

La medicina di laboratorio nel 21° secolo

M. Desmond Burke, MD

*Da Burke MD: Laboratory Medicine in the 21st Century. Am J Clin Pathol 114: 841-846, 2000
Articolo originale e copyright dell'American Society of Clinical Pathologists (ASCP)*

Traduzione a cura di: Davide Giavarina

Alla fine del 19° secolo, i problemi medici erano risolti quasi esclusivamente sulla base della storia raccolta e dell'esame fisico. Gli enormi progressi nella scienza e nella tecnologia che hanno caratterizzato il 20° secolo hanno così trasformato la pratica della medicina clinica che ora, mentre ci stiamo inoltrando nel nuovo millennio, l'anamnesi e l'esame fisico sempre più lasciano il posto ad una pratica della medicina dominata dall'uso di tecnologia medica – in particolare, da esami di laboratorio. Ci sono tutte le ragioni per credere che questa tendenza continuerà nel 21° secolo. Inoltre, questo avverrà in uno scenario di continui progressi nella tecnologia dell'informazione e della comunicazione elettronica basata sul computer – progressi che potrebbero rivoluzionare l'erogazione dell'assistenza medica attraverso il dialogo on-line tra pazienti, data-base, clinici, patologi ed altre professionalità del laboratorio. Questi cambiamenti nel modo di erogare le cure mediche avranno verosimilmente profondi effetti sulla pratica della medicina di laboratorio – effetti che saranno determinati dalla competizione tra domanda e contenimento dei costi, certezza di qualità e finanziamenti per la formazione e la ricerca.

Medicina di Laboratorio: Origine e sviluppo storico

Il termine più comunemente utilizzato nel mondo per descrivere l'uso di test di laboratorio nelle decisioni cliniche è *Medicina di Laboratorio* (1). Negli Stati Uniti, *Medicina di Laboratorio* è spesso considerata sinonimo di *Patologia Clinica* ed i termini sono usati frequentemente uno al posto dell'altro. Derivano, tuttavia, da due distinte tradizioni (2).

La patologia clinica può essere considerata unica fra le specialità mediche in quanto non è nata in centri medici accademici ma negli ospedali (3). Di conseguenza, la patologia clinica è divenuta una disciplina service-oriented, dedicata soprattutto alla soluzione dei problemi clinici pratici.

Queste origini si possono far derivare da quei "patoclinici" francesi del primo diciannovesimo secolo, così

chiamati perché erano i primi a mettere la pratica della medicina su una base razionale correlando la clinica con i risultati di analisi (4). La pratica di medici che effettuano le analisi e che conducono le analisi batteriologiche sui fluidi fisiologici come metodi adatti a risolvere i problemi clinici si diffonde da Parigi a Londra, a Dublino ed a Edimburgo e successivamente negli Stati Uniti (5). Con la scoperta dei gruppi sanguigni e dello sviluppo delle analisi chimiche sui fluidi fisiologici negli anni '20, la domanda delle prove di laboratorio da parte dei medici crebbe in maniera tale che gli ospedali ebbero bisogno d'un medico di laboratorio a tempo pieno (6).

Poiché i patologi erano già necessari per effettuare le autopsie, questi medici divennero la scelta naturale per assumere la responsabilità di un lavoro centralizzato di laboratorio. Con il ricorso crescente alla prova di laboratorio che inizia negli anni '60, la patologia clinica è cresciuta di importanza ed i patologi clinici hanno sviluppato la loro forza soprattutto come una risorsa di consultazione e di gestione (6).

In un centro accademico medico, con la relativamente alta concentrazione di esperti medici e con enfatizzata la ricerca di base ed applicata, la richiesta delle abilità interpretative del patologo clinico era meno sentita che in un ospedale civile.

Spesso, i laboratori clinici nei centri medici accademici si sono sviluppati come componenti di servizio dei laboratori di ricerca con minore importanza come mezzi di consultazione e gestione (2,7).

La medicina di laboratorio, d'altra parte, si è sviluppata in strutture accademiche con un'enfasi sulla ricerca scientifica come base per la pratica di laboratorio e con contributi dalla medicina e dalla pediatria, come pure dalla biochimica e dalla microbiologia (2).

Questa importanza della ricerca scientifica è riconducibile alla influenza di Claude Bernard (1813-1878) e Rudolph Virchow (1821-1902)(2,5,8-10).

Bernard fu uno dei primi ricercatori ad usare animali da laboratorio (8), e Virchow - contrariamente a quanto si crede - fu più interessato alla istopatologia microscopica come strumento di ricerca che come sussidio

Tabella 1. Medicina di Laboratorio: Previsioni per il ventunesimo secolo

<p>Ambiente sanità</p> <p>Riforma sanitaria a pagamento diretto Progressi continui nella scienza e nella tecnologia Reti regionali integrate di sanità Servizi di laboratorio regionali integrati Crescita dei Point of Care Testing Telemedicina e pratica medica on-line Enfasi su contenimento dei costi</p>
<p>Medicina di base</p> <p>Enfasi su medicina preventiva Assistenza di base praticata da infermieri Evidence-Based Medicine</p>
<p>Tecnologia del laboratorio</p> <p>Tecnologia molecolare automatizzata Piattaforme integrate di test Automazione in grande scala del laboratorio regionale Automazione robotica e modulare</p>
<p>Pratica della medicina del laboratorio</p> <p>Servizi completi di consultazione del laboratorio Gestione della tecnologia dell'informazione Gestione dei programmi basati sull'evidenza di malattia Accesso diretto del paziente ai servizi del laboratorio Enfasi su ultraspecializzazione Una sola specialità: medicina di laboratorio (o patologia clinica)</p>

diagnostico. Per citare Juan Rosai, "...se Rudolph Virchow fosse oggi vivo sarebbe un impegnato biologo molecolare."(11). Nel 1893, William H. Welch (1850-1934) fu nominato professore di patologia alla scuola medica di Johns Hopkins, Baltimora, MD. Aveva seguito corsi di medicina sperimentale a Lipsia, dove era stato sotto l'influenza degli insegnamenti di Virchow. Welch è riconosciuto essere il fondatore del metodo scientifico per la medicina negli Stati Uniti e fu fondamentale nello sviluppo iniziale della medicina di laboratorio (10).

Dagli anni '60, la disciplina ha guadagnato in importanza con lo sviluppo di importanti reparti accademici di medicina di laboratorio e di parecchie scuole mediche. Dagli anni '80, molti di questi laboratori sono stati integrati con la patologia e sono stati indicati come reparti di patologia e di medicina del laboratorio (2).

Lo scenario del cambiamento

Prima della seconda guerra mondiale, i medici tendevano a limitare l'uso delle prove di laboratorio per confermare le diagnosi cliniche piuttosto che per rilevare malattie clinicamente non evidenti.

Con il costante aumento del numero dei soggetti che avevano una qualche forma di assistenza sanitaria garantita (assicurazioni), che comincia dagli anni '50, la richiesta di esami di laboratorio aumenta, fornendo uno stimolo alla innovazione tecnica e creando il

bisogno di aumentare il numero dei patologi clinici e delle facoltà di medicina laboratorio (6).

Tra 1970 e 1990, con l'aiuto dell'automazione, dei computer, delle tecniche di immunodosaggio e delle sonde biomolecolari, il numero dei test di laboratorio effettuati annualmente negli Stati Uniti è cresciuto annualmente di un tasso più del 12% e ha giustificato oltre il 10% dell'aumento del costo generale della sanità - aumento esponenziale fino a poco tempo fa (12).

Ora, dopo quasi un secolo di grandissima crescita e di sviluppo, la medicina del laboratorio affronta le sfide più importanti. La aziendalizzazione della sanità ed i pagamenti fissi per quota capitolaria stanno cambiando i modi di erogazione dei servizi sanitari e gli effetti sulla medicina del laboratorio e la patologia clinica saranno probabilmente sostanziali (7,13,14).

I laboratori degli ospedali sono diventati centri di costo e la patologia clinica non è più considerata un servizio medico professionale per il singolo paziente ma un servizio a beneficio del paziente in generale e pagabile all'ospedale piuttosto che al patologo.

La consultazione clinica del laboratorio (15), una importante componente della pratica della patologia clinica nel passato, è diminuita di importanza anche in conseguenza di uno scoraggiamento da parte del "sistema sanità" sui medici che prestano le prime cure, ad utilizzare la consulenza (15).

Lo sviluppo dell'aziendalizzazione della sanità presenta particolari problemi per i laboratori medici uni-

versitari che, nella loro funzione di "servizio", sono costretti a rivedere il proprio tradizionale ruolo di centro di insegnamento e ricerca (16-18).

Poiché si intensifica la concorrenza per i fondi destinati alla ricerca e i reparti universitari diventano sempre più dipendenti dal "guadagno" clinico con relativa diminuzione della percentuale di rimborso, la sopravvivenza dei laboratori potrà dipendere dallo scegliere di dedicarsi maggiormente a patologie con elevato rimborso a scapito della ricerca e del servizio, sia esso considerato un centro di costo o un laboratorio medico di un ospedale (18)

Scelte come questa sono rese tanto più difficili dal fatto che, malgrado l'enfasi sul contenimento della spesa, i continui progressi nella diagnosi ed il trattamento richiedono investimenti in nuove e spesso costose tecnologie. Inoltre, dato che la sanità potrebbe imparare molto sulla cura del paziente da altre industrie, una utenza sempre più sensibilizzata ai diritti dei consumatori sta considerando i medici ed altri operatori della sanità come i maggiori responsabili per gli errori sanitari (19).

Nel caso della medicina del laboratorio, questa preoccupazione si traduce in un'esigenza di porre l'attenzione sul miglioramento continuo della qualità e su una consapevolezza che in un odierno laboratorio clinico, la maggior parte dei errori sono preanalitici e postanalitici.

Le reazioni al cambiamento

La reazione da parte dei laboratori clinici al taglio dei costi è cominciato su parecchi fronti. Tradizionalmente, i laboratori di un ospedale sono stati organizzati su una base dipartimentale con le sezioni separate, quali l'ematologia, la chimica e l'immunologia.

Nelle istituzioni più grandi in particolare, la mancanza di parziale o totale di intercambiabilità del personale fra i reparti ha creato delle inefficienze inevitabili nel rendimento. La riduzione dei costi è stata realizzata mediante il consolidamento dei settori del laboratorio con la creazione di laboratori centralizzati (20).

Inoltre, risparmi potranno essere probabilmente realizzati in avvenire mediante sistemi di trattamento preanalitico automatici e di sistemi robotici (21).

Lo sviluppo di reali sistemi di analisi al letto del paziente (POCT) ha facilitato la decentralizzazione degli esami ben oltre il tradizionale confine dell'ospedale (22,23).

L'aspettativa è che tali test, mentre non interessano direttamente i costi del laboratorio, possono diminuire in generale il costo sanitario (24). Una ulteriore economia di scala è stata cercata attraverso la regionalizzazione dei servizi di laboratorio, con la creazione di laboratori centralizzati che servono una rete di servizi sanitari.

La sopravvivenza economica in questo scenario di gestione della sanità dipenderà non soltanto dalla diminuzione dei costi ma piuttosto dalla capacità di fornire la cura migliore al minor costo.

Nel caso della medicina del laboratorio, questo significa accertarsi che le riduzioni ed i tagli nell'utilizzazione dei test si applichino soltanto a quei test che sono inappropriati (7). Studi di interventi per modificare il modo di richiedere i test - comprendenti attività educative, controllo a feedback, e linee guida e sistemi di ricompensa - non hanno ottenuto successi uniformi (25,26). Tuttavia, evidenze recenti suggeriscono che, se scelto con attenzione, l'intervento amministrativo è stato efficace e che le combinazioni di interventi diretti a più fattori determinanti le richieste hanno avuto maggiori probabilità di successo (27-29).

Un'indagine del 1992 condotta dall'Accademia dei Medici e Ricercatori di Medicina di Laboratorio sulle scuole mediche degli Stati Uniti ha trovato che soltanto circa un terzo delle scuole offrono corsi in medicina di laboratorio (30). Non sorprende, quindi, che i medici sembrano avere una conoscenza limitata delle caratteristiche degli esami che ne determinano l'uso appropriato.

Come rimedio, è stata proposta per i medici di base una rotazione in diversi laboratori (31).

Altri approcci prevedono la partecipazione del medico di laboratorio nella formulazione di percorsi diagnostici evidence-based e nella riformulazione di attività di training residenziali di patologia clinica così come dei laboratori clinici universitari.

Il rapporto del congresso del 1995 di Graylyn, che riassume gli sforzi congiunti di parecchie società della medicina e di patologia di laboratorio, suggerisce che l'addestramento residenziale dia risalto al ruolo del patologo come consulente per le strategie di esami efficaci e al minor costo, sulla gestione delle risorse del laboratorio e sull'uso di tecnologia dell'informazione per gestire e tradurre i dati in informazioni clinicamente utili (32).

Nel 1996, quando 75 patologi ospedalieri della California furono esaminati sulla loro abilità e sulla conoscenza richiesta per praticare con successo l'attività di medico di laboratorio in ospedale, la conoscenza della interpretazione dei test e la strategia della richiesta fu considerata essenziale o utile da tutti i partecipanti, con il 60% che considerava ciò essenziale ed il 40% utile (33).

Lo stesso gruppo considerava la managerialità e la tecnologia dell'informazione essenziale nel 41% o utile nel 55% (33).

In una proposta di riforma dell'addestramento per la formazione degli specialisti universitari di laboratorio clinico McDonald (34) fa raccomandazioni simili a quelle sopra citate.

Prima degli anni 90, parecchi studi sugli organici di personale - basati sul sistema pratico del pagato-per-servizio - prevedevano che ci sarebbe stata una scarsità di patologi entro la fine del secolo (35). L'approccio aziendalistico della gestione della sanità ha drasticamente alterato queste previsioni. Un'indagine sulla numerosità dei gruppi di patologia clinica applicata in ospedale ha indicato da che, rispetto al 1994, nel 1995 il numero di pensionamenti era diminuito del

15% ed il numero di licenziamenti del 65% (36). Nello stesso intervallo di tempo, le fusioni di ospedali sono aumentate di 6 volte e la domanda totale dei patologi è diminuita da 40%, dovuta principalmente ad una diminuzione del 60% dei posti vacanti (36). Nel 1995, la disponibilità di patologi negli Stati Uniti era 4,2 per 100.000 abitanti, rispetto a una domanda del sistema sanitario del 1,7 - 3,1 medici di laboratorio per 100.000 abitanti (36).

Previsione per il futuro

Malgrado il profondo cambiamento già in corso nel sistema sanitario nazionale, l'avanzamento della scienza e della tecnologia assicura che le ricerche di laboratorio domineranno la pratica medica del ventunesimo secolo (7).

Meno chiaro è come le due tradizioni - la medicina di laboratorio universitaria, con la relativa enfasi su insegnamento e ricerca, e la patologia clinica, diretta alle strategie diagnostiche e all'interpretazione dei risultati - potranno sopravvivere in un ambiente dominato dal contenimento dei costi e da una utenza sempre più preoccupata di evitare gli errori e di avere sicurezza della qualità.

La sopravvivenza di entrambi in un tal ambiente deriva dall'abilità a fornire valore aggiunto (7). Questa abilità dipende a sua volta da quanto efficacemente i progressi accademici della medicina di laboratorio e dell'attività di patologia clinica nella scienza e nella tecnologia - in particolare i progressi nelle comunicazioni elettroniche via computer e nella tecnologia dell'informazione - aggiungono valore alla cura dei pazienti (7). Il ventunesimo secolo sarà testimone dei cambiamenti nell'ambiente della sanità, nella natura stessa della pratica medica, nello sviluppo di nuova tecnologia e nella pratica della medicina del laboratorio [tabella 1].

L'ambiente sanità

Anche se l'organizzazione sanitaria è riuscita nella riduzione del tasso di aumento nei costi sanitari, nell'enfatizzare il contenimento dei costi e non altrettanto nel mantenimento della qualità, ha i pazienti e fornitori che protestano.

Poiché i costi della sanità continueranno ad aumentare, è probabile che, per il prossimo futuro almeno, il sistema sanitario - sebbene in forme più regolamentate - sia da rinforzare.

Non può sopravvivere a lungo, tuttavia, a meno che i pazienti ed i fornitori siano soddisfatti ed a meno che il numero di persone non assicurate non diminuisca (12-14). Alla fine, un sistema a pagamento diretto (37) potrebbe prevalere.

La fusione degli ospedali e dell'integrazione verticale dei sistemi di distribuzione dei servizi sanitari, già in stato di avanzata realizzazione, (38) culminerà con la regionalizzazione delle cure mediche.

La medicina di laboratorio egualmente si regionalizzerà ed integrerà. L'integrazione orizzontale con esami realizzati in laboratori centralizzati completamente automatizzati sarà unita con un sistema di laboratorio verticalmente integrato che includerà esami eseguiti nei luoghi di cura, per esempio nell'ambulatorio del medico, al letto del malato, a domicilio, in laboratori indipendenti, in case di cura per lungodegenti, nelle scuole, negli aeroporti (20).

Questi cambiamenti avverranno in gran parte come conseguenza degli sviluppi nella comunicazione elettronica computerizzata e nella information technology (39,40). Dieci anni fa, Internet era usata da un piccolo gruppo degli scienziati e ingegneri tecnici (41). Nel 1997, più di 40 milioni di adulti degli Stati Uniti erano utenti (41). Per quegli utenti, le informazioni sanitarie sono più prontamente disponibili che in qualunque momento nella storia.

Questi sviluppi condurranno ad una demistificazione della cura medica. Le implicazioni sono di grande portata ed includono la comunicazione in linea fra i medici, pazienti e banche dati, quindi facilitanti l'inclusione dei pazienti come informati partecipanti ai processi di decisione medica (42). Le implicazioni per la medicina del laboratorio non sono meno profonde ed includono lo sviluppo di banche dati integrate per diminuire la frammentazione delle informazioni del laboratorio provocata dalle attività decentralizzate del laboratorio clinico all'interno di istituzioni ed attraverso le reti (39). Inoltre, ulteriori sviluppi nelle telecomunicazioni satellitari faciliteranno l'ampio uso della consultazione e della trasmissione a distanza di immagini in tempo reale a centri regionali per l'interpretazione da parte di esperti (43,44).

Pratica medica

L'enfasi sul contenimento dei costi ha provocato cambiamenti nella pratica della medicina che continueranno indipendentemente dal futuro della sanità pubblica. Questi cambiamenti includono una valorizzazione dell'importanza del medico di base e della medicina preventiva, come pure un aumento del ricorso alla gestione della malattia basata su prove di efficacia (EBM) (45-47).

Gli infermieri professionali avranno un sempre più prominente ruolo nell'assistenza di base, non soltanto in una organizzazione di collaborazione-pratica con lo specialista ma anche come professionisti nei luoghi di cura (45).

La gestione della malattia incentrata su un'assistenza totale focalizzata su un continuo di patologia e attraverso un sistema di distribuzione dell'assistenza sanitaria rimpiazzerà il tradizionale obiettivo di trattare il paziente nei singoli episodi di malattia (46).

La organizzazione sanitaria sarà basata su prove di efficacia, nel senso che coinvolgerà, integrando razionali di fisiopatologia, l'esperienza degli operatori sanitari e le preferenze dei pazienti con valide e aggiornate evi-

denze cliniche e di ricerca (47). L'uso di linee guida di riferimento pratiche basate sull'evidenza, percorsi diagnostici e procedure, sostenute dai sistemi informatici clinici computerizzati e da sistemi di archiviazione, saranno la norma.

La tecnologia

Le tecniche molecolari domineranno. Attualmente, i test molecolari sono manuali, laboriosi e costosi.

In avvenire, i test molecolari saranno automatizzati, - inclusa la preparazione dei campioni, l'amplificazione e la misura - con l'impiego della tecnologia di sonde microguidate (48-50). Sonde o tecnologie di circuiti integrati biologici (biochip) faranno sì che migliaia di reazioni biologiche possano avvenire simultaneamente, nello stesso modo con cui i chip dei calcolatori effettuano simultaneamente migliaia di calcoli matematici (50).

Le applicazioni comprenderanno gli screening per gli indicatori genetici della malattia, della rilevazione di malattie infettive alla determinazione dei profili cellulari di espressione di proteine e di geni per la diagnosi e la cura dei tumori maligni (48-51).

Saranno sviluppate schede integrate di test, disponibili per laboratori centrali o satelliti, con la possibilità di effettuazione di centinaia di analisi (52).

Sulle orme pionieristiche di Masahide Sasaki della scuola medica di Kochi, (Kochi, Giappone) (21) l'automazione in grande scala dei laboratori centralizzati regionali sarà ulteriormente raffinata. Il secolo venturo vedrà l'ulteriore sviluppo di strumentazione Point of Care più versatile, con ulteriore sviluppo dell'automazione robotica modulare (52).

La pratica della medicina del laboratorio

L'obiettivo sarà puntato sulla fornitura di servizi completi di consultazione laboratoristica. Nella pratica, la maggior parte dei dati del laboratorio saranno tradotti in informazioni comprensibili al clinico. Ciò succederà per parecchi motivi: lo richiederà la complessità di tecnologia medica futura, lo faciliteranno gli avanzamenti nella tecnologia dell'informazione ed il clinico del futuro ne avrà bisogno (53). I medici di laboratorio dirigeranno questi servizi, ma i ricercatori di laboratorio ed le altre figure tecnologiche sanitarie avranno egualmente un ruolo (54, 55).

E' probabile che il ruolo consultivo del patologo si estenderà dalla fase diagnostica alla decisione clinica per includere la cura della malattia.

Ci sono pochi dubbi che la responsabilità dell'uso del laboratorio cadrà sul medico di laboratorio (56), ma i patologi possono anche avere ruoli direttivi importanti nella tecnologia dell'informazione (57) e nella gestione della malattia basata sull'evidenza (36,47,58). Questi ampi ruoli per i patologi in un ambiente di pratica medica dominata dalla comunicazione in linea fra i

pazienti, medici e le basi di dati probabilmente faranno sì che di norma il paziente che debba sottoporsi a esami diagnostici acceda direttamente ai servizi di consultazione dei medici di laboratorio (59). La formazione ordinaria dei patologi clinici darà risalto alla genetica molecolare, alla tecnologia dell'informazione, alla consultazione clinica ed alla gestione del laboratorio. I medici di laboratorio si ultraspecializzeranno e useranno attrezzature in laboratori centralizzati regionali. La distinzione fra anatomia patologica e patologia clinica, già vaga in una certa misura, sparirà. Ci sarà un solo servizio di laboratorio. Se il servizio unificato del laboratorio sarà chiamato medicina di laboratorio patologia clinica rimane da vedersi.

Bibliografia

1. Guder WG, Buttner J. Clinical chemistry in laboratory medicine in Europe: past, present and future challenges. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997; 35:487-494.
2. Benson ES. Laboratory medicine in the United States: the dream and the reality. *Am J Clin Pathol* 1981; 76:1-7.
3. Conn RB. Clinical laboratories: profit center, production industry and patient care source. *N Engl J Med* 1978; 298:422-442.
4. AR. Clinical Judgement. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1967.
5. Malkin HM. Out of the Mist. Berkeley, CA: Vesalius Books; 1993.
6. Rothstein WG. Pathology: the evolution of a specialty in American medicine. *Med Care* 1979; 17:975-988.
7. Burke MD. Clinical pathology residency training: the need for reform. *Arch Pathol Lab Med.* 1994; 118:489-490.
8. Sunderman FW. Evolution of clinical science: an overview. *Ann Clin Lab Sci.* 1993; 23:232-248.
9. Buttner J. The origin of clinical laboratories. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1992; 30:585-593.
10. Sunderman FW. The foundation of clinical chemistry in the United States. *Clin Chem* 1994; 40:835-842.
11. Rosai J. Pathology: a historical opportunity. *Am J Pathol* 1997; 151:3-6.
12. Ginsberg E. The changing US health care agenda. *JAMA.* 1998; 279:501-504.
13. Drake DF. Managed care: a product of market dynamics. *JAMA.* 1997; 277:560-563.
14. Kassirer JP. Managed care: should we adopt a new ethic? *N Engl J Med.* 1998; 339:397-398.
15. Horowitz RE. Clinical pathology in the community hospital. *Am J Clin Pathol* 1993; 100(suppl 1):S24-S25.
16. Kassirer JP. Academic medical centers under siege. *N Engl J Med.* 1994; 331:1370-1371.
17. Jones RF, Ganem JL, Williams DJ, et al. Review of medical school finances, 1996-1997. *JAMA* 1998; 280:813-818.
18. Bengtson HB, Bodor GS, Younger WA, et al. Impact of managed care on the economics of laboratory operation in an academic medical center. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121:689-694.
19. Irvine D. The performance of doctors: the new professionalism. *Lancet.* 1999; 353:1174-1177.
20. Castillo JB, Lien J, Steiner JW. Integrated regional laboratory systems: implications for staffing and skill mix requirements. *Clin Lab Manage Rev* 1997; 11:6-14.

21. Boyd JC, Felder RA, Savory J. Robotics and the changing face of the clinical laboratory. *Clin Chem* 1996; 42:1901-1910.
22. Bickford GR. Decentralized testing in the '90s: a survey of US hospitals. *Clin Lab Manage Rev* 1994; 8:327-330, 332-333, 336-338.
23. Santrach PJ, Burritt MF. Point-of-care testing. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:493-494.
24. Keffer JH. Economic considerations of point-of-care testing. *Am J Clin Pathol* 1995; 104(suppl 1):S107-S110.
25. Schroeder SA, Kenders K, Cooper JK, et al. Use of laboratory test and pharmaceuticals: variation among physicians and effect of cost audit on subsequent use. *JAMA* 1973; 225:969-973.
26. Eisenberg JM, Williams SV. Limited usefulness of the proportion of tests with normal results in review of diagnostic services utilization. *Clin Chem* 1983; 29:2111-2113.
27. Solomon DH, Hashimoto H, Daltroy L, et al. Techniques to improve physicians' use of diagnostic tests: a new conceptual framework. *JAMA* 1998; 280:2020-2027.
28. van Walraven C, Goel V, Chan B. Effect of population-based interventions on laboratory utilization: a time-series analysis. *JAMA* 1998; 280:2028-2033.
29. Lundberg GD. Changing physician behavior in ordering diagnostic tests. *JAMA* 1998; 280:2036.
30. Gottfried EL, Kamoun M, Burke MD. Laboratory medicine education in United States medical schools. *Am J Clin Pathol*. 1993; 100:594-598.
31. Griffiths EB, Pechet L, Snyder LM. A laboratory rotation for medical house officers: bridging the gap. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119:399-400.
32. Burke MD, Bailey DN, Bennett BD, et al. Graylyn Conference Report: recommendations for reform of clinical pathology residency training. *Am J Clin Pathol* 1995; 103:127-129.
33. Horowitz RE. The successful community hospital pathologist: what it takes. *Hum Pathol* 1998; 29:211-214.
34. McDonald JM. Clinical laboratory scientist training: a need for reform [editorial]. *Clin Chem* 1995; 41: 817-818.
35. Smith RD, Vance RP, Anderson RE, et al. National pathology manpower survey of 1991: projected needs in community hospitals and private laboratory practice. *Am J Clin Pathol* . 1993; 100(4 suppl 1):S33-S36.
36. Vance RP. Outcomes management: new opportunities in a shrinking pathology market. *Arch Pathol Lab Med*. 1997; 121:1183-1186.
37. Schiff GD, Bindman AB, Brennan TA, et al. A better quality alternative: single-payer national health system reform. *JAMA* 1994; 272:803-808.
38. Kassirer JP. Mergers and acquisitions: who benefits? Who loses *N Engl J Med* 1996; 334:722-724.
39. Friedman BA, Mitchell W. Integrating information from decentralized laboratory testing sites. *Am J Clin Pathol* 1993; 99:637-642.
40. Powsner SM, Wyatt JC, Wright P. Opportunities for and challenges of computerization. *Lancet* 1998; 352:1617-1622.
41. Eng TR, Maxfield A, Patrick K, et al. Access to health information and support: a public highway or a private road? *JAMA* 1998; 280:1371-1375.
42. Kassirer JP. The next transformation in the delivery of health care. *N Engl J Med*. 1995; 332:52-53.
43. Gilbert BK, Mitchell MP, Bengali AR, et al. NASA/DARPA advanced communications technology satellite project for evaluation of telemedicine outreach using next-generation communications satellite technology: Mayo Foundation participation. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:753-757.
44. Houston MS, Myers JD, Levens SP, et al. Clinical consultations using store-and-forward telemedicine technology. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:764-769.
45. Mundinger MO. Advanced-practice nursing: good medicine for physicians? *N Engl J Med* 1994; 330:211-214.
46. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268:2420-2425.
47. Ellrodt GE, Cook DJ, Lee J, et al. Evidence-based disease management. *JAMA* 1997; 278:1687-1692.
48. Leonard DGB. The future of genetic molecular testing. *Clin Chem* 1999; 45:726-731.
49. Mitchell PS, Persing DH. Current trends in microbiology. *Lab Med* 1999; 30:263-270.
50. Friedrich MJ. New chip on the block: the arrival of bio-chip technology. *Lab Med* 1999; 30:181-188.
51. Tang Y, Procop GW, Persing DH. Molecular diagnostics of infectious diseases. *Clin Chem* 1997; 43:2021-2038.
52. Trends to watch as we enter the 21st century. *Clin Lab Strategies*. 1999; 4:1- 8.
53. Burke MD. Clinical laboratory consultation. *Clin Chem*. 1995; 41:1237-1240.
54. Best ML. Medical technologists: changing roles in a changing environment. *Lab Med* 1993; 24:399-401.
55. Mass D. Medical technologists of the future: new practice, new service, new functions. *Lab Med* 1993; 24:402-406.
56. Burke MD. The future of clinical pathology: arbiter of quality and gatekeeper of laboratory resources. *Am J Clin Pathol* 1995; 103:121-122.
57. Korpman RA. Using the computer to optimize human performance in health care delivery: the pathologist as information specialist. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111:637-645.
58. Connelly DP, Aller RD. Outcomes and informatics. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121:1176-1182.
59. Soloway HB. Patient-initiated laboratory testing: applauding the inevitable *JAMA* 1990; 264:1718.