

Come cambia la Medicina di Laboratorio

P. Cappelletti

Laboratorio di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli di Pordenone

Riassunto

La Medicina di Laboratorio è in grande cambiamento da almeno dieci anni a questa parte. Tradizionalmente focalizzata sull'aspetto analitico, è andata mutando verso una visione olistica, costruita intorno al paziente e, di conseguenza, centrata sulle necessità dei medici clinici. La trasformazione della Medicina di Laboratorio ha alcuni fondamentali motivi: il cambiamento strutturale del proprio focus, e cioè gli umani cui essa si rivolge, e le modificazioni dell'assistenza e dell'organizzazione sanitaria; i progressi medici ed una crescente disponibilità tecnologica; il mutamento delle necessità formative. Ma è stata la maturazione della tecnologia l'elemento più eclatante del cambiamento. I problemi della sanità sono stati attribuiti dall'Institute of Medicine a 4 motivi principali: il crescere della complessità della scienza e della tecnologia, il mutamento demografico con l'aumento dei malati cronici, un sistema sanitario inadeguato, difficoltà nell'esplosione informatica. Lo sviluppo di scienza e tecnica è stato maggiore di quanto l'organizzazione sanitaria è riuscita a tradurre in pratica, per offrire una sanità sicura, efficace, efficiente ed equa. La Medicina di Laboratorio risponde a 4 livelli: la validità analitica; la validità clinica (a quale quesito clinico risponde); l'utilità clinica (qual è l'outcome dei pazienti che hanno utilizzato il test); il contesto sociale. Difficoltà persistono e grande attenzione è richiesta per l'accuratezza analitica, la ricerca degli outcome, l'azione nel contesto sociale. Infine l'aspetto organizzativo assume il ruolo di sintesi delle grandezze e dei limiti della tecnologia diagnostica. Sotto questo profilo, sono 3 i grandi temi della riorganizzazione italiana: superamento delle frammentazioni e disuguaglianze regionali nel servizio fornito; regole evidence-based ed ispirate ai modelli anglosassoni per la riorganizzazione del Laboratorio, compresa la problematica dei Point-of-Care Testing; il ripensamento ed il rilancio della preparazione dei professionisti della Medicina di Laboratorio.

Summary

How Laboratory Medicine is changing

In the past ten years, the Laboratory Medicine changed dramatically, from a traditional focus on analytic activity to a global vision about the discipline - patient-centered and sensitive to the clinicians' needs. The "transfiguration" of Laboratory Medicine has several reasons: demographic and pathological change of human being and correlate demands in healthcare organizations; the medical progress and increasing technological explosion; new professional skills and competences. The technological revolution is the main driver of the change. The Institute of Medicine attributed shortcomings in healthcare to 4 main reasons: the growing complexity of science and technology; the increase in chronic conditions; an inadequate healthcare delivery system; constraints on exploitation of the revolution in information technology. Science and technology advanced more rapidly than the ability of healthcare systems to deliver them safely, effectively, efficiently, and equitably. Laboratory Medicine responds by 4 levels of intervention: analytical validity; clinical validity; clinical usefulness; social context. Because of persistent difficulties in those fields, great attention is required for analytical accuracy, outcomes research, and actions in social context. The reorganization of Laboratory Medicine services represents the point of fusion of strength and limits of technologic diagnostics. The main issues in the Italian reorganization are: overcome of regional inequalities in delivery of Laboratory services; evidence-based guidelines and rules, inspired by "Pathology Modernisation", for reorganization and use of technology; reconsideration and improving of the education and training of the Laboratory Medicine professionals.

Key words: Laboratory Medicine, reorganization, outcome research, professionalism.

1. Come è cambiata la Medicina di Laboratorio

La Medicina di Laboratorio è in grande cambiamento da almeno dieci anni a questa parte.

Tradizionalmente focalizzata sull'aspetto analitico, è andata mutando verso una visione olistica, costruita intorno al paziente e, di conseguenza, centrata sulle necessità dei medici clinici.

“La Medicina di Laboratorio esprime con pienezza, pari solo alle discipline della Medica Interna o della Medicina Generale, la potenziale visione olistica del paziente, il contrasto tra l'opportunità della specializzazione e le necessità della comprensione globale clinica ed umana, il possibile distacco dal paziente e la frequente frammentazione del sapere. Il tema, forse, non ha una soluzione unitaria: la disciplina è, infatti, talmente ricca di conoscenze e di sviluppi fisiopatologici e tecnologici, da un lato, e, dall'altro, si articola in contesti così diversi per popolazione servita, patologie prevalenti, conoscenze richieste (medicina territoriale, ospedali, centri accademici) da rendere difficile stabilire definizioni “normative” unitarie. Tuttavia questa ricchezza non va dispersa in mille rivoli che inaridiscano solitari ma va riportata alla pienezza della comprensione globale delle complessità”¹.

Questo ampliamento di senso della Medicina di Laboratorio può essere descritto da 2 punti d'osservazione: dall'interno della disciplina e dall'esterno della stessa ma nel più vasto ambito dei processi sanitari.

Dal punto di vista della disciplina, la visione olistica ed il superamento dell'ambito puramente analitico ha condotto alla definizione del Total Testing Process come sintesi teoretica dei 2 concetti fondanti - il brain-to-brain loop di Lundberg, ri-descritto come colloquio tra due cervelli (clinico e laboratorista) a cura dell'attività coordinata e collaborativa di un'equipe complessa ed articolata nelle sue responsabilità ed autonomie, tenuta insieme dalla “mission” e dalla responsabilità clinico-organizzativa, e l'essenza della Medicina di Laboratorio, che consiste nel suo compito di dare risposta al quesito clinico, esplicito od inespresso esplicantesi nella interfaccia clinica-laboratorio - e come descrizione comprensiva di un processo di produzione ed utilizzo di informazioni mediche in cui la fase pre-analitica e quella post-analitica, che prevedono il rapporto diretto con i clinici, hanno assunto un fondamentale rilievo.

Da un punto di vista della medicina, angolo visuale più complesso e comprensivo, la visione olistica della Medicina di Laboratorio implica un suo puntuale inserimento all'interno dei percorsi assistenziali diagnostico-terapeutici e di medicina preventiva, in un ruolo importante documentato dall'ormai comune aforisma che i due terzi delle decisioni mediche è sorretto (anche) dalla diagnostica di Laboratorio.

La trasformazione della Medicina di Laboratorio ha alcuni fondamentali motivi: il cambiamento strutturale del proprio focus, e cioè gli umani a cui essa si rivolge, e le modificazioni dell'assistenza e dell'organizzazione sanitaria; i progressi medici ed una crescente disponibilità tecnologica; il mutamento delle necessità formative.

I cambiamenti sociali che riguardano direttamente la Medicina di Laboratorio sono l'aumento di anziani e malati cronici; la diffusione del concetto di continuità di cura, con l'aumento della centralità della medicina di base e ter-

ritoriale, l'integrazione di istituzioni diverse e la diminuzione delle strutture per acuti; l'aumento della richiesta di benessere, delle aspettative individuali e sociali verso la medicina e della percezione popolare della *placeless society*.

Il complesso mutare delle esigenze formative in relazione alle nuove opportunità della professione sono marcate da un lato dall'emergere di una “nuova” figura di Tecnico di Laboratorio attraverso la nuova strutturazione curricolare e professionale e dall'altro lato dalla sempre maggior richiesta di competenze ai dirigenti di laboratorio, così come si evince dal dibattito formativo in corso nell'ultimo lustro sulle due rive dell'Atlantico. “Clinical Pathology, also referred to as Laboratory Medicine, is an expansive discipline that is anchored in the clinical laboratory and encompasses a fund of knowledge, reasoning, and skills in pathophysiology, diagnostics, and therapeutics”².

L'espandersi delle conoscenze mediche ha offerto un adeguato substrato alla Medicina di Laboratorio. D'altra parte lo sviluppo del Laboratorio ha offerto possibilità diagnostiche e terapeutiche prima non immaginabili alle attività cliniche: individuazione dell'etiologia di malattie come per l'*Helicobacter pylori*, marcatori sensibili e specifici come la troponina nelle Sindromi Coronariche Acute, indicatori prognostici e predittivi come il BNP nelle malattie cardiache o gli autoanticorpi nell'Artrite Reumatoide, la possibilità di diagnosi molecolari precoci e di suscettibilità individuali specialmente in ambito oncoematologico.

Ma è stata la maturazione della tecnologia l'elemento più eclatante del cambiamento.

Esempio un poco mitico è la tecnologia molecolare che consente l'individuazione del genoma umano con le possibili ricadute della personalizzazione degli approcci terapeutici e delle cure. Le prospettive della nanotecnologia sono estese a tutto il campo medico, in particolare verso la terapeutica, dove il controllo della dose e del sito di rilascio dei farmaci a livello cellulare e molecolare è un obiettivo ambizioso. Nella diagnostica le aspettative sono per una possibilità di “molecular imaging” e per la nanodiagnostica, espressamente nelle aree della scoperta di biomarcatori, delle diagnosi oncologiche e della individuazione di microorganismi infettivi. “Nanotechnology on a chip is a new paradigm for total chemical analysis systems”³. Inoltre la nanotecnologia promette di sviluppare le possibilità di point-of-care testing, di integrare diagnostica e terapeutica e di consentire una vera medicina personalizzata.

Il convergere della tecnologia della misura (integrazione, *front-end automation*, miniaturizzazione, robotizzazione), della tecnologia digitale (hardware, software e periferiche - point-and-click; modem; CD-ROM) e della tecnologia della comunicazione (LAN, WAN) hanno costituito le condizioni per l'automazione totale o modulare - base delle concentrazioni organizzative - ma anche dello sviluppo della strumentazione adeguata alla diagnostica al letto del paziente. Centrale sotto questo profilo lo sviluppo informatico che costituisce il vero sistema nervoso delle attività del Laboratorio. In particolare esso consente la possibilità di eseguire e refertare gli esami di laboratorio in tempo reale. Nella medicina d'urgenza, per esempio, la disponibilità di informazioni di laboratorio in tempo reale ha modificato radicalmente l'approccio al paziente e la gestione clinica di numerose condizioni e patologie.

2. Prospettive ed obiettivi

I problemi della sanità americana, e di riflesso di quella del mondo occidentale, sono stati attribuiti dall'Institute of Medicine⁴ a 4 motivi principali: il crescere della complessità della scienza e della tecnologia, il mutamento demografico con l'aumento dei malati cronici, un sistema sanitario inadeguato, difficoltà nell'esplosione informatica. Lo sviluppo di scienza e tecnica è stato maggiore di quanto l'organizzazione sanitaria è riuscita a tradurre in pratica, per offrire una sanità sicura, efficace, efficiente ed equa. Le necessità prevalenti sono un adeguato sviluppo della ricerca traslazionale in medicina e l'attenzione focalizzata agli outcome. Ciò vale ovviamente anche per la Medicina di Laboratorio. Per quanto riguarda le tecnologie diagnostiche gli incentivi allo sviluppo di ricerche traslazionali e di evidenza sono deboli, sia per l'oggettiva difficoltà di esse sia perché l'atteggiamento politico è ancora impregnato da una visione a "silo" dell'assistenza, fortemente compartimentata e focalizzata per la diagnostica quasi unicamente sul costo dei test piuttosto che al loro valore nei percorsi assistenziali e nell'economia sanitaria globale.

Un approccio corretto e sistematico alla valutazione di un test diagnostico⁵ dovrebbe coinvolgere almeno 4 aspetti: la validità analitica; la validità clinica (a quale quesito clinico risponde); l'utilità clinica (qual è l'outcome dei pazienti che hanno utilizzato il test); il contesto sociale, compresi i problemi etici, economici e legali. La visione collima con quella proposta per la "patient safety", nella visione⁶ a cerchi concentrici della sicurezza del risultato, del processo, dell'esito e della sfera sociale. D'altra parte è noto che qualità e sicurezza sono 2 facce della stessa medaglia.

La necessità di una rinnovata attenzione alla accuratezza è stata più volte ricordata. Recentemente Linda Thienpont⁷ si è chiesta chi bacerà la Bella Addormentata (l'accuratezza), sostituita molto spesso nell'automazione dalla ripetibilità e dalla semplificazione e nelle analisi decentrate dalla semplicità e dall'immediatezza. Non può essere un compito esclusivo della professione ma deve coinvolgere in un rapporto dialettico anche l'industria che sviluppa ed appronta i test.

L'importanza e le difficoltà degli studi di outcome in Medicina di Laboratorio sono stati descritti molto bene da Bruns⁸ nel 2001. Le difficoltà persistono. In una analisi negli articoli del 2005 dei principali giornali della professione (Clinical Chemistry e Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) e della medicina (Lancet e New England Journal of Medicine), la Danish Society of Clinical Biochemistry⁹ ha individuato 829 articoli originali di ricerca sull'outcome di cui solo 7 (0.8%) classificabili come studi di outcome per test diagnostici (6 su NEJM; 1 su Clinical Chemistry).

Le valutazioni del contesto sociale aprono per la Medicina di Laboratorio il rapporto con la *Health Technology Assessment* (HTA)¹, nella sua definizione di forma globale di ricerca delle conseguenze a breve e lungo termine dell'applicazione tecnologica sui pazienti. Due punti sono particolarmente critici in questa ottica¹: il rapporto tra HTA ed EBM e i rischi dell'espansione dell'interdisciplinarietà. In effetti HTA implica *effectiveness*, appropriatezza, costo della tecnologia ma non necessariamente al livello del paziente singolo - che invece è esattamente il campo del-

l'EBM, volta alla pratica clinica e allo specifico quesito clinico, in quel paziente ed in quel *setting* - nel senso che comprende le conseguenze singole ma inserite nel contesto organizzativo ed economico. Sotto questo profilo HTA offre un ponte essenziale tra la ricerca di base e lo sviluppo e l'applicazione pratica della tecnologia medica, tra il paradigma scientifico e il paradigma istituzionale. L'interdisciplinarietà si allarga a discipline non mediche, dato che il focus è sulla *decision-making* nei suoi aspetti di pianificazione, amministrazione e gestione. Questo *shift*, dalla tradizionale adozione di tecnologia operata dai medici ad un sistema più complesso, richiede una disponibilità all'integrazione, una apertura a problemi diversi dai tradizionali ma anche la sorveglianza della possibile marginalizzazione.

Tra gli aspetti "sociali" ricorre il dovere della Medicina di Laboratorio nel suo rapporto con i cittadini. In particolare nella corretta informazione riguardo allo sviluppo e alle possibilità della Medicina e della Diagnostica, ricordando a fronte di tanti trionfalismi i limiti intrinseci della tecnologia. Come si era puntualizzato nel Congresso Nazionale di Lamezia dedicato alla Medicina Molecolare¹⁰, la genomizzazione della Medicina è un obiettivo ancora distante: la corsa sfrenata alle analisi cosiddette genome-wide appare un abbaglio fondato su presupposti errati, che non sta dando i risultati attesi. "In effetti, la moda è divenuta tale che risulta ormai quasi difficile per i ricercatori del settore ottenere un finanziamento, se non si sventola una analisi genome-wide, mentre le principali riviste scientifiche al mondo si contendono la pubblicazione degli studi: eppure i risultati sinora ottenuti con questo sforzo immane sono un pugno di geni che rendono conto di una frazione molto piccola della complessiva predisposizione alle più comuni malattie. Secondo David Goldstein, genetista alla Duke University, l'errore è stato quello di dare per scontato che le variazioni genetiche da cercare fossero molto diffuse, mentre invece sono probabilmente rare, perché l'evoluzione ha fatto il suo mestiere eliminando tutto ciò che facilita le malattie. E' possibile però che a monte di queste prime delusioni ci sia un fraintendimento più profondo. Quasi tutti i gruppi che hanno imbracciato il setaccio dei chip genetici avevano in mente di tradurre subito i risultati in semplici test da mettere in commercio, grazie ai quali ciascuno di noi avrebbe potuto conoscere il proprio destino di malattia: secondo Francis Collins, uno degli artefici del progetto genoma, abbiamo tutti almeno 4 o 5 geni che ci rendono vulnerabili per qualche malanno comune. In realtà però resta il fatto che il reale potere di predire il futuro di malattia con l'analisi del Dna si è già dimostrato così basso da non poter essere seriamente proposto, se non per casi particolari. In sostanza, il setacciamento dei geni può consentire di scoprire aspetti ancora sconosciuti sulla biologia di questo o quel malanno, da cui possono poi nascere filoni di ricerca interessantissimi, ma visto come sfera di cristallo è poco meglio di quella degli indovini da strada"¹¹.

Infine l'aspetto organizzativo assume il ruolo di sintesi delle grandezze e dei limiti della tecnologia diagnostica. Sotto questo profilo, sono 3 i grandi temi della riorganizzazione italiana.

Il primo è il superamento della frammentazione e disuguaglianza nord-sud e tra regioni della fornitura di un ser-

vizio sicuro, efficace, efficiente, tempestivo, equo e centrato sul paziente¹². La dissociazione si può esemplificare nell'esperata differenza fra le oltre 500 strutture di laboratorio di alcune Regioni e la previsione di non più di 5 laboratori clinici in altre con simile numero di abitanti. Un secondo elemento è il differente rapporto fra pubblico e privato esistente a livello delle diverse regioni. Un terzo punto è l'assenza di regole, anche flessibili, per l'attivazione di modelli condivisi ed equi di strutturazione, programmazione della rete dei servizi e di regolamentazione delle attività di laboratorio clinico. In poche realtà regionali, per esempio, i processi di autorizzazione ed accreditamento sono stati attivati nella realtà. Non esiste alcuna normativa che affronti il dilagante problema dei POCT, forma ineludibile di servizio costruito intorno al paziente, aspetto in aumento esponenziale delle diverse declinazioni della disciplina, strumento efficace per la medicina generale, per le cure domiciliari e per i servizi di emergenza, ma che è abbandonato alla de-connectivity e alla pratica dell'"immediacy for accuracy".

Il secondo tema sono i modelli ai quali si ispirano le riorganizzazioni italiane. Tra il modello delle "reti" e quello dei "consolidamenti geografici", al di là delle formule e dei documenti politici, la scelta è stata per il modello "americano" malgrado le evidenze mostrino che lo spirito guida di queste soluzioni conduce inevitabilmente all'aumento delle prestazioni e non alla loro appropriatezza. L'unico aspetto che pare fare da driver è un presunto risparmio monetario. I dati rilevati nelle Regioni settentrionali italiane confermano che la spesa totale per la diagnostica nel settore pubblico, compreso il costo del personale che si aggira tra il 50 e il 55%, si attesta tra il 2 e il 2.6% della spesa sanitaria totale. Nonostante ciò il Laboratorio è sotto razionalizzazione forzata. Nel documento finale di Modena - la proposta di "Patto per la modernizzazione e la umanizzazione della Medicina di Laboratorio in Italia" inviata alle Autorità sanitarie del Paese¹³ - SIMeL ha individuato il mutamento necessario alla Medicina di Laboratorio per rispondere adeguatamente alla sua natura - "fornire informazioni cliniche per la salute degli esseri umani". La Medicina di Laboratorio deve organizzarsi in una "rete" ("micro" nei rapporti interprofessionali ed interdisciplinari dell'equipe e "macro" nei rapporti tra organizzazioni che servono la popolazione "naturale") gestita (non si tratta di una rete da pescatore ma di una tela di ragno) di servizi (non semplicemente prestazioni o test)", per governare l'intero processo che la origina, attiva ed utilizza. Il punto chiave diventa l'amplificazione dell'interfaccia clinica-laboratorio, determinata dalla struttura a rete, rivolta al clinico ed al paziente, coinvolgente tutta l'equipe, caratterizzata dalla qualità della comunicazione e dalla sua coerenza con l'obiettivo clinico. La rete deve servire la propria popolazione "naturale", con una dimensione il cui valore minimo è dato dalla massa critica e dalla casistica necessaria all'esperienza e il limite massimo dalla efficacia clinica del servizio prodotto, in termini di outcome e non di output. La scelta in favore della "Pathology Modernisation" ha oggi ancora maggiori ragioni, alla luce del "The Carter's Report" e di più recenti valutazioni¹⁴. I principi cui dovrebbe riferire una riorganizzazione efficace sono: una stretta interrelazione tra tipologia di ospedale e tipologia (anche in termini di

specializzazione) di laboratorio; una continuità ospedale-territorio; una strutturazione intorno alle necessità del paziente, con l'integrazione delle diverse forme del servizio; integrazione con i percorsi clinici e rispetto delle esigenze curative ed assistenziali.

Il terzo tema è quello del ruolo professionale del Laboratorio, in equilibrio tra abilità specialistiche e conoscenze globali, tra percorsi di nicchia e risposte interpretative complessive. Già in apertura del Congresso Nazionale di Riva¹, lo scorso anno, ho ricordato le diverse proposte formative succedutesi nell'ultimo lustro, da quelle individuali a quelle istituzionali americane ed inglesi.

Wells and Smith¹⁵ hanno sottolineato che i compiti clinici del patologo di solito sono rivolti più alla popolazione che al singolo paziente e sono svolti in un contesto di gruppo clinico in cui altri hanno diretto rapporto con il paziente, ma che essi esistono e che per funzionare efficacemente il patologo deve essere competente nel guidare l'operatività del laboratorio in tutti gli aspetti critici del curriculum proposto.

Ancora recentemente ci si è chiesti se si debba preparare persone in Medicina di Laboratorio, in numero maggiore o minore rispetto al passato e come addestrarle. Le risposte di Mitchell Scott e David Bruns¹⁶ sono che l'esplosione della diagnostica richiede professionisti abili nella ricerca traslazionale, nella raccolta delle evidenze, nella definizione delle linee guida, nell'applicazione di qualità dei nuovi test, della loro "traduzione" ed interpretazione per i clinici non specialisti, nell'estensione dei principi e della pratica della sicurezza del paziente. I mutamenti demografici e le conseguenti mutazioni nel campo dell'assistenza, e l'attuale crisi delle vocazioni in Medicina di Laboratorio richiedono di formare un numero maggiore di professionisti per il prossimo futuro. Secondo David Bruns il prototipo del professionista di Laboratorio deve rispondere ad un archetipo che comprende: l'aspirazione a rispondere alle sfide della disciplina, conoscendone le frontiere, misurandosi con mentori e realtà cliniche, facendo della ricerca una componente essenziale dell'apprendimento e della professione; il coinvolgimento nei temi della disciplina e della medicina, attraverso la letteratura scientifica ed umanistica e la presenza attiva nelle società scientifiche; l'enfaticizzazione dei problemi etici, compresi quelli del conflitto di interessi e del plagiarismo o delle pubblicazioni duplicate, da un lato, e quelli inerenti il paziente, dall'altro, immersi nei più ampi confini della società.

In Italia, la diminuzione dei professionisti è forzata, nelle presenti riorganizzazioni, ma non si sta preparando una nuova generazione, se non forse per i tecnici. Ciò è causato da molte ragioni: la mancata visibilità della disciplina e la sua svalutazione come "struttura di supporto"; l'incertezza sul futuro stesso dei professionisti della Medicina di Laboratorio nell'organizzazione sanitaria; il basso ritorno in termini economici rispetto al lungo impegno di preparazione curriculare; l'attuale definizione legislativa dei percorsi di laurea e di specializzazione che stanno producendo un numero inadeguato di specialisti medici in molte discipline (dai radiologi ai pediatri); la carenza di una visione olistica della disciplina.

È urgente aprire un dibattito sui percorsi formativi istituzionali per la Medicina di Laboratorio in Italia, con l'obiet-

tivo di formare un numero adeguato di “nuovi” professionisti in grado di reggere la sfida della diagnostica futura, consci che il numero totale non sarà così grande come in passato ma che gli sviluppi scientifici e tecnologici aumentano la richiesta di “attori” di grandi abilità, competenza e visione nel campo della Medicina di Laboratorio.

Bibliografia

1. Cappelletti P. La Medicina di Laboratorio ed il miglioramento delle cure: un servizio essenziale, una prospettiva interdisciplinare, una visione olistica. *RIMeL/IJLaM* 2007;3(Suppl): 19-24.
2. Diamandis EO. Duties and responsibilities of laboratory scientists. *Clin Chim Acta* 2002;319:111-5.
3. Jain KK. Applications of nanotechnology in clinical diagnostics. *Clin Chem* 2007;53:2002-9.
4. Committee on quality of healthcare in America, Institute of Medicine. *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century*. Washington (DC): National Academy Press; 2001.
5. Walley T. Evaluating laboratory diagnostics: International collaboration to set standards and methods is urgently needed. *BMJ* 2008;336:569-70.
6. Cappelletti P. La sicurezza del paziente e la Medicina di Laboratorio. *RIMeL/IJLaM* 2006;2(Suppl):17-35.
7. Thienpont LM. Accuracy in Clinical Chemistry – who will kiss Sleeping Beauty awake? *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1220-2.
8. Bruns DE. Laboratory-related outcomes in healthcare. *Clin Chem* 2001;47:1547-52.
9. Madsen JS, Nybo M, Magid E, Hilden J, Hornung N, Larsen TB, et al. More studies on outcomes using biochemical diagnostic tests are needed: findings from the Danish Society of Clinical Biochemistry. *Clin Chem* 2008;54:1254-6.
10. Cappelletti P. La Medicina Molecolare e la Medicina di Laboratorio. *Riv Med Lab - JLM* 2003;4(S1):19-31.
11. Satolli R. La sfera di cristallo della genetica. *Il Corriere della Sera* 5 ottobre 2008.
12. Cappelletti P. La modernizzazione dei laboratori orientata all'appropriatezza diagnostica e all'efficacia dei trattamenti. *Riv Med Lab - JML* 2004;2:147-63.
13. Cappelletti P. Un Patto per la Modernizzazione e la Umanizzazione della Medicina di Laboratorio. *Riv Med Lab - JLM* 2004;4:252-3.
14. Beastall GH. The Modernisation of Pathology and Laboratory Medicine in the UK: networking into the future. *Clin Biochem Rev* 2008;29:3-10.
15. Wells A, Smith B. Counterpoint. Developing a Clinical Pathology Curriculum to meet current and future needs. *Clin Chem* 2006;52:971-2.
16. Bruns DE. Improving training in laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2008;393:3-4.