

PREVENZIONE SECONDARIA

- **Diagnosi precoce consente un intervento terapeutico tempestivo in grado di migliorare la prognosi**
- **Riduzione dei costi socio-sanitari**
- **Riduzione della mortalità specifica anche a parità di incidenza**

SCREENING

DEFINIZIONE: esame sistematico condotto, con mezzi clinici, strumentali o laboratoristici, volto ad identificare o malattie in fase preclinica, o indicatori di malattia o di situazioni di rischio. Quindi nello screening si opera su una popolazione asintomatica invitata attivamente a sottoporsi al test (es. richiesta attiva ad un gruppo di popolazione di sottoporsi alla ricerca del sangue occulto nelle feci).

Criteri per l'implementazione di una campagna di screening

- **La malattia deve essere un rilevante problema di sanità pubblica**
- **Deve esistere un trattamento efficace**
- **Deve esserci uno stadio precoce identificabile**
- **La storia naturale della malattia deve essere nota (es. diverse neoplasie, diabete, etc.)**
- **Il test di screening deve essere accettato dalla popolazione, essere efficace ed economico**
- **Devono esistere idonei servizi per la diagnosi e cura della malattia**

Parametri dello screening

- **Semplicità di esecuzione ed innocuo**
- **Accettabilità**
- **Ripetibilità:** (il test deve fornire risultati sempre uguali e questo dipende sia dalla validità della metodica che da errori commessi dall'operatore)
- **Validità:** è data valutando tre parametri che sono la sensibilità, specificità e valore predittivo

CARATTERISTICHE ED EFFICACIA DELLO SCREENING

Il test di screening è utile quando determina una anticipazione diagnostica che però modifica la storia naturale della malattia o permette di migliorare il tipo di trattamento.

La proprietà principale che si richiede al test di screening è la capacità di classificare come “positive” o “negative” le persone che si sottopongono al test, avere quindi il minor numero possibile di soggetti “falsi negativi”.

RISULTATI DELLO SCREENING

Test di screening	MALATO	NON MALATO
Positivo	V.P.	F.P.
Negativo	F.N.	V.N.

1. **V.P.** = persone sospette al test che risulteranno affette dalla malattia
2. **F.P.** = persone sospette al test che NON risulteranno affette dalla malattia
3. **F.N.** = persone classificate come negative, ma in realtà affette dalla malattia.
4. **V.N.** = persone classificate come negative ed effettivamente sane.

SPECIFICITA': capacità del test di identificare come **negative le persone effettivamente sane**. Quindi un test altamente specifico deve avere pochi soggetti classificati erroneamente come F.P.

$$Sp = V.N. / (V.N. + F.P.)$$

SENSIBILITA': capacità del test di identificare come **positive le persone realmente malate**, quindi quanto più si riduce il numero delle persone erroneamente classificate come negative, tanto più alta è la sensibilità del test.

$$Se = V.P. / (V.P. + F.N.)$$

L'obiettivo dello screening è quello di ottenere il minor numero possibile di soggetti "falsi negativi", quindi elevata sensibilità.

Valore predittivo

- Esprime la veridicità del test utilizzato
- Evidenzia in % quante volte il test dice la verità
- Si esprime con le probabilità possedute da un soggetto con test positivo di avere realmente la malattia
- Il valore predittivo è fortemente influenzato dalla prevalenza della malattia (aumenta con l'aumentare della prevalenza)
- $VPP = VP / (VP + FP)$
- $VPN = VN / (FN + VN)$

NORMALITÀ E ANORMALITÀ

Sensibilità:

incidenza di risposte positive che si ottengono applicando un test a pazienti affetti dalla malattia, cioè la positività in caso di malattia.

Specificità:

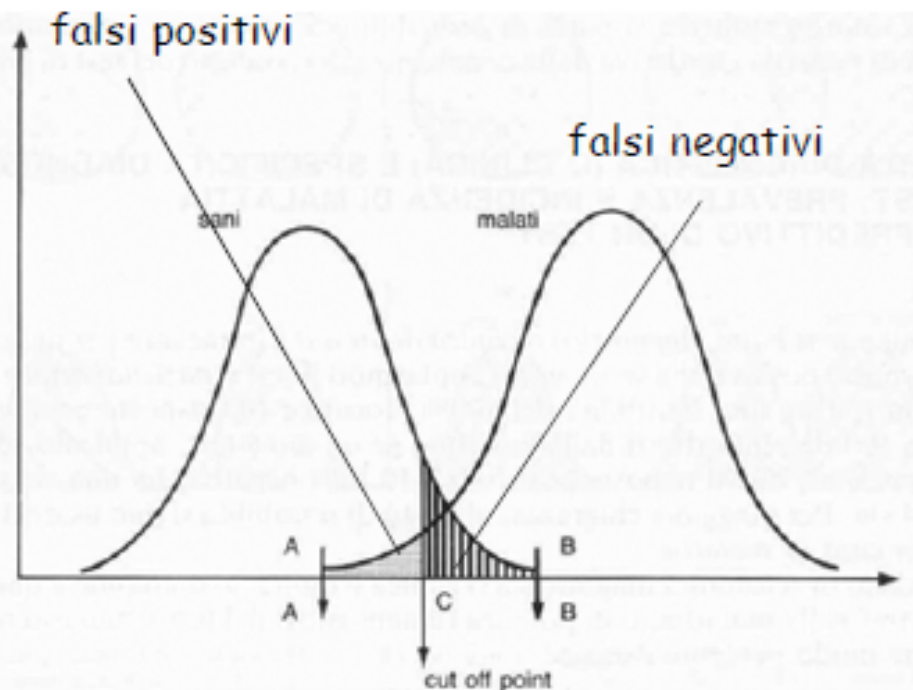
incidenza di risposte negative che si ottengono applicando un test a pazienti sani, cioè negatività nello stato di salute.

Valore predittivo positivo:

Percentuale dei risultati veri positivi, rispetto ai positivi totali, che si ottengono quando il test è applicato ad una popolazione mista (malati+sani)

Valore predittivo negativo:

Percentuale dei risultati veri negativi, rispetto ai negativi totali, che si ottengono quando il test è applicato ad una popolazione mista (malati+sani)



Sensibilità e Specificità dei test

Test	Sensibilità	Specificità
Mammografia	79,6%	90,2%
Colonscopia	90%	99-100%
PAP test	58%	95%
SOF (FIT)	81,8%	96,9%
PSA tot.	20,5%	93,8%

Autoanticorpi per la diagnosi precoce di neoplasia

Marker	Sensibilità	Specificità
Carc. Mammella		
RELТ+ASB-9+SERAC1	80%	100%
Carc. Colon-Retto		
CCSA3	99%	96,2%
CCSA4	99%	98,1%
Carc. Polmone		
L1919+L1896+G2004+G1954+G1689; micro-RNA	91,3%	91,3%

RELТ: tumor necrosis factor receptor; CCSA: colon cancer specific antigen

PROGRAMMI DI SCREENING

I programmi di screening per la prevenzione del carcinoma mammario, del cervicocarcinoma e del tumore coloretale rientrano fra i **Livelli Essenziali di Assistenza** (LEA, DPCM 29.11.2001) e devono essere garantiti a tutti i cittadini residenti sul territorio nazionale

Adesione allo screening in Italia

(Dati PASSI 2010-2013)

- **Tumore alla mammella:** popolazione invitata: 30%
→ Adesione: 55%
- **Tumore cervice uterina:** popolazione invitata: 18%
→ Adesione: 40%
- **Tumore del colon:** popolazione invitata: 18%
→ Adesione: 44%

Screening in provincia di Ferrara

■ Screening colorettaile:

- -invio a domicilio degli inviti e dei solleciti a tutta la popolazione residente e domiciliata in provincia di Ferrara, di età compresa **tra i 50-69 anni**;
- - invio a domicilio dei referti negativi
- - chiamata telefonica agli utenti positivi al FOBT

■ Screening mammografico (50-69 aa)

- -invio a domicilio degli inviti e dei solleciti a tutte le donne residenti e domiciliate in provincia di Ferrara, di età compresa **tra i 45 e i 74 anni**
- - invio a domicilio delle donne dei referti negativi

■ Screening citologico (cervice uterina):

- -invio a domicilio degli inviti e dei solleciti a tutte le donne residenti e domiciliate in provincia di Ferrara, di età compresa **tra i 25 e i 64 anni (PAP-TEST fino ai 30 anni e poi HPV-DNA test)**

La diffusione dei programmi di screening in Italia si può misurare sulla base di due parametri:

- il rapporto fra popolazione in età target che vive in un'area dove è attivo un programma di screening e l'insieme della popolazione Italiana residente della stessa età (**estensione teorica**);
- il rapporto fra le persone effettivamente invitate e quelle che, sulla base della popolazione residente, dovevano essere invitate in quell'anno specifico (**estensione effettiva**).

Programmi di screening

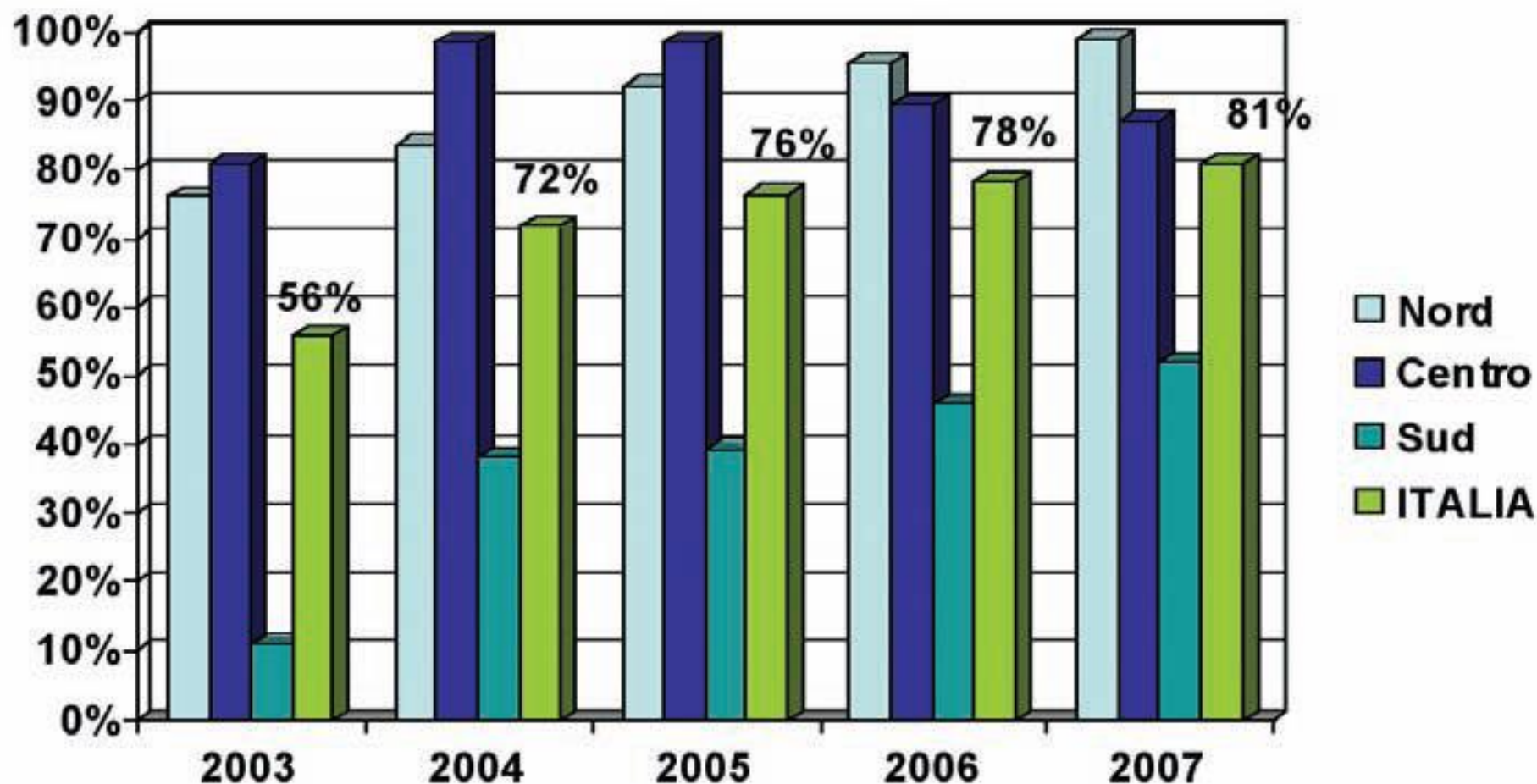
La differenza fra questi due parametri **estensione teorica – estensione effettiva** indica quanto un programma riesce a coprire effettivamente il proprio territorio e a mantenere il ritmo degli inviti (biennale per gli screening mammografico e coloretale mediante SOF; quinquennale per HPV-test)

Screening mammografico

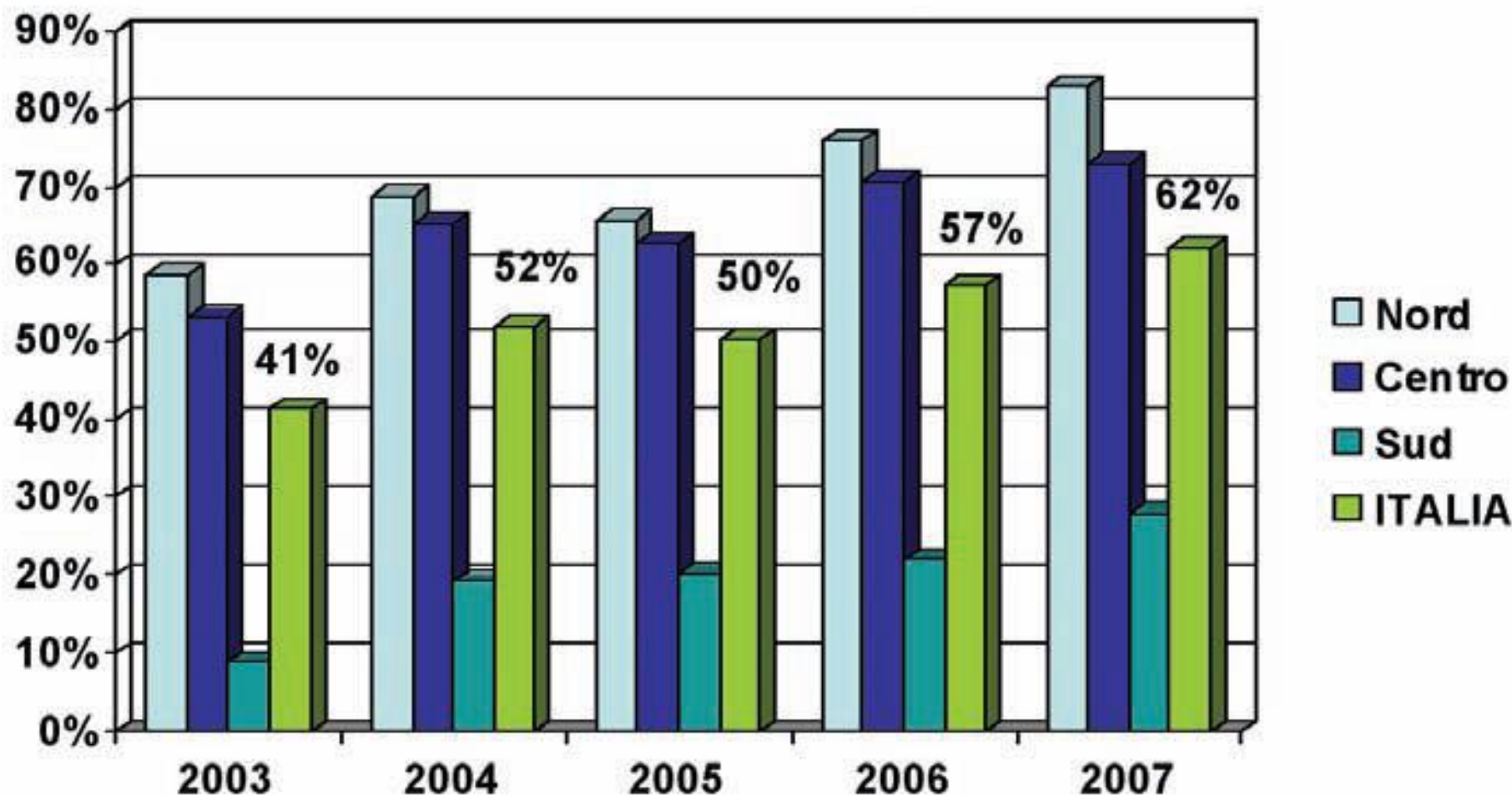
Tra il 2003 e il 2007 l'estensione teorica (proporzione di donne residenti in un'area dove è attivo un programma di screening) dello screening mammografico è cresciuta, passando dal **56,2 all'81,4%**.

Estensione teorica dei programmi di screening della mammella per zona geografica.

Survey ONS 2003-2007.



Estensione effettiva dei programmi di screening mammella per zona geografica. Survey ONS 2003-2007.



Rapporto (%) fra donne invitate e donne da invitare (popolazione residente – escluse), età 50-69 anni. Anno di attività 2007

Abruzzo: 33,80

Basilicata: 87,64

Bolzano: 53,02

Calabria: 58,36

Campania: 28,59

Emilia-Romagna: 99,07

Friuli-Venezia Giulia: 94,17

Lazio: 60,65

Liguria: 37,39

Lombardia: 99,15

Marche: 74,18

Molise: 44,39

Piemonte: 66,80

Puglia: 11,77

Sardegna: 28,12

Sicilia: 17,86

Toscana: 87,84

Trento: 77,61

Umbria: 91,57

Valle d'Aosta: 93,61

Veneto: 70,96

ITALIA: 62,3

**Come si può notare, solo
cinque Regioni superano
lo standard del 90%.**

**In quattro Regioni (tutte
del Sud Italia) questa
copertura non supera il
33%.**

Tabella 1 - Dati nazionali di attività dello screening mammografico

	2003 – 2004	2005 - 2006
Numero totale di donne invitate	2.955.909	3.882.465
Numero di donne aderenti all'invito:	1.683.551	2.225.032
Adesione all'invito	57,0%	57,3%
Classi di età:		
50 - 54	55,0%	54,4%
55 – 59	59,7%	59,8%
60 - 64	59,7%	59,8%
65 – 69	54,7%	55,9%
Numero di donne esaminate:	1.440.135	2.229.568
N° di donne richiamate per approfondimenti:	83.609	139.617
% di donne richiamate per approfondimenti :	5,8%	6,3%
Numero di biopsie benigne :	2.031	2.138
N° di carcinomi diagnosticati allo screening :	7.666	10.688
N° di carc. duttali in situ diagnosticati allo screening :	892	1.215
N° carc. invasivi $\leq$ 10 mm diagnosticati allo screening:	2.165	2.892
Tasso di identificazione standardizzato :	5,2	4,7

Tasso di adesione allo screening mammografico

- **88,9%:** Tasso di adesione al Nord
- **76,6%:** " " al Centro.
- **37,9%:** " " al Sud

Inoltre, al Nord, laddove esiste un programma di screening, circa il 50% dei tumori viene scoperto in fase precoce rispetto al 30% del meridione. Tale differenza si riflette anche sui dati di mortalità a 5 anni poiché nelle regioni del Sud il rischio di morire per questa neoplasia è del 50% più alto.

Limiti Mammografia

Sensibilità: 79-97%

Specificità: 90-97%

31% dei tumori individuati non darebbe sintomi

Quasi un terzo dei tumori al seno scoperti con gli screening mammografici sono indolenti, cioè non avrebbero mai causato sintomi clinici con progressione della patologia.

Lo afferma uno studio americano pubblicato dal New England journal of medicine (2012)

Screening cervicale

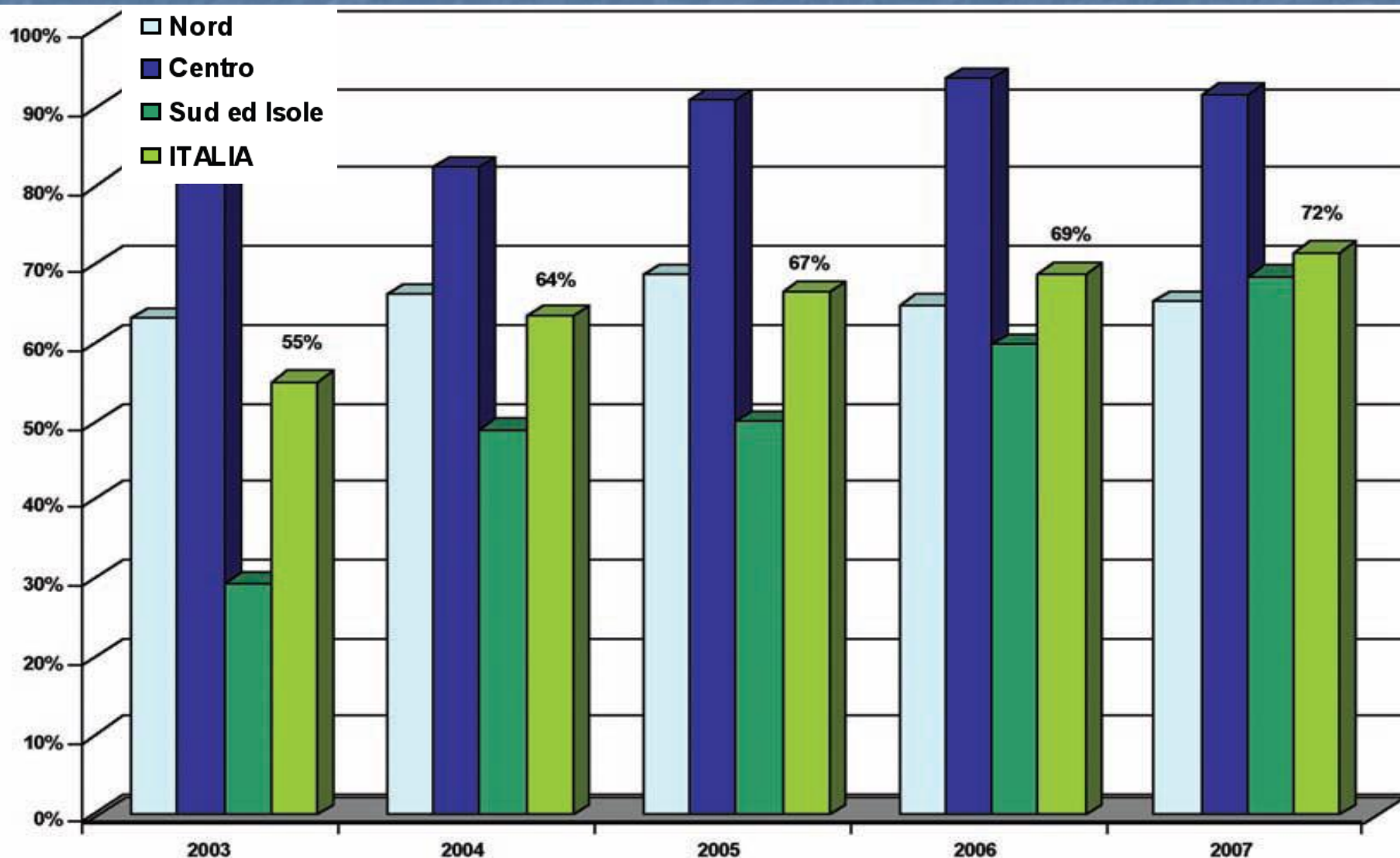
- Nel 2007 poco più del 70% del territorio nazionale è coperto da programmi organizzati (71,8%).
- Le differenze fra Nord, Centro e Italia meridionale e insulare in questo caso sono meno marcate

PAP-TEST

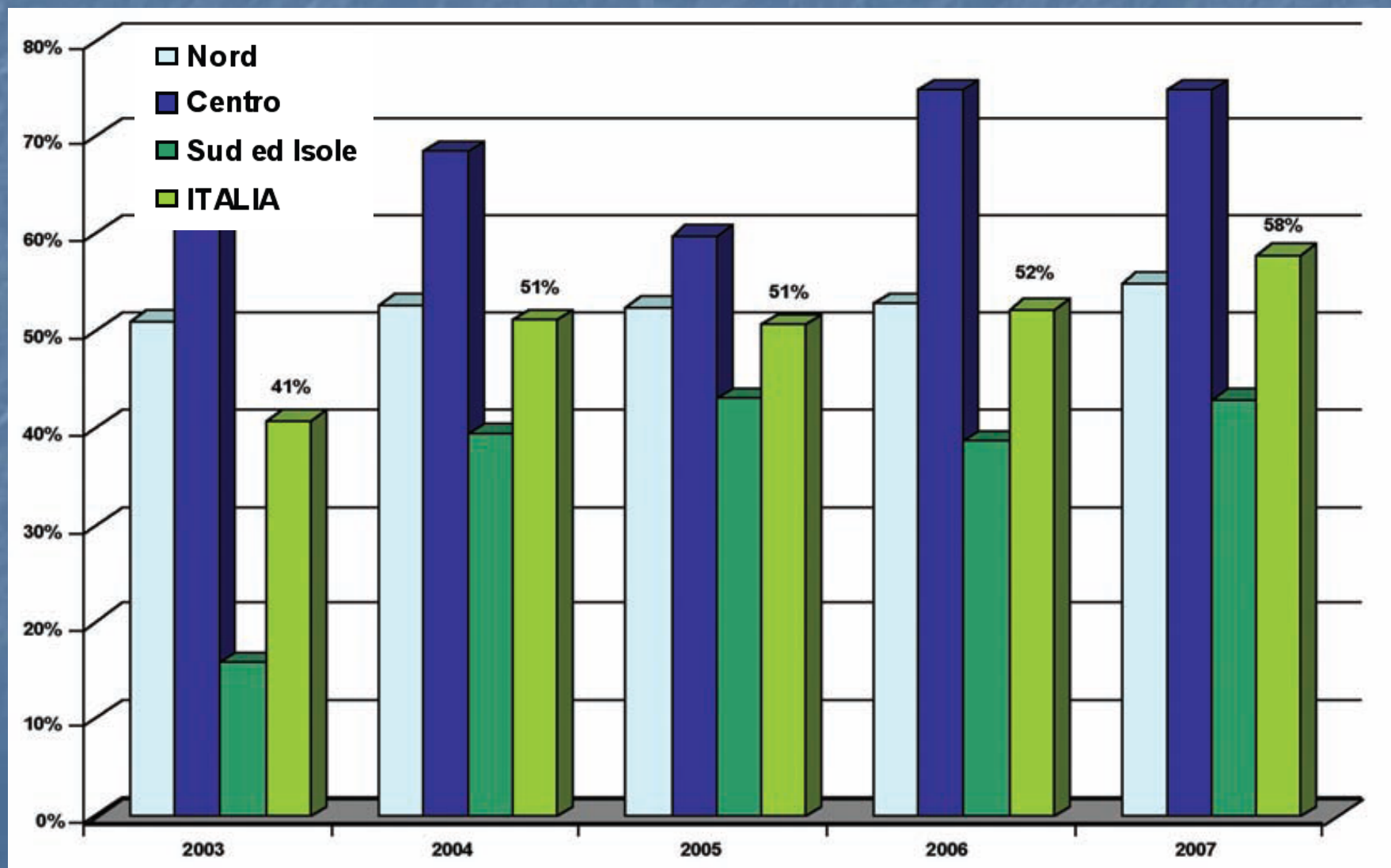


Sensibilità: 58%
Specificità: 94,7%

Estensione teorica dei programmi di screening cervicale per zona geografica. Survey ONS 2003-2007.



Estensione effettiva dei programmi di screening cervicale per zona geografica. Survey ONS 2003-2007



Nel **2009** circa tre donne su quattro hanno riferito di aver fatto il Pap test negli ultimi tre anni, sia all'interno di programmi di screening regionali (36%) che al di fuori di essi (37%).

- Al **Nord**, si era raggiunto **l'82%** delle donne a cui è raccomandato, cioè quelle tra i 25 e i 64 anni (sono circa 12 milioni in Italia) .
- Al **Centro**, la percentuale si assesta sul **79%**.
- Nelle **regioni meridionali**, la percentuale di donne che si è sottoposta al Pap test negli ultimi tre anni, è ferma al **58%**, vale a dire poco più di una donna su due.
- I risultati peggiori si sono registrati in Sardegna, Campania, Sicilia, Calabria e Puglia.

Test Hpv Dna

Sensibilità di circa il 97,5% per l'identificazione dei Cin di grado 3 o peggiore

Specificità di circa 85%,

- Mentre la sensibilità del test Hpv Dna è rimasta invariata in base all'età, la specificità è cambiata con l'età ed è apparsa maggiore nelle donne più giovani di 35 anni (89,4%).

L'incremento del punto di cut-off a 10 pg/mL nelle donne under-35 ha permesso di mantenere una sensibilità elevata (97,7%) e di aumentare la specificità fino al 93,5%.

Lancet Oncol, 2010 Nov 11.

Regione Toscana (Emilia Romagna, Veneto etc.)

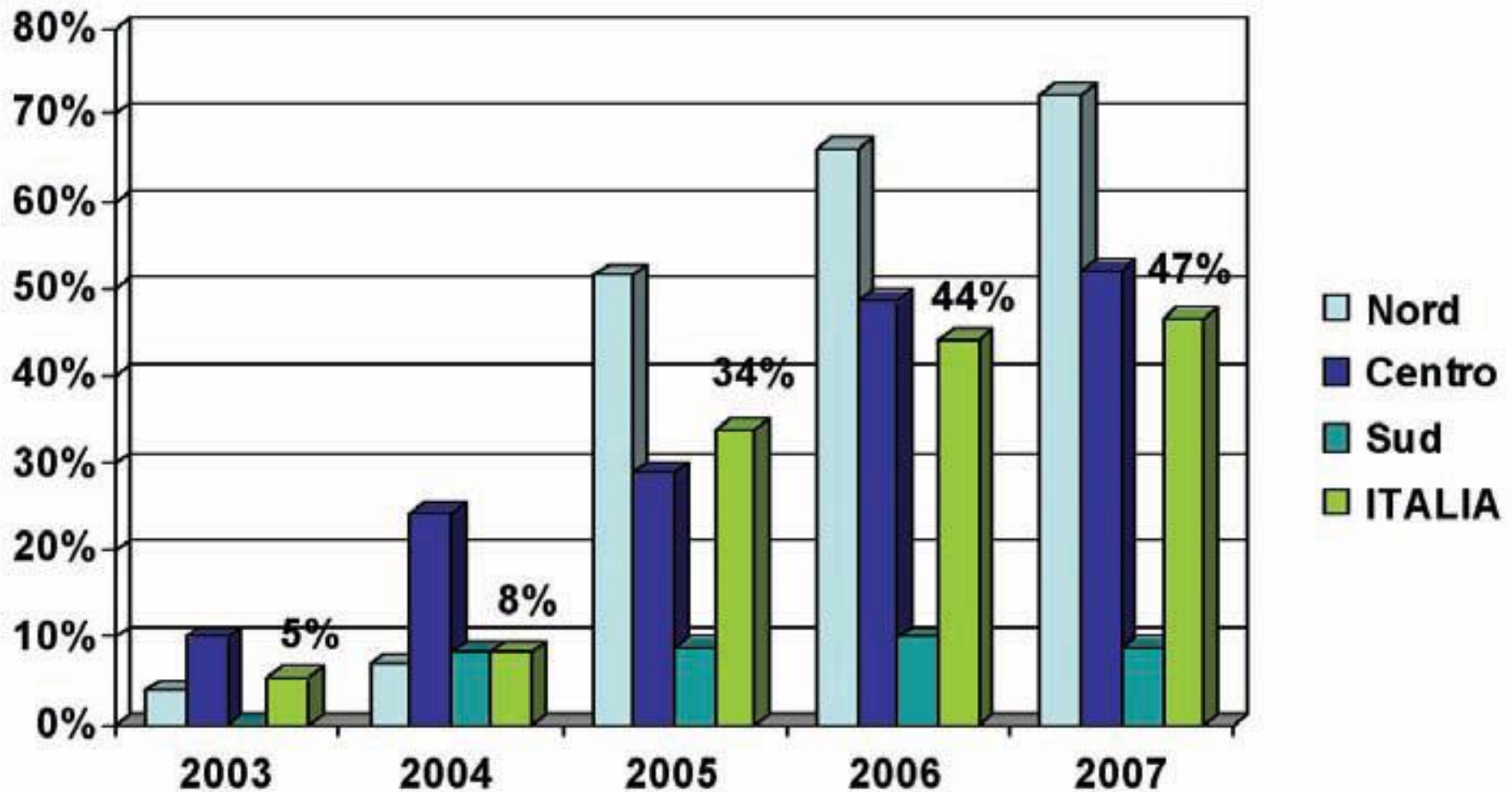
- Dal 2012 utilizzano HPV test come screening (PAP- test secondo livello)
- il Pap-test, ogni tre anni, a tutte le donne dai 25 ai 29 anni
- l' HPV test ogni 5 anni dai 30 ai 64 anni
- HPV test è macchina-correlato; PAP test è uomo correlato (% maggiore di errori)
- Prelievo di liquido vaginale per HPV-DNA potrebbe essere fatto in futuro con autoprelievo tramite kit a domicilio (tipo ricerca RSO)
- Riduzione costi

Screening colorettaie

- I programmi di screening colorettaie hanno in Italia (ma anche in Europa) una storia più breve.
- Prima del 2004 praticamente non esistevano programmi organizzati di diagnosi precoce per questo tumore.
- **Alla fine del 2007 quasi il 47% del territorio nazionale risulta coperto dallo screening colorettaie**

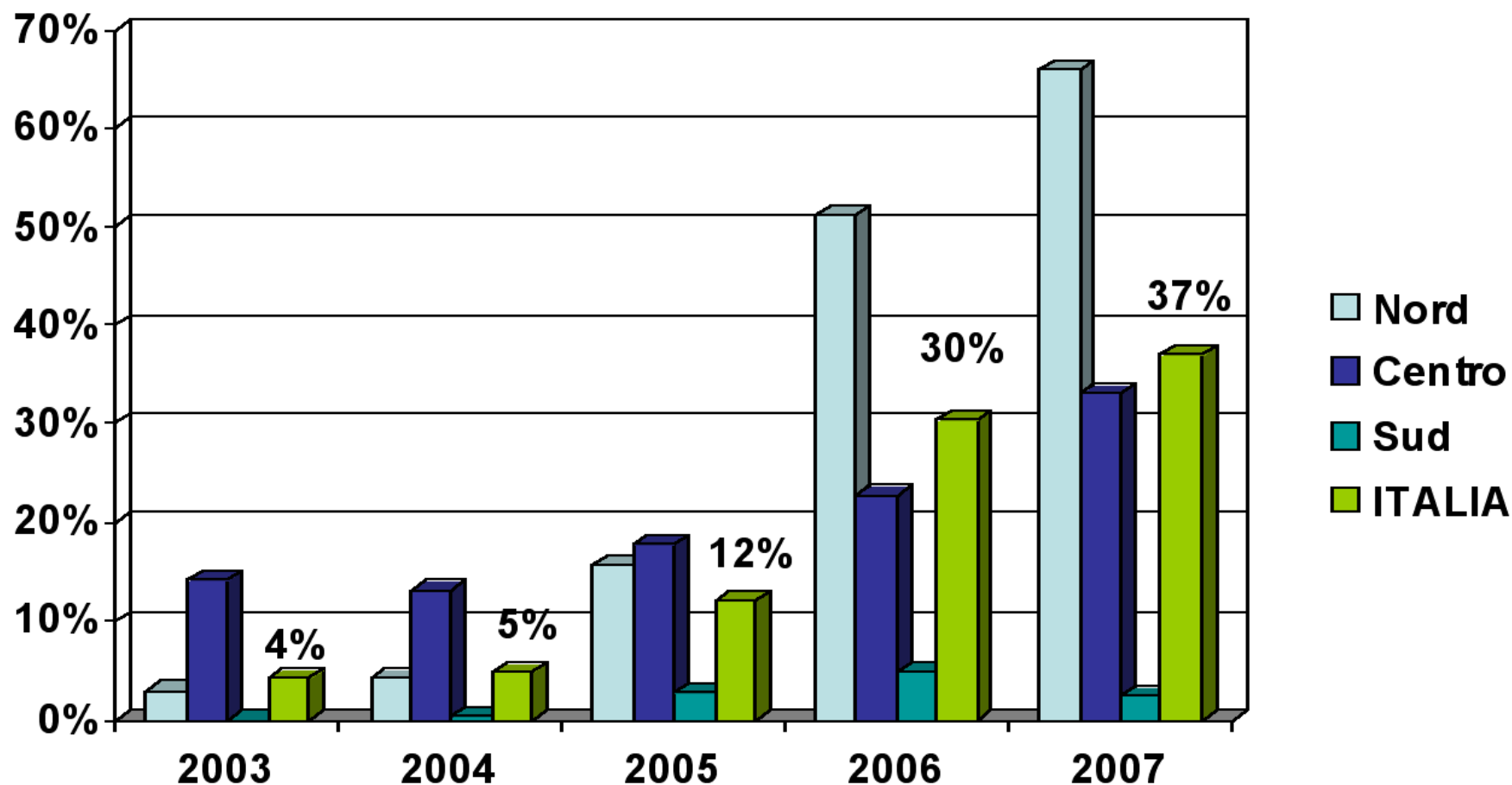
Estensione teorica dei programmi di screening colorettaie per zona geografica.

Survey ONS 2003-2007.



Estensione effettiva dei programmi di screening colorettaie per zona geografica.

Survey ONS 2003-2007



PERIODICITA'

■ Mammografia

Donne fra i 50 e i 69 anni

Ogni 2 anni

Alcune Regioni dai 45 ai 50 aa periodicità annuale e poi biennale fino ai 75 anni

■ Screening tumore della cervice uterina

Il programma di screening è rivolto alle donne dai 25 ai 64 anni (105.000 donne residenti e domiciliate a Ferrara) e propone:

il Pap-test, ogni tre anni, a tutte le donne dai 25 ai 29 anni

l' HPV test ogni 5 anni dai 30 ai 64 anni

■ SOF - RSO

Uomini e donne fra i 50 e i 70 anni

Ogni 2 anni. Se positivo → Colonscopia

Aspettativa di vita e screening

Quando l'aspettativa di vita è inferiore ai dieci anni, lo screening della mammella e del colon retto rischia di presentare più rischi che benefici: è questa la conclusione di un'ampia metanalisi dei dati di sopravvivenza di Stati Uniti, Gran Bretagna e Danimarca, pubblicato sul [*BMJ. 2013 Jan 8;346:e8441*](#).

Rischio di falsi positivi

Per il **colon retto** in termini assoluti occorrono quasi 5 anni e 5.000 screening per prevenire un decesso per cancro del colon retto, oppure **10,3 anni per prevenirne uno con 1.000 screening.**

Quanto alla **mammella**, il primo decesso evitato con 5.000 esami di screening si registra dopo solo 3 anni (o ne impiega **10,7 con 1.000 esami**).

Sulla base di questi risultati i ricercatori invitano a rivalutare **l'opportunità di effettuare lo screening oncologico quando l'aspettativa di vita è inferiore ai 10 anni.**

Ferrara situazione 2017

	mammella	cervice/pap	colon retto
Invitati a fare il test di screening*	45798	33250	52644
Aderenti al 1° livello**	32569	20157	23847
Positivi al test di 1° livello***	1422	1086	1268
Aderenti all'approfondimento diagnostico (2° livello)****	1422	867	1018
Numero di carcinomi diagnosticati dallo screening	100	3	35
ADESIONE al test di screening (%su 100 invitati)	71.1%	60.6%	45.3%
POSITIVI al test di 1° livello (su 100 persone che hanno fatto il test) %	4.4%	5.4%	5.3%
ADESIONE II LIVELLO (su 100 persone positive) %	100%	79.8%	80.3%
tasso di diagnosi di tumore (per 1000 persone che fanno il test di screening)	3.1	0.1	1.5

Tumore della prostata - PSA

- **Nell'arco di 14 anni, grazie allo screening del Psa (prostate-specific antigen), è stato possibile abbattere di quasi la metà la mortalità per cancro prostatico.**
- **Lo studio di popolazione svedese, firmato da Jonas Hugosson dell'Università di Göteborg, ha previsto la randomizzazione, nel 1994, di uomini nati tra il 1930 e il 1944 in un gruppo avviato a screening del Psa ogni due anni e in un gruppo di controllo non invitato allo screening.**
- **Dei 9.952 soggetti randomizzati per lo screening, 7.578 si sono sottoposti alla misurazione del Psa almeno una volta. Durante un follow-up mediano di 14 anni, la diagnosi di cancro prostatico è stata posta in 1.138 uomini del gruppo screenato (incidenza cumulativa 12,7%) e in 718 persone del gruppo di controllo (8,2%).**
- **Al quattordicesimo anno, la riduzione del rischio assoluto di morte per cancro della prostata si è attestata sullo 0,40% (dallo 0,90% nel gruppo di controllo allo 0,50% nel gruppo sottoposto a screening).**
- **In totale, per prevenire una morte per cancro prostatico, è stato necessario invitare allo screening 293 uomini e porre 12 diagnosi.**

Nel 2010 il Ministro della Salute, Ferruccio Fazio, sottolinea:

"La prevenzione è sicuramente l'arma più efficace nella lotta contro il cancro. Nel tumore della prostata, il più diffuso tra gli uomini (si stimano circa 37.000 nuovi casi l'anno), la prevenzione, gli screening e le terapie più avanzate hanno aumentato la sopravvivenza sino all'83% dei casi.

Con questa campagna vogliamo sensibilizzare sull'importanza della prevenzione, per migliorare la qualità della vita di coloro che sono colpiti da questa malattia".



**NON È LA FORTUNA CHE BATTE
IL TUMORE DELLA PROSTATA
E' LA PREVENZIONE**

**SE HAI COMPIUTO 50 ANNI VAI DAL TUO MEDICO.
BASTA POCO PER NON CORRERE RISCHI.**

SCREENING DEL CARCINOMA PROSTATICO

SItI: esprime, forti perplessità sulla recente campagna di comunicazione sociale congiunta dei Ministeri per le Pari Opportunità e della Salute, lanciata il 27 maggio 2010, che di fatto propone la **ricerca del PSA come screening di massa per la prevenzione secondaria del carcinoma prostatico**. Infatti, mentre per i tre screening di massa promossi dal Piano Nazionale della Prevenzione (citologico, mammografico e colo-rettale) vi sono ampie e consolidate evidenze scientifiche che ne provano l'efficacia, **tali prove non sono univoche, in riferimento allo screening del carcinoma prostatico.**

Autorevoli pareri scientifici internazionali e nazionali sul punto orientano verso una **assoluta cautela circa la promozione dell'utilizzo in soggetti sani del test PSA**, anche in relazione al rischio di "sovradiagnosi" e di conseguente "**sovratrattamento**" della patologia in esame. La SItI conferma ai Dicasteri citati ogni collaborazione per la auspicata rimodulazione della campagna comunicativa in questione e, più in generale, sulle modalità di approccio alla prevenzione tumorale, approccio assai complesso sia sotto il profilo scientifico che sotto il profilo organizzativo.

Roma, 9 luglio 2010

Il Presidente SItI : Dott. Francesco Blangiardi

Raccomandazioni Presidente nazionale Aiom - 2011

- «Non vi sono evidenze scientifiche che stabiliscano l'opportunità di utilizzare lo screening in maniera diffusa sulla popolazione generale, tendenza che aumenterebbe il rischio di sovradiagnosi e uno scarso vantaggio in termini di riduzione di mortalità. È importante, che venga operato un bilancio tra costi e benefici». Il test, perciò, va eseguito solo quando è necessario, cioè dopo i 50 anni, se vi è familiarità diretta per questo tumore e quando si soffre di disturbi urinari. «Non è stabilita una soglia standard in questo esame che indichi con certezza la presenza di un carcinoma e valori elevati possono essere dovuti a un'inflammazione o a un'infezione».
- Al tradizionale test di partenza (Psa) si affiancano oggi due nuovi marcatori (**Phi e Pca3**) che consentono di ottenere risultati più specifici e quindi di maggiore, anche se non totale, affidabilità.

U.S. Preventive Services Task Force

- Ha ufficialmente bocciato il test del Psa per lo screening del cancro della prostata, come esame di routine negli uomini sani di mezza età, determinata, dicono le conclusioni della task force governativa statunitense, «dalle scarse evidenze che i benefici siano superiori ai rischi». Viene così esteso un provvedimento già preso per gli uomini di età superiore ai 75 anni.

K Polmone e TAC - SPIRALE

Studio del National Cancer Institute su 53.500 persone che fumavano 20 sig./die da 15 anni → riduzione mortalità del 20% con TAC spirale.

Studio "COSMOS" dell'I.E.O. su 6.200 fumatori (20 sig./die da 20 anni) → 89% dei tumori individuati con TAC spirale è risultato operabile in modo radicale.

Potrebbe ridurre tasso di mortalità del 20% in una popolazione a rischio

Tumore polmonare e MicroRNA

- Un semplice prelievo di sangue, **permetterebbe di diagnosticare la presenza di un tumore polmonare fino a due anni prima rispetto alla Tac spirale** e di sapere se è destinato a restare latente, con prognosi buona e sopravvivenza pari al 100%, o si svilupperà in modo aggressivo.
- I ricercatori dell'Istituto dei Tumori di Milano, in collaborazione con la Ohio State University di Columbus (Stati Uniti), hanno pubblicato sulla rivista Proceedings of the National Academy of Sciences- 2011, i risultati della ricerca.
- **Il test si basa sull'analisi molecolare del microRNA, piccole molecole in circolo nel sangue che, come interruttori, accendono e spengono i nostri geni.**

Screening per il carcinoma ovarico non influisce sulla mortalità

- Lo screening del cancro ovarico, attraverso l'esame di Ca-125 e l'ecografia transvaginale, non riduce la mortalità.
- Inoltre la valutazione diagnostica successiva a un risultato falso-positivo si associa a complicazioni.
- Questa la conclusione di un ampio studio statunitense, randomizzato e controllato, che ha contato la partecipazione di 78.216 donne di età compresa tra 55 e 74 anni, arruolate tra il novembre 1993 e il luglio 2001. Le donne sono state seguite per un periodo mediano di 12,4 anni per valutarne l'eventuale diagnosi di tumore o la morte. Al termine del follow up, il carcinoma ovarico è stato diagnosticato in 212 donne (5,7 ogni 10mila anni/persona) nel gruppo di intervento e in 176 (4,7 ogni 10mila anni/persona) nel gruppo di strategia ordinaria. Si sono inoltre registrati 118 decessi causati da carcinoma ovarico nel gruppo di intervento (3,1 ogni 10mila anni/persona) e 100 nell'altro gruppo (2,6 ogni 10mila anni/persona);
- JAMA, 2011; 305(22):2295-303

TEST GENETICI PREDITTIVI

- Danno informazioni riguardo la possibilità che una persona abbia la probabilità di sviluppare una specifica malattia.
- Normalmente il test è effettuato su sangue analizzato in un laboratorio di genetica.

Se nella propria famiglia c'è una sindrome genetica conosciuta si può vedere se si ha ereditato il gene mutato se:

- 1. La malattia può essere prevenuta o i suoi sintomi possono essere trattati**
- 2. La malattia non può essere prevenuta né i suoi sintomi trattati ma:**
 - Si vogliono sapere i rischi che corrono i propri figli**
 - Si pensa che saperlo possa aiutare a prendere decisioni importanti sulla propria vita e sulla propria salute futura**

Quali patologie possono essere testate?

- Alcune neoplasie (colon, mammella, etc.)
- Malattie del sistema nervoso (es. Corea di Huntington, atassia ereditaria e paraplegia spastica).
- Malattie neuromuscolari (es. distrofia miotonica, etc.)
- Malattie cardiache (es. cardiomiopatia ipertrofica e sindrome del QT lungo)

Incertezza in Genetica

- Possedere un gene mutato significa che è **molto probabile** che si svilupperà la malattia.
- È difficile però predire quando, la sua gravità e quanto velocemente progrediranno i sintomi.
- Un risultato positivo del test significa che si è portatori del gene mutato, se negativo NON si è portatori . Esiste purtroppo anche un risultato "intermedio" cioè pur in presenza di un gene mutato è difficile dire se causerà malattia .

Bibliografia

1. First Report European Commission. Directorate general for Health&Consumers. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening.
2. Council conclusions on reducing the burden of cancer. 2876th employment, social policy, health and consumer affairs Council meeting, rilasciato il 10 giugno 2008.
3. Ministero del Lavoro della salute e delle Politiche Sociali. La vita buona nella società attiva. Libro Verde sul futuro del modello sociale, 2008.
4. Il termine tecnologia è inteso nel senso ormai universalmente accettato di: qualsiasi metodo (farmaci, apparecchiature, procedure, screening ecc.) usato per promuovere prevenire o trattare una malattia. Sito <http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/aboutHTA.htm>.
5. Saltman R.B., Ferroussier-Davis O. The concept of stewardship in health policy. WHO Bulletin, 2000: 78(6): 733-39.
6. Travis P, Egger D, Davies P, Mechbal A. Towards better stewardship: concepts and critical is-sues 25. In: Murray, C.J.L. and Evans, D.B., eds. *Health Systems Performance Assessment De-bates, Methods and Empiricism*. Geneva, WHO 2003.