

# I percorsi diagnostici in Ematologia di Laboratorio

Piccinini C., Biasioli B.

Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Trieste

C'è accordo ormai sul concetto che il ruolo del Laboratorio non è quello di produrre numeri ma di contribuire fattivamente ai percorsi di inquadramento e di follow up delle diverse patologie; ma è anche chiaro che, affinché il Laboratorio possa svolgere tale ruolo, devono essere presenti alcuni presupposti. Un requisito fondamentale è che il test richiesto sia appropriato al quesito clinico e, di conseguenza, possa essere appropriato anche il test eseguito. Ma cosa si intende col termine di appropriatezza? Il concetto ed il metodo dell'appropriatezza nascono negli USA attorno agli anni '80 arrivando, nel 1984, alla definizione della RAND (Research and Development Corporation) secondo cui una procedura appropriata è *"quella in cui il beneficio atteso di salute (ad es. aumentata attesa di vita, liberazione dal dolore...) supera le conseguenze negative attese (ad es. mortalità, dolore...) con un margine sufficientemente ampio"* da giustificare l'applicazione della procedura stessa<sup>1</sup>. Il metodo nasce come strumento di misura della sovra e sottoutilizzazione di procedure mediche e chirurgiche. Dagli anni '80, infatti, si verifica in molti paesi<sup>2</sup> una costante crescita delle richieste di test di Laboratorio. Le ragioni di questo fenomeno, tuttora sussistente, vengono attribuite a diverse cause, in particolare ai notevoli progressi in campo diagnostico e terapeutico che si sono avuti in questi ultimi anni, progressi che richiedono un maggior utilizzo del Laboratorio che, a sua volta, ha notevolmente ampliato il pannello di test a disposizione. A fronte di questi cambiamenti non si è però modificato molto l'atteggiamento mentale del clinico rispetto all'importanza di chiedere test appropriati al quesito clinico né, tantomeno, al problema dei costi che l'attività del Laboratorio comporta.

Negli anni, per modificare gli schemi di richiesta di esami di Laboratorio da parte dei clinici<sup>3</sup> sono state adottate diverse strategie (*amministrative* come la limitazione della disponibilità dei test, il processo di budgeting, il ridisegno dei formati di richiesta; *formative* come l'introduzione di programmi educativi per lo staff clinico; *cliniche* come l'introduzione di protocolli concordati e/o di linee guida proposte dalle Società Scientifiche). Gli studi relativi ai risultati ottenuti con tali strategie, intesi come modificazione delle abitudini dei clinici nel richiedere test di Laboratorio, ed in particolare lo studio di Solomon<sup>4</sup> e quello successivo di van Walraven del dicembre 1998<sup>5</sup>, dimostrano che i fattori

comportamentali sono molteplici e che, quindi, anche gli interventi devono essere multifattoriali. Infatti l'intervento educativo tradizionale, pur necessario, dev'essere affiancato, per ottenere dei risultati, da interventi di rinforzo quali gli audit clinici, la diffusione di linee guida, i feedback informativi ecc.; gli interventi amministrativi, come l'eliminazione di alcuni test o la richiesta di test consentita in maniera condizionata, si sono dimostrati molto efficienti ma sono da valutare ulteriormente nei loro effetti finali sulla cura del paziente. Anche le modifiche dei formati di richiesta sono efficaci perché raggiungono tutti i medici ma vengono potenziate dalla contemporanea diffusione di linee guida. Altri interventi efficaci si sono dimostrati l'introduzione dei reflex test, cioè l'esecuzione automatica di test di approfondimento in base alla positività di un test di front line richiesto (ciò prevede l'adozione di linee guida condivise) e dei reflective test cioè di quei test aggiunti dal medico di laboratorio sulla base delle proprie conoscenze ed esperienze per meglio definire un quadro patologico o giungere a conclusioni diagnostiche. I due lavori dimostrano, alla fine, che il comportamento dei medici nel richiedere i test di laboratorio può essere cambiato in maniera significativa purchè l'approccio sia multifattoriale e continuo. Lo scopo finale è quello di ottenere sì una riduzione dei carichi di lavoro ma finalizzata a fornire servizi migliori, più veloci, più efficaci ed a minor costo nell'interesse di tutti.

L'appropriatezza, inizialmente, è stata vista come un pre-requisito essenziale ma non sufficiente a garantire l'efficacia clinica. Tale concetto è stato successivamente rielaborato e nel 2000 Price<sup>6</sup> definendo come test appropriato *"quello in cui il risultato fornisce alla questione una risposta tale da consentire di prendere una decisione e di intraprendere un'azione"* trasforma la visione dell'appropriatezza da "assenza di errore medico" a "decisione clinica" e l'appropriatezza diventa una componente della qualità dell'assistenza intesa come qualità tecnico-scientifica che implica il corretto utilizzo delle risorse sanitarie in termini di efficienza ed efficacia.

La ricerca dell'appropriatezza diventa, quindi, un processo culturale nel quale il Laboratorio deve giocare un ruolo chiave. Tanto più che, tra i diversi fattori che determinano l'inappropriatezza, alcuni, come l'uso degli analizzatori

multicanale e dei profili multitest, l'uso di pannelli d'organo o di patologia, l'uso di gruppi di test precostituiti (es. enzimi di necrosi)<sup>7</sup> sono stati riconosciuti, in maniera autocritica, di responsabilità proprio del Laboratorio.

E' anche chiaro che per poter trasmettere cultura è necessario prima acquisirla: quindi il Laboratorio, per essere un interlocutore ed un propositore nella ricerca dell'appropriatezza, deve avere la preparazione necessaria ottenuta attraverso l'analisi della letteratura che riassume le conoscenze relative all'uso, costo, efficacia clinica ed efficienza della procedura in esame (outcome)<sup>8</sup>, attraverso la promozione della comunicazione con i clinici per individuare azioni condivise basate sull'evidenza, attraverso la partecipazione agli audit clinici e l'educazione continua. In tal modo i test di Laboratorio diverranno *"atti medici che rientrano nella semeiotica strumentale quale estensione fisica dei sensi dei clinici eseguiti per fini diagnostici, terapeutici o di monitoraggio"* come già sosteneva, nel 1992, il prof. Burlina nel suo testo *Fondamenti di diagnostica di Laboratorio*<sup>9</sup>.

Del resto altre autorevoli fonti riconoscono questo ruolo al Laboratorio estendendone il ruolo; basta citare la definizione di Laboratorio medico delle norme ISO 15189: *"l'essenza della medicina di Laboratorio non è semplicemente la produzione di risultati ma la produzione di risultati e referti clinicamente utili in relazione allo scopo medico per cui l'esame è richiesto con tutte le caratteristiche di qualità analitica e di validazioni tecniche e mediche necessarie"* e sostiene (2003 Ethics in laboratory medicine) che il Laboratorio ha anche il compito di assicurarsi che le risposte fornite siano correttamente interpretate e tenute in debito conto nell'interesse del paziente. Un altro organo accreditante, il CPA britannico, sostiene negli standard del 2001 (G5 clinical advice and interpretation) che fornire commenti interpretativi sul referto è un ruolo essenziale del Laboratorio; l'accreditamento attraverso la Joint Commission International Accreditation (standard per ospedali 2003) prevede che il Laboratorio possa fornire consulenze od opinioni mediche.

L'appropriatezza del percorso diagnostico, dunque, coinvolge il medico di Laboratorio non soltanto nella selezione della richiesta in senso lato<sup>10</sup> ma anche nel momento della refertazione.

Ed i nostri colleghi clinici come la pensano su questo argomento?

Moyer nel 2004<sup>11</sup> sostiene che i clinici non chiedono dei numeri con range di riferimento ma un risultato refertato in modo tale da essere interpretato e dei colleghi di Laboratorio disponibili a dare consulenza sia in fase di richiesta di analisi che di interpretazione. L'interpretazione dei dati li trasforma, infatti, in informazioni inserite in un contesto noto, sapendo se si tratta di un problema diagnostico, di monitoraggio o di screenig. Altri studi dimostrano che i commenti al referto, quando concordati e di chiaro significato, sono ben accettati dalla maggior parte dei medici ospedalieri e migliorano i risultati clinici intervenendo sia sull'inizio della terapia che sull'appropriatezza dell'intervento. Se ne conclude che il referto non solo è il prodotto finale del lavoro del Laboratorio ma è parte integrante dell'approccio globale alla gestione della malattia<sup>12</sup>.

Come applicare questi principi in campo ematologico? Partendo dalla considerazione che, poiché i risultati forniti

dal Laboratorio contribuiscono a migliorare molte decisioni, il Laboratorio dev'essere in stretto contatto coi clinici per garantire che il servizio sia ben adattato alle necessità cliniche.

La prima domanda da porsi, quindi è: quale tipo di figura di laboratorista vorrebbero i clinici e che cosa chiedono i clinici al Laboratorio?

L'analisi della letteratura mostra che non c'è molto su questo argomento ma, relativamente al primo punto, da un'inchiesta effettuata tra ematologi ed oncologi risulta che il tipo di comunicazione che desiderano all'unanimità non è tanto un risultato per una esplicita richiesta quanto un'affiancamento nella routine quotidiana e la discussione su pazienti specifici preferendo un approccio informale. La conclusione dell'intervista è che sia i clinici che i laboratoristi sono d'accordo che la collaborazione e la sana relazione sono centrali per ottenere un'assistenza eccellente.

Il secondo punto è di capire che cosa vogliono i clinici dal Laboratorio e come rispondere alle richieste di introduzione di nuovi test dei quali i clinici ritengono di aver bisogno. Infatti l'idea di aumentare il numero dei test in maniera acritica e senza considerarne l'appropriatezza con l'idea di migliorare la performance del Laboratorio può aver come risultato di aumentare il numero delle diagnosi sbagliate. Quindi le richieste dei clinici vanno probabilmente interpretate dal laboratorista in termini di realizzazione e praticabilità; il Laboratorio, cioè, in base alla propria esperienza ed alle opportune verifiche di carattere scientifico (consultazione di letteratura, confronto con i colleghi...) e valutate le risorse economiche a disposizione, deve dare un giudizio sulla reale utilità di nuovi test cercando di mediare tra questo e le richieste dei clinici. Il risultato sarà, quindi, il prodotto di una conoscenza e non di una supponenza<sup>13</sup>.

La seconda domanda è: quali sono le informazioni utili che un Laboratorio di ematologia può dare?

Su questa base vanno riconsiderati il contenuto ed il formato della refertazione. Infatti lo sviluppo della tecnologia e la computerizzazione del Laboratorio hanno drammaticamente cambiato il modo di trasmettere ai clinici i risultati, ad esempio, dell'esame emocromocitometrico e della formula leucocitaria; i referti sono diventati più lunghi e complessi anche perché spesso vengono inclusi nei dati refertati di routine molti parametri ed indici forniti dagli analizzatori. Come risultato, i clinici possono ricevere più dati di quelli che essi desiderano o ritengono importanti per il management dei loro pazienti. Da alcune indagini<sup>14</sup> risulta, infatti, che:

- solo 4 parametri di quelli del CBC sono ritenuti frequentemente o sempre utili da più del 90% dei clinici e cioè Hb, Ht, conteggio delle PLT e dei GB;
- il parametro MCV è anche ritenuto utile per la valutazione dell'anemia dai medici di prima accoglienza;
- per quanto riguarda gli indici dei GR, i medici con meno di 10 anni di esercizio della professione utilizzano il parametro RDW più dei loro colleghi più anziani;
- la maggior parte dei medici preferisce la formula leucocitaria riferita in numero % piuttosto che solo in assoluto;
- tra i medici che monitorizzano i reticolociti la frazione immatura (IRF) non è molto utilizzata.

E' anche vero che una osservazione comune è che i report strutturati portano ad una minor perdita dei dati e che un referto strutturato è, di norma, preferito<sup>13</sup>.

Allora l'ematologia di laboratorio deve partecipare a tutte le fasi dell'iter diagnostico che prevede:

1 - *fase preanalitica:*

- scelta del pannello dei test da offrire;
- istruzioni sul prelievo, conservazione e trasporto del campione;
- appropriatezza nella selezione dei test nella fase della richiesta.

Sarà, quindi necessario il contatto col clinico e con il medico di medicina generale, col quale per certi versi la collaborazione è più semplice perché non c'è timore di invasioni di campo, al fine di:

- definire i percorsi in base a linee guida concordate;
- spiegazione del significato dei test;
- audit clinici, che consentano anche di verificare la corretta applicazione dei dati forniti dal Laboratorio, e la misura degli outcome.

Per quanto riguarda la spiegazione del significato dei test sembra banale ma non sarebbe inopportuno ribadire il significato di alcuni parametri dell'esame emocromocitometrico e dei motivi per i quali, come suggeriscono le linee guida del GdS-E<sup>15</sup>, non è opportuno fornire il referto strumentale e refertare alcuni parametri strumento-specifici o di significato ancora non certo.

Le linee guida del GdS-E su questo punto distinguono:

*Parametri da non refertare:*

- indici piastrinici (MPV, Pct, PDW);
- parametri strumento-specifici (MPXI, HDW, MSR...);
- allarmi morfologici e grafici strumentali;
- popolazioni cellulari strumento-specifiche che non hanno corrispondenza nella realtà (LUC, LIC, ALY...).

*Parametri in discussione:*

- alcuni indici eritrocitari (RDW);
- alcuni indici e parametri reticolocitari (IRF, MCVr, CHr...).

Tuttavia, la refertazione di alcuni di questi parametri può essere riservata ai clinici ematologi, dopo aver ben chiarito il peso ed i limiti di questi test, per non disperdere il patrimonio di informazioni che, comunque, danno.

2 - *fase analitica:*

- non va dimenticata la qualità tecnica dei dati di Laboratorio. Infatti, tra i fattori confondenti l'uso dei dati di Laboratorio, uno dei principali è il bias analitico tanto che tutti i sistemi di accreditamento enfatizzano l'attenzione da dedicare a questi.

3 - *fase post analitica:*

- refertazione con introduzione di commenti morfologici ed interpretativi, introduzione di reflex e reflective test;
- valutazione dell'efficacia clinica con audit misura dell'outcome.

Sempre secondo le linee guida del GdS-E, il referto deve riportare:

- dati numerici;
- commenti morfologici ed interpretativi.

I dati numerici devono essere:

- universali (ottenibili da tutte le tecnologie);
- realmente utili (di sicura validità clinica e con valore aggiunto);
- facilmente interpretabili (estesi in linguaggio universale e comprensibile anche ai non specialisti).

Molto importante è il commento morfologico dello striscio di sangue periferico che spesso è il primo incontro tra Laboratorio e paziente senza che vi sia alcuna informazione da parte del clinico che, a sua volta, non conoscendo il paziente, ha solo sospetti generici. L'esame emocromocitometrico, infatti, è un esame che si chiede per tutti i pazienti al primo ingresso e come test di check up per i pazienti non ricoverati. Gli strumenti ematologici in nostro possesso danno, ognuno col proprio linguaggio, chiare indicazioni sulla probabile presenza di anomalie morfologiche in tutte e tre le serie che devono essere colte dal laboratorista ed eventualmente portare all'esame microscopico dello striscio del sangue periferico. A questo proposito la ISLH (International Society for Laboratory Hematology), con un lavoro iniziato nel 2001 da parte di una commissione che ha esaminato i parametri e le flag generate da diversi strumenti ematologici, ha pubblicato i criteri (circa 80) secondo i quali, in base ai risultati forniti dagli analizzatori, si dovrebbe eseguire una revisione microscopica dei campioni<sup>16</sup>.

Un recente articolo di B.J. Bain<sup>17</sup> sottolinea l'importanza dell'osservazione dello striscio di sangue periferico che spesso fornisce la prima, se non la sola, evidenza di una specifica diagnosi come nelle mielodisplasie, nelle leucemie, nei linfomi o nelle anemie emolitiche. Bain suggerisce che l'esame morfologico dovrebbe sempre essere eseguito in caso di anemia con anomalie morfologiche (aniso-poichilocitosi delle emazie) e, aggiungiamo noi, soprattutto se non si referta RDW, poiché alcune diagnosi differenziali tra le anemie possono essere ottenute solo dall'osservazione microscopica. Particolarmente importante è l'evidenziazione della variazione della forma cellulare e della presenza di corpi inclusi (Howell-Jolly, Pappenheimer...) e delle punteggiature basofile. Nelle anemie emolitiche, talvolta, i test chimici possono essere normali ma l'alterazione morfologica è diagnostica (deficit di G6PDH); nell'anemia drepanocitica con eterozigosi di emoglobina S ed emoglobina C si possono avere livelli di emoglobina normali o poco alterati; così, una carenza di Vitamina B12 può essere evidenziata al microscopio a dispetto di un dosaggio della stessa nei limiti di norma.

Anche in caso di trombocitopenia è opportuna una verifica microscopica per confermare il dato numerico o per evidenziare eventuali fattori interferenti che lo rendono non attendibile (aggregati piastrinici, satellitismo piastrinico). Ugualmente nelle trombocitosi l'esame microscopico evidenzierà possibili interferenze (parassiti, crioglobuline) e, in ogni caso consentirà la segnalazione di alterazioni morfologiche.

Un'altra indicazione all'osservazione dello striscio è la presenza di alterazioni numeriche, in più ed in meno, dei leucociti specialmente se accompagnate da flag e da anomalie nei grafici strumentali. Nella diagnosi di leucemia e linfoma l'esame microscopico può indicare la diagnosi o una serie di possibilità diagnostiche e permette al Laboratorio

di suggerire le ulteriori indagini. In alcuni casi, come la LMA M3, una corretta interpretazione della morfologia è particolarmente importante per una diagnosi rapida ed un altrettanto rapido inizio della terapia.

Ancora, l'accurata descrizione morfologica e l'opportuno commento a fronte di una richiesta di esame emocromocitometrico, possono essere il primo indirizzo, per il clinico, verso una patologia mielodisplastica in pazienti anziani ricoverati per un'anemia da valutare o addirittura per motivi generici o, come patologia secondaria, in pazienti sottoposti a chemioterapia.

Anche per refertare i commenti morfologici esistono delle regole (GdS-E): i commenti morfologici devono essere forniti solo quando hanno un significato (possono infatti innescare percorsi valutativi inutili e dannosi), devono essere comprensibili a tutti coloro che li ricevono (quindi concordarne il significato), devono essere ben codificati all'interno del Laboratorio stesso in modo che tutti gli operatori mantengano un comportamento univoco e siano tutti in grado di fornire eventuali spiegazioni e consulenza ai clinici/medici di base. Gli stessi criteri di chiarezza ed uniformità devono, ovviamente, essere seguiti per la descrizione morfologica dell'aspirato midollare.

*"Commentare correttamente in modo distinto ciascuna linea cellulare rappresenta uno strumento per gestire un percorso diagnostico che porta a suggerire gli appropriati esami di approfondimento. In mani esperte rappresenta un'utile flow chart diagnostica"*<sup>15</sup>.

Un campo particolarmente difficile da gestire è quello della diagnostica ematologia attraverso l'utilizzo dell'immunofenotipizzazione poiché molto spesso la richiesta, specialmente da parte dei medici di medicina generale, manca di quesiti e/o indicazioni sulla patologia (se da diagnosticare, se paziente in follow up) mentre questo tipo di informazioni è indispensabile per commentare il referto o implementare la richiesta autonomamente (refelctive test) ad es. per la ricerca della clonalità. Un recente studio su test reflective che riguarda l'aggiunta, in base a dati di Laboratorio e dei dati anagrafici e clinici presenti sulla richiesta, dello studio del metabolismo del ferro, per individuare un'emocromatosi, ed il dosaggio della Vitamina D, per individuare la carenza, ha dimostrato che il valore del test "riflessivo" sta nell'aiutare ad escludere una diagnosi, a renderla più veloce se probabile o a confermarla<sup>18</sup>. Nel nostro Laboratorio abbiamo stabilito dei percorsi per particolari situazioni, ad esempio per pazienti ambulatoriali non noti con richiesta di emocromo senza indicazioni diagnostiche o di sospetto che presentino patologie gravi (leucemie acute...) o per pazienti con patologie note in evoluzione.

I reflex test possono anche essere introdotti, anche qui previo accordo e diffusione di linee guida ed eventuale limitazione alla richiesta. Varie esperienze dimostrano che i risultati, soprattutto in riduzione, delle richieste per pazienti ambulatoriali sono significative<sup>19</sup>.

In ogni caso, quando sia possibile, il risultato dei test più specialistici (immunofenotipizzazione, colorazioni citochimiche) dovrebbero portare un commento interpretativo che è necessario per trasformare i dati in informazioni e costituire valore aggiunto<sup>20</sup>. Meglio ancora, se sono stati eseguiti una serie di test (ad es. emocromo, esame morfologico del sangue periferico e dell'aspirato midollare, co-

lorazioni citochimiche, immunofenotipizzazione), è da preferire un commento interpretativo complessivo che illustri anche la logica del procedimento seguito per giungere alle conclusioni.

Compito del Laboratorio, dunque, è quello di riappropriarsi del proprio ruolo nel percorso diagnostico e della cura del paziente. Per fare questo è necessario entrare attivamente nelle scelte dei test da utilizzare e nella verifica della loro utilità assieme ai clinici ma mantenendo la propria peculiarità che consiste nella valutazione tecnica ed economica dei test e nel verificare i gap tra le aspettative dei clinici e quello che i test possono realmente dare.

E' ampiamente dimostrato che la collaborazione col clinico è necessaria non soltanto per dare un miglior servizio al paziente ma per entrare a far parte del gruppo di professionisti che collaborano alla gestione del paziente ognuno per le proprie competenze. Nessun timore, quindi, di fare il primo passo in questo senso.

Infine, produrre referti utili, adatti, per quanto possibile, alle necessità dei richiedenti che riportino, senza paura di esporsi, commenti valutativi e, se del caso, diagnostici.

Questo, a nostro parere, è il percorso che l'odierna ematologia di Laboratorio deve avere come obiettivo.

## Bibliografia

1. <http://www.rand.org> (ultima visita 6 settembre 2005).
2. Pathology tests – too much of a good thing. *Lancet* 1984;1:1278-9.
3. Fraser CG, Woodford FP. Strategies to modify the test-requesting patterns of clinicians. *Ann Clin Biochem* 1987;24:223-31.
4. Solomon DH, Hashimoto H, Daltroy L, Liang MH. Techniqueto improve physicians' use of diagnostic tests. A new conceptual framework: *JAMA* 1998; 280:2020-7.
5. van Walraven C, Goely, Chan B. Effect of population-based interventions on Laboratory utilization. A time-series analysis. *JAMA* 1998; 280:2028-33.
6. Price CP. Evidence-based Laboratory medicine: supporting decision-making. *Clin Chem* 2000; 46:1041-50.
7. Hinmarsh JT, Lyon AW. Strategies to promote rational clinical chemistry test utilization. *Clin Biochem* 1996; 29:291-9.
8. Lundberg GD. Changing physician behaviour in ordering diagnostic tests. *JAMA* 1998; 280:2036.
9. Burlina A. Medicina di Laboratorio, Fondamenti di diagnostica. Torino: Edizioni medico Scientifiche; 1992.
10. Rigolin F, Biasioli B. Il ruolo del laboratorio nella selezione della richiesta. *Riv Med Lab-IJLM*, Vol 5 Suppl. al n.3 2004.
11. Moyer TP. Competitive binding and clinical laboratori service. Why it does make sense. *Clin Lab News* 2004; 30-4.
12. Kratz A, Sodeberg BL, Szczepiorkowski KM, Dighe AS, Versalovic J, Lapostata M. The generation of narrative interpretation in laboratory medicine. *Am J Clin pathol* 2001;116:S133-40.
13. Donald P Connelly. Connecting what clinicians want to be told with what laboratories wish to tell them.

- ISLH XVIth International Symposium 2003.
14. Linda M Sandhaus. What laboratory haematology information is most useful to clinicians? ISLH XVIth International Symposium 2003.
  15. Cappelletti P, GdS-E SIMeL. Linee guida per il referto ematologico. Riv Med Lab-JLM, Vol 3, n°-SI, 2002.
  16. <http://www.islh.org> (ultima visita 6 settembre 2005).
  17. Bain B.J., F.R.A.C.P., F.R.C.P. Path. Diagnosis from the blood smear. N Engl J Med 2005;353:498-507.
  18. Emerson JF, Emerson SS. The impact of requisition design on Laboratory utilization. Am J Clin Pathol 2001;116:879-84.
  19. Paterson JR, Paterson R. Reflective testing: how useful is the practice of adding on tests by laboratory clinicians? J Clin Pathol 2004; 57:273-5.
  20. Cappelletti P. La modernizzazione dei laboratori orientata all'appropriatezza diagnostica e all'efficacia dei trattamenti. Riv Med Lab-JLM, Vol 5, N.2, 2004.