende betydning i fagfeltet – både for å stille korrekt diagnose og for valg av behandling og vurdering av pasientens levestikter. *Molekylærpatologi*¹ er dermed i ferd med å bli en egen gren av patologi-faget. Likevel er det i dag intet krav til formelle kunnskaper i molekylærgenetikk for de leger som utdanner seg til spesialister i patologi.

Målet med denne oppgaven er å kartlegge behovet for slik kunnskap på en større patologisk avdeling, og deretter foreslå en konkret utdanningsmodul i molekylærpatologi for spesialistkandidater i faget.

Metoder

For å kartlegge interesse og behov for molekylærgenetisk kunnskap blant patologer gjennomførte vi en enkel spørreundersøkelse ved vår egen arbeidsplass, Avdeling for patologi, Gades institutt, Haukeland Universitetssykehus. Både leger under utdanning i spesialiteten patologi og ferdige spesialister deltok. Spørreskjemaet er gjengitt som vedlegg 1. Dette ble lagt i posthyllene til alle legene ved avdelingen med svarfrist på to uker. Det ble gjort en purring pr. E-post.

I tillegg tok vi opp spørsmålet om molekylærgenetikkens plass i patologi-faget med den norske Spesialitetskomiteen i patologi. Denne består av fire personer, og er et veiledende organ for Den Norske Lægeforening. Komiteen utfører årlige vurderinger av alle utdanningsinstitusjoner i patologi og vurderer søknadene til de leger som ber om godkjenning som spesialist i patologi.

Basert på de opplysninger som ble innhentet ovenfor, på informasjon gitt i målbeskrivelsen for legespesialitetene patologi (ref. 1) og medisinsk genetikk (ref. 2) og på egen kunnskap og erfaringer om molekylærgenetikk/patologi, laget vi så et forslag til formelle krav i molekylærpatologi for patologspesialister under utdanning.

¹ Begrepet molekylærpatologi ("molecular pathology") kan defineres på flere måter. Molekylærgenetikk er studiet av arvestoffet (nukleinsyrene DNA og RNA), og vi velger her å forklare molekylærpatologi som *anvendelsen av molekylærgenetiske metoder og kunnskap i patologi-faget*.

Resultater og diskusjon

Spørreundersøkelsen

Av totalt 31 leger ved Avdeling for patologi, Gades institutt, besvarte 24 spørreskjemaet, dvs. en svarprosent på 77. Blant overlegene svarte 19 av 24 (79 %) på skjemaet, mens 5 av 7 spesialistkandidater (71 %) responderte. De ulike spørsmålene kunne besvares med avkrysning i en 6-gradert skala, og svarene fordelte seg som følger:

Spørsmål	Alle	Spes.	Spes. kand.	Alder			
				<40	41-50	51-60	>60
1) Vurdering av egne, generelle kunnskaper i molekylærbiologi*	2,8	3,0	2,2	2,8	2,8	1,5	3,3
2) Vurdering av egne, spesielle kunnskaper i molekylærpatologi*	3,0	3,2	2,2	2,8	3,3	1,5	3,3
3) Vurdering av generelt behov for teoretisk opplæring i molekylærpatologi**	5,0	5,0	4,8	5,2	5,0	5,5	4,0
4) Vurdering av generelt behov for praktisk opplæring i molekylærpatologi**	4,0	4,1	3,4	3,8	4,0	2,5	4,0
5) Forslag til antall uker avsatt til opplæring i molekylærpatologi***	4,1	4,2	3,8	4,0	4,2	2,5	5,3
6) Vurdering av eget, fremtidig behov for molekylærpatologiske metoder**	4,8	4,8	4,8	5,0	4,8	3,0	5,0
7) Interesse i dag for teoretisk opplæring i molekylærpatologi**	5,1	5,1	5,2	5,2	5,7	5,5	3,0
8) Interesse i dag for praktisk opplæring i molekylærpatologi**	4,0	4,3	3,2	3,8	4,8	3,5	2,3
Antall svar (n) #	24	19	5	5	12	2	3

* Dårlige = 1; Svært gode = 6

** I svært liten grad = 1; I stor grad = 6

*** < 2 uker = 1; 3-4 = 2; 5-6 = 3; 7-8 = 4; 9-10 = 5; > 10 uker = 6

Alder ikke oppgitt for to spesialister

Til tross for relativt små tall i noen grupper mener vi at undersøkelsen peker på klare tendenser når det gjelder patologers oppfatning av og holdning til feltet molekylærpatologi. Den generelle oppfatningen er at egne kunnskaper er små og behovet for bedre opplæring stort. De fleste antar at molekylære undersøkelser vil få relativt stor betydning for ens fremtidige virke som patolog, og ønsket om egen opplæring i slike metoder er så absolutt til stede. Den eldste aldersgruppen skiller seg litt ut ved at interessen for egen læring synes noe mindre. Forklaringen kan være at de eldste patologene prioriterer å opprettholde arbeidsinnsatsen fremfor å lære nye undersøkelsesmetoder når pensjonisttilværelsen nærmer seg.

Et gjennomgående trekk er at samtlige grupper var mer interessert i teoretisk enn i praktisk opplæring, både generelt og for egen del. Dette til tross for at det først er ved selv å utføre analysene, en virkelig oppnår full forståelse av en metode, dens vanskelighetsgrad og feilkilder. Sammenhengen kan være at patologene i en allerede presset arbeidssituasjon anser det som enklere og mer effektivt å få passiv informasjon (på seminarer etc.) enn å bruke mange timer på aktivt å arbeide på et laboratorium. I praksis vil jo ikke legene selv utføre analysene; dette vil bli gjort av teknikere og ingeniører.

Det mest overraskende resultatet var svaret på spørsmål 5: "Hvor mange uker av spesialistutdanningen i patologi bør samlet avsettes til teoretisk og praktisk opplæring i molekylærbiologi?". Gjennomsnittet for alle grupper var her 4.1, tilsvarende 7-8 uker. Dette synes lenge fordi en vanligvis avsetter kun 1-2 ukers opplæring i sentrale emner som spesialfargemetoder, immunhistokjemi og elektronmikroskopi i løpet av hele spesialistutdanningen i patologi. Faktisk vil det bli meget vanskelig å reservere så mye som to måneder til molekylærpatologi gitt alle de andre kravene som kandidatene skal oppfylle.

Noen har muligens et bilde av patologer som konservative leger som holder fast ved gamle og veletablerte prinsipper for diagnostikk. Vår lille undersøkelse gir ingen støtte for dette synet. Tvert i mot oppfatter vi interessen for opplæring i mo-

lekylærpatologi som meget stor. Et par feilkilder skal likevel nevnes. Mer enn 20 % av legene svarte ikke på skjemaet, og disse kan ha det mest kritiske synet på molekylærgenetikkens plass i patologifaget. De legene som sendte inn svar, kan kanskje ha antatt at vi "ønsket" en positiv respons, og slik sett ubevisst blitt påvirket til å innta en velvillig holdning til molekylærpatologi (til tross for anonymisering av spørreskjemaet).

Spesialitetskomiteen

Spesialitetskomiteen meddelte i brev av 28.01.2003 at molekylærgenetiske undersøkelser både kan være et verdifullt tilbud til den lokale spesialistutdanningen i patologi i Bergen, og at det er ønskelig at en ved Haukeland universitetssykehus holder et nasjonalt kurs i fagområdet. I denne sammenheng må det bemerkes at et nasjonalt kurs i molekylærpatologi ble forsøkt avholdt i Trondheim våren 2003, men ble avlyst angivelig fordi det ikke meldte seg nok deltakere.

Opplæring i molekylærgenetiske problemstillinger og undersøkelsesmetoder er ikke etablert som en del av dagens spesialistutdanning i patologi. Ut fra tilbakemeldingen fra spesialitetskomiteen i patologi sentralt og svarene på spørreundersøkelsen lokalt synes det svært ønskelig å integrere slik opplæring i spesialistutdanningen. Vi antar også at det vil være av verdi for allerede ferdige spesialister å få anledning til å delta i den samme undervisningen på frivillig basis.

Utdanningsmodul i molekylærpatologi

For å oppnå spesialistgodkjenning i patologi kreves bestått medisinsk embetseksamen, utført norsk turnustjeneste, et visst antall kurstimer og et minimumskrav til antall utførte obduksjoner, organ-, vevs- og celleundersøkelser. I tillegg er det et fem-års krav til anvendt tid etter turnustjeneste, der minimum fire år av tjenesten

skal utføres ved godkjent patologiavdeling. De generelle og spesifikke læringsmålene for spesialistutdanningen i patologi, samt gjennomføringsplan, er gitt i ref. (1).

Læringsmål

De læringsmål vi foreslår for en modul i molekylærpatologi, tar sitt utgangspunkt i spesialiteten medisinsk genetikk, hvor opplæring i molekylærgenetiske undersøkelser (i forbindelse med utredning for arvelig sykdom) utgjør en meget viktig del av utdanningen (ref. 2). Hovedmålet med en modul i molekylærpatologi må være at kandidaten skal få innsikt i de molekylærgenetiske teknikker som er aktuelle i patologi-faget. Dette omfatter (1) Indikasjonene for molekylærgenetiske undersøkelser, (2) Det praktiske laboratoriearbeidet, (3) Tolkning av resultatet og vurdering av mulige feilkilder, og (4) Formidling av svaret til rekvirent. Hovedvekten skal her legges på tolkning av de molekylærgenetiske laboratoriefunnene og å sette dem inn i en korrekt sammenheng med de "klassiske" patologiske undersøkelser (vevs- og celleundersøkelser, immun-histokjemi) som er gjennomført på prøvematerialet, samt med de kliniske opplysningene som er gitt om pasienten.

Kandidaten skal ha detaljert kunnskap om:

- Indikasjoner for molekylærpatologisk diagnostikk
- Ulike prøvematerialer og prøvetakingsprosedyrer ved molekylærpatologisk diagnostikk
- Tolkning av molekylærpatologiske prøvesvar
- Polymerase-kjedereaksjonen (PCR) og andre teknikker som for tiden er aktuelle i et molekylærpatologisk laboratorium for påvisning av endringer i arvestoffet

Kandidaten skal ha god kunnskap om:

- Arvestoffets struktur og funksjon

- Mutasjonsmekanismer og molekylærgenetiske endringer i kreftceller
- Bruk av ulike databaser for innhenting av molekylærgenetisk informasjon

Gjennomføringsplan

Undervisningen i molekylærpatologi må integreres i den etablerte opplæringen av spesialistkandidater i patologi. Molekylærpatologidelen må bestå både av teoretisk undervisning i emnene listet ovenfor og praksis i form av spesifikke diagnostiske problemstillinger ved pasientkasus. Vi vil anse det som mest realistisk at den samlede tidsbruken i en begynnerfase avgrenses til fire uker totalt. En mulighet er å samle undervisningen i to perioder à to uker hvert annet år. Det ville sterkt være å anbefale at kandidatene selv fikk prøve å utføre f.eks. PCR-analyser. For øvrig må endring av undervisningsplanen tas opp i den lokale spesialistkomiteen. Det vil være naturlig å invitere allerede ferdige utdannede spesialister til deltagelse på frivillig basis.

Nåværende krav til spesialiteten i patologi er at kandidaten skal ha hatt aktiv deltagelse i mikroskopisk undersøkelse av minimum 4500 biopsier (vevsprøver). Her kan det i fremtiden bli aktuelt å spesifisere at et begrenset antall av disse, f.eks. 50, skal inkludere molekylærgenetiske undersøkelser (mest aktuelt i forbindelse med lymfom- og sarkomdiagnostikk). Tilsvarende skal kandidaten i cytologi praksisen, altså når det gjelder celleundersøkelser, ha besvart minst 1500 livmorhalsprøver. Teknikker for molekylær påvisning av humant papillomavirus (HPV) ved risiko for livmorhalskreft er nå under etablering ved flere norske patologiavdelinger, og dermed kan også krav om erfaring med HPV-screening etter hvert tenkes å komme inn. Kandidater som utdannes på sykehus hvor man ikke har molekylærpatologisk laboratorium, må i så fall hospitere ved en større patologiavdeling (slik det i dag av og til gjøres i rettspatologi) eller delta på kurs for å få dekket kravet om molekylærpatologisk erfaring.

Endelig bør det etableres et nasjonalt legekurs i molekylærpatologi. Et slikt kurs vil også være meget aktuelt for beslektede spesialiteter (som medisinsk genetik og onkologi). Kurset bør avholdes hvert annet eller hvert tredje år, og inngå som et obligatorisk krav for spesialistutdanningen i patologi. Emnene kan være teoretisk orienterte (basal molekylærgenetisk kunnskap, mutasjoner og mutasjonsmekanismer, arvelig kreft, epigenetiske fenomener i kreft etc.), metodologisk orienterte (PCR, fluorescens in-situ hybridisering, mikromatriser, lasermikrodisseksjon, komparativ genomisk hybridisering) og diagnostisk orienterte (lymfom- og sarkomdiagnostikk, gastrointestinale stromale svulster, HPV-screening ved livmorkreft m.m.). Et slikt nasjonalt kurs vil kanskje ha størst gjennomslagskraft dersom det gjennomføres som et samarbeid mellom flere molekylærpatologiske laboratorier, f.eks. i Trondheim, Oslo og Bergen.

Konklusjon

For å gi spesialistkandidatene en oppdatert og fremtidsrettet utdanning i patologi, er det nødvendig å inkludere teoretisk og praktisk opplæring i fagområdet molekylærpatologi. Dette kan trolig tilpasses innenfor rammene av dagens spesialistutdanning. Et nasjonalt kurs i molekylærpatologi vil være en nødvendig komponent her.

Referanser

1. Målbeskrivelse og gjennomføringsplan. Patologi, Spesialitetskomiteen for patologi. Den norske Lægeforening 2000.

(www.legeforeningen.no/index.db2?id=1539)

Målbeskrivelse og gjennomføringsplan. Medisinsk genetikk. Spesialitetskomiteen for medisinsk genetikk. Den norske Lægeforening 2000.

(www.legeforeningen.no/index.db2?id=1504)

Vedlegg

Spørreskjema

