

## De veranderende plaats van de patholoog in de medische zorg. I. Steeds meer mogelijkheden met steeds minder materiaal

R. W. M. GIARD

'All areas of laboratory medicine must take a step back, consider the past, assess the present, and develop a position for the future'.<sup>1</sup>

De aan het einde van de tachtiger jaren door Relman aangekondigde derde revolutie binnen de geneeskunde, het aanbreken van een tijdperk waarin de arts rekenschap en verantwoording van zijn handelen moet gaan afleggen, heeft inmiddels volop plaatsgevonden,<sup>2</sup> en de ontwikkelingen zijn zeker niet aan Nederland voorbijgegaan. Vooral de beperkte budgettaire ruimte vormt de drijvende kracht achter het zoeken naar de meest verantwoorde, produktieve en efficiënte manier van werken. De medische praktijkvoering moet, veel meer dan in het verleden, methodisch goed worden onderbouwd.<sup>3</sup> Aan alle medische beroepsbeoefenaren wordt gevraagd het nut, de doelmatigheid en de kwaliteit van de door hen verleende zorg expliciet te maken, wat onder meer zowel zelfonderzoek als plaatsbepaling van hun bijdrage in het gehele zorgproces insluit.<sup>4,5</sup>

Wie de betekenis van de pathologie in de hedendaagse gezondheidszorg wil beoordelen, kan die niet eenvoudigweg afmeten aan wat het vak allemaal aan (nieuwe) mogelijkheden te bieden heeft. Niet alleen het vak verandert, maar ook de economisch-maatschappelijke context waarin het moet worden uitgeoefend en dus zal de plaatsbepaling van de pathologie in die veranderde en bredere samenhang moeten plaatsvinden.

In 3 korte artikelen wordt vanuit dit eigentijdse perspectief naar de betekenis van het werk van de patholoog binnen het proces van medische zorgverlening gekeken. Dit eerste artikel gaat over de veranderingen die de laatste jaren binnen de discipline hebben plaatsgevonden en voorts over de mogelijke betekenissen van cel- en weefseldiagnostiek. In het 2e artikel wordt eerst stilgestaan bij het evalueren van medische interventies en wordt vanuit die invalshoek de vraag bezien wat wel en wat niet naar de patholoog moet. In het laatste stuk komt aan de orde hoe de pathologie een bijdrage kan bieden aan een betere kwaliteit en een hogere doelmatigheid van de verleende medische zorg, waarbij vooral

---

Zie ook de artikelen op bl. 110 en 113.

---

de vraag aan de orde komt of de patholoog wellicht beter in een vroeger stadium van het medisch proces kan worden ingeschakeld dan nu het geval is.

### DE VERANDERINGEN BINNEN HET VAKGEBIED PATHOLOGIE

De beoefening van de pathologie is veranderd, zowel door de aard van het aangeboden materiaal als door de technische mogelijkheden voor bewerking ervan.

*Aangeboden materiaal.* Geen plek in het menselijk lichaam is nog langer onbereikbaar voor de biopsietang of voor de dunne biopsienaalden, waarmee kan worden gepuncteerd. De drempel voor het verrichten van invasief onderzoek is daardoor drastisch verlaagd, maar de grootte van de aldus verkregen weefselmonsters is nu in vergelijking met in- of excisiebiopten meestal sterk afgenomen. Van de patholoog wordt verwacht dat hij over dit beperkte cel- of weefselmonster met voldoende stelligheid betrouwbare uitspraken kan doen, die voor de patiënt grote behandelingsconsequenties kunnen hebben.

Een andere verandering die via het aangeboden materiaal aan het licht is gekomen, is de wijze waarop ziekte zich manifesteert. Aandoeningen komen tegenwoordig dikwijls in een vroeger stadium onder de aandacht van de patholoog, waardoor deze met een veel breder spectrum van een bepaalde ziekte wordt geconfronteerd dan vroeger. Dit kan worden verklaard doordat mensen eerder naar de dokter gaan, bevolkingsonderzoeken op grotere schaal en voor steeds meer aandoeningen worden verricht en het eenvoudiger is om zonder noemenswaardig risico voor de patiënt aan cel- of weefselmonsters te komen. Ook wordt de samenwerking met de huisarts intensiever, nu deze vaker kleine chirurgische ingrepen verricht en het excisiemateriaal laat onderzoeken of patiënten verwijst voor cytologische puncties. Als gevolg van deze ontwikkeling krijgt de patholoog bijvoorbeeld veel vaker te maken met vroege ontwikkelingsstadia van maligne tumoren. Het vaststellen van dergelijke 'vroege' afwijkingen betekent echter niet, dat er met zekerheid een maligne tumor zal ontstaan. De patholoog heeft bij dergelijke 'voorloperandoeningen' tot taak op grond van zijn kennis van het biologisch gedrag van die afwijkingen te bepalen of preventief dan wel therapeutisch ingrijpen nodig is.

---

St. Clara Ziekenhuis, afd. Klinische Pathologie, Olympiaweg 350, 3078 HT Rotterdam.  
Dr. R. W. M. Giard, patholoog en klinisch epidemioloog.

**Materiaalbewerking.** De lichtmicroscopische beoordeling van de op conventionele wijze geproduceerde weefselcoupes of celuistrijken blijft de spil van de diagnostiek, maar er zijn tal van aanvullende technieken ontwikkeld, waarmee biomoleculen in coupes of celuistrijken zichtbaar kunnen worden gemaakt; zo kunnen tegelijkertijd zowel de morfologische als de functionele als de moleculaire eigenschappen van cellen worden bestudeerd. Met immuno-enzymtechnieken kunnen bij tumoren celdifferentiatiekenmerken worden vastgesteld waarmee betere classificatie en typering van afwijkingen mogelijk zijn; zo kan met deze technieken van een morfologisch ongedifferentieerde maligne tumor worden bepaald of het gaat om een sarcoom, een carcinoom of een maligne lymfoom, wat van groot belang is voor de keuze van de therapie. Ook de reactie van tumoren op behandeling met hormonale therapie of chemotherapie kan met deze onderzoeksmethode worden voorspeld.

Sterk in opkomst zijn onderzoekstechnieken voor endogeen of exogeen genetisch materiaal.<sup>6-8</sup> Met in situ-hybridisatietechnieken kan de aanwezigheid van een bepaalde nucleïnezuursequentie, bijvoorbeeld van een bepaald gen of virus, in cellen worden aangetoond. Met interfase-cytogenetica kunnen (kwantitatieve) chromosomale afwijkingen worden opgespoord. Ook kan reeds in paraffine ingebed materiaal worden bewerkt voor een polymerasekettingreactie (PCR) voor het opsporen van bijvoorbeeld (punt)mutaties. Er valt dan bij de PCR niets te zien in weefselcoupes, maar de patholoog moet beoordelen of het daarvoor te gebruiken weefsel wel representatief is en hij moet de indicatie voor het onderzoek op grond van de morfologische bevindingen stellen. De opsomming van mogelijkheden voor materiaalbewerking is hiermee geenszins uitgeput.<sup>9 10</sup>

De patholoog krijgt dus in het aangeboden (schaarse) materiaal te maken met een grotere verscheidenheid aan ziektebeelden en hij kan met dit materiaal laboratoriumtechnisch veel meer doen. Als gevolg van de beschreven ontwikkelingen kunnen ziekte en het biologisch gedrag daarvan beter en gedetailleerder worden bestudeerd en het te verwachten ziektebeloop ook nauwkeuriger voorspeld. Dit weerspiegelt zich duidelijk in een toename van het informatiegehalte van de verslagen van de patholoog.<sup>11</sup> Het is daarbij niet de bedoeling met de veelheid aan – soms uiteenlopende – gegevens de clinicus met een diagnostische legpuzzel te confronteren, maar om een op integratie van die gegevens gebaseerde ziekteclassificatie en eventuele prognoseschatting aan te bieden.

#### DE MOGELIJKE BETEKENISSEN VAN CEL- EN WEEFSELDIAGNOSTIEK

De patholoog voorziet de behandelend arts van informatie, ontleend aan cel- en weefselonderzoek, en die gebruikt deze informatie bij de besluitvorming over eventuele verdere diagnostiek, schatting van de prognose en vaststelling van de behandeling van de patiënt. Het gaat niet alleen om het stellen van een diagnose. In de tabel zijn de verschillende categorieën gegevens, ontleend aan cel- en weefselonderzoek, weergegeven.

---

#### Mogelijke betekenissen van de uitkomsten van cel- en weefsel diagnostiek

---

##### *van directe betekenis voor de patiënt*

diagnostiek  
het aantonen en classificeren van ziekte  
het uitsluiten van ziekte  
weefselidentificatie/-verificatie  
opsporen van asymptomatische ziekte  
therapie  
bepaling therapiekeuze  
beoordeling van therapie-effect  
prognoseschatting  
chronologie: bepaling van ziektestadium  
biologie: gradering van de ernst van de ziekte

##### *van indirecte betekenis voor de patiënt*

terugkoppeling naar de klinische diagnostiek  
onderwijsdoeleinden  
verzamelen van nauwkeurige gegevens over ziekte-incidentie  
onderzoeksdoeleinden  
ziekenhuis- en (of) gezondheidszorgmanagementinformatie

---

Van directe betekenis voor de patiënt zijn vanzelfsprekend het aantonen en classificeren van een ziekteproces, maar ook het uitsluiten van ziekte is van belang. Bij sommige operatieve ingrepen wordt het verwijderde weefsel niet zozeer ingestuurd voor het stellen van een diagnose, maar meer voor het uitsluiten van een (maligne) aandoening, die anders niet herkend zou worden. Ook bij therapiekeuze, bijvoorbeeld in geval van hormonale therapie bij mammacarcinoom, kan de immunohistochemisch bepaalde aanwezigheid van oestrogenreceptoreiwit van belang zijn.

Steeds belangrijker is de prognoseschatting bij maligne tumoren, die deels gebaseerd is op het vaststellen van het chronologische stadium van tumorontwikkeling (vooral gebaseerd op tumorgrootte en de aanwezigheid van lymfekliermetastasen), deels op het bepalen van de biologische eigenschappen van tumorcellen.

#### INFORMATIEVERSCHAFFING

De indeling van ziekten is voor een groot gedeelte pathologisch-anatomisch bepaald en veel ziekten zijn dus primair morfologisch gedefinieerd, waardoor cel- en weefsel diagnostiek, in vergelijking tot andere diagnostica, de zekerste classificatie bieden. Het analyseren van zorgvuldig geregistreerde uitkomsten van cel- en weefsel diagnostiek kan zo op indirecte wijze bijdragen tot verbetering van de kwaliteit van medische zorg. Systematische (landelijke) registratie van ziekten kan inzicht geven in de zwaarte van tal van aandoeningen en uit veranderingen in de tijd kan de ontwikkeling van de zorgvraag worden afgeleid. Bovendien kunnen andere geregistreerde gegevens uit dat bestand bruikbaar zijn voor het verschaffen van managementinformatie betreffende de behoefte aan materiële en personele voorzieningen van het laboratorium.<sup>12</sup>

Het toegenomen indirecte belang van kwantitatieve gegevens over cel- en weefsel diagnostiek maakt het noodzakelijk om doelgericht en op veel uitgebreidere schaal allerlei gegevens te verzamelen en te analyseren met betrekking tot cel- en weefsel diagnostiek (onder an-

dere eindiagnose, patiëntendemografie, relatie met andere klinische gegevens). Nederland kent een uniek landelijk pathologie-diagnoseregistratiesysteem, het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) dat primair bedoeld is voor de administratieve verwerking van onderzoeken en voor de archivering van de daaruit voortkomende cel- en weefseldiagnosen. Mede gezien de landelijke dekking van dit systeem is het mogelijk de geregistreerde gegevens ook voor andere dan directe patiëntenzorgdoeleinden te gebruiken. Een voorbeeld daarvan is de recente evaluatie van alle baarmoederhalsuitstrijkjes, afgenomen in 1992. Dit onderzoek liet een relatie tot het vóórkomen van baarmoederhalskanker te hoge frequentie van cytologische afwijkingen zien. Daaruit bleek de noodzaak tot het bijstellen van (ab)normaliteitscriteria, tot andere herhalingsadviezen en een nauwkeuriger indicatiestelling.<sup>13</sup> Daarnaast biedt dit bestand de mogelijkheid getalsmatige informatie over ziektelast te verzamelen en te controleren.

Nu door het huidige economisch-maatschappelijke kader voortdurende systematische evaluatie van uitkomsten zo belangrijk is geworden, heeft de patholoog er een nieuwe taak bij gekregen. Het is nu niet alleen zo dat er steeds meer mogelijk is met almaar kleinere biopoten, maar ook dat de gegevens die daaruit voortkomen meer betekenis hebben dan alleen ten behoeve van de individuele patiënt. Het bijeenbrengen van uitkomsten van cel- en weefseldiagnostiek in een bestand, het integreren van klinische data daarin en het systematisch analyseren ervan kan belangrijke informatie opleveren. De uitkomsten kunnen van nut zijn voor het nazien en zondig bijsturen van medisch handelen, maar ook voor het beheer van laboratoria (werklast, personeelsplan, inkoop et cetera) en voor het ziekenhuismanagement. De beroepsbeoefenaar is daarom niet alleen pathomorfoloog, maar in toenemende mate ook patho-informatoloog.<sup>14</sup> Een en ander betekent dat de laboratoriuminformatiesystemen op deze taak toegesneden moeten zijn en hulp bij klinische besluitvorming moeten kunnen bieden.<sup>15</sup>

Het werk van de patholoog is veelomvattender en complexer geworden. Er wordt gemakkelijker gebruik gemaakt van (minimale) invasieve technieken, het ziektespectrum is daardoor uitgebreider geworden, er zijn veel meer technologische mogelijkheden voor cel- of weefselbewerking en de hoeveelheid informatie per onderzoek is toegenomen. Bovendien stijgt de betekenis van cel- en weefseldiagnostiek uit boven het niveau van de individuele patiëntenzorg naar het niveau van beleidsinformatie voor ziekenhuis en gezondheidszorg in het algemeen.

#### LITERATUUR

- 1 Hilborne LH. Pathology in the 1990s. *Am J Clin Pathol* 1993;99 Suppl 1:S1-2.
- 2 Relman AS. Assessment and accountability. The third revolution in medical care. *N Engl J Med* 1988;319:1220-2.
- 3 Evidence-based working group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268:2420-5.
- 4 Commissie Keuzen in de zorg. Kiezen en delen. Rijswijk: Ministerie van WVC, 1991.
- 5 Friedman E. Changing the system. Implications for physicians. *JAMA* 1993;269:2437-42.
- 6 Nakamura RM, McLendon WW, editors. College of American Pathologists Conference XXIV: molecular pathology. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:455-92.
- 7 Molecular techniques in diagnostic pathology. *Hum Pathol* 1994;25:555-614.
- 8 Crocker J, editor. Molecular biology in histopathology. Chichester: Wiley, 1994.
- 9 Lindner J. Next-generation technologies. Impact on the work load of the pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:586-9.
- 10 Gerards J, McLendon WW. Pathology and laboratory medicine. *JAMA* 1994;271:1700-1.
- 11 Cross SS, Bull AD. Is the informational content of histopathological reports increasing? *J Clin Pathol* 1992;45:179-80.
- 12 Peterson P, Hilborne LH. Facing managed care's challenge to pathology. *Am J Clin Pathol* 1993;99 Suppl 1:S3-6.
- 13 Giard RWM, Hermans J, Doornewaard H. Landelijke resultaten van cervixcytologische diagnostiek in 1992; de screening kan doelmatiger. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:1325-30.
- 14 Hartmann WH. The pathologist of 2001 as seen in 1991. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:600-1.
- 15 Buffone GJ, Beck JR. Informatics. A subspecialty in pathology. *Am J Clin Pathol* 1993;100:75-81.

Aanvaard op 2 november 1994

## *De veranderende plaats van de patholoog in de medische zorg. II. Wat moet wel en wat niet naar de patholoog?*

R. W. M. GIARD

In deze tijd van beperkte budgettaire middelen is de vraag gerechtvaardigd of alles wat binnen het vakgebied van de pathologie technisch mogelijk is ook werkelijk nodig is. Daarmee zijn we aangeland bij het punt van de

---

Zie ook de artikelen op bl. 108 en 113.

---

beoordeling van medische interventies vanuit de brede economisch-maatschappelijke invalshoek, nu toegespitst op de pathologie. Bij het vaststellen van nut en doelmatigheid van cel- of weefseldiagnostiek moeten twee vra-

St. Clara Ziekenhuis, afd. Klinische Pathologie, Olympiaweg 350, 3078 HT Rotterdam.  
Dr. R. W. M. Giard, patholoog en klinisch epidemioloog.