



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej**

**Profilaktyczna kolektomia
u osób z genetycznym ryzykiem rozwoju nowotworu
jelita grubego**

Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Nr: WS.4320.12.2020

Data ukończenia: 30.11.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czerwonym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
APC	gruczolakowata polipowatość okrężnicy (ang. <i>adenomatous polyposis coli</i>)
CRC	rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
Dz.U	dziennik ustaw
EBM	medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na dowodach (naukowych) (ang. <i>evidence-based medicine</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAP	Rodzinna polipowatość gruczolakowata (ang. <i>familial adenomatous polyposis</i>)
GGPO	German Guideline Program in Oncology
HNPCC	dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (ang. <i>hereditary non-polyposis colorectal cancer</i>)
IPAA	proktokolektomia odtwórcza z zespoleniem zbiornika jelitowego z odbytem (ang. <i>ileal pouch-anal anastomosis</i>)
JGP	jednorodna grupa pacjentów (ang. <i>diagnosis-related group</i>)
LSZ	leczenie szpitalne
MLH1	ludzki gen kodujący białko MLH1 (ang. <i>MutL homolog 1</i>)
MMR	geny odpowiedzialne za rozpoznawanie i naprawę uszkodzonych nukleotydów DNA (ang. <i>mismatch-repair gene</i>)
MUTYH	ang. <i>associated polyposis – MAP</i> ; gen kodujący glikozylazę (<i>E. coli</i> MutY homolog)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
POZ	podstawowa opieka zdrowotna

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Streszczenie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	14
4. Problem decyzyjny	16
4.1. Problem zdrowotny.....	16
4.2. Oceniana technologia medyczna	19
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	21
6. Opinie ekspertów klinicznych	22
6.1. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych	23
7. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	24
7.1. Metodyka oraz kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.....	24
7.2. Wyniki analizy klinicznej.....	24
7.3. Ograniczenia	28
7.4. Wnioski analityków	29
8. Przegląd analiz ekonomicznych	30
8.1. Metodyka.....	30
8.2. Wyniki.....	30
8.1. Ograniczenia	32
8.2. Podsumowanie i wnioski	32
9. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej na budżet płatnika publicznego	33
9.1. Aktualny stan finansowania i dostęp do świadczeń	33
9.2. Opinia Prezesa NFZ.....	34
9.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia.....	34
9.4. Ograniczenia analizy wpływu na budżet	36
9.5. Podsumowanie	37
10. Spis tabel.....	38
11. Piśmiennictwo	39
12. Załączniki.....	40
12.1. Opinie eksperckie.....	40
12.2. Szczegółowa charakterystyka i wyniki badań	45
12.3. Zastosowane strategie wyszukiwania publikacji	49
12.4. Schemat PRISMA	51
12.5. Tabela wykluczeń publikacji.....	51

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR) i znak pisma zlecającego:

06 sierpnia 2020 r., ASG.742.93.2020

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zasadności zmiany technologii medycznych w zakresie: leczenie szpitalne (LSZ)
– działania profilaktyczne redukujące ryzyko rozwoju nowotworu jelita grubego:

- profilaktyczna kolektomia
-

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)
 - usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31 e-f ustawy o świadczeniach)
 - realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach)
-

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
 - ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
 - leczenia szpitalnego
 - opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
 - rehabilitacji leczniczej
 - świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
 - leczenia stomatologicznego
 - lecznictwa uzdrowiskowego
 - ratownictwa medycznego
 - opieki paliatywnej i hospicyjnej
 - świadczeń wysokospecjalistycznych
 - programów zdrowotnych
-

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia

2. Streszczenie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, pismem z dnia 6 sierpnia 2020 r. Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego profilaktycznej kolektomii.

Powyższe zlecenie wynikało z uprzedniego zlecenia Ministra Zdrowia dotyczącego oceny zasadności zmiany technologii medycznych w obszarze onkologii w zakresach: podstawowa opieka zdrowotna (POZ), ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS), leczenie szpitalne (LSZ) (znak: ASG.400.1.2018.DS), na podstawie którego zostało przekazane do Ministra opracowanie analityczne AOTMiT – zmiana technologii medycznych w zakresie diagnostyki i leczenia nowotworów jelita grubego (znak: WS.431.2.2018). Przedmiotem tego zlecenia była reocena świadczeń gwarantowanych w obszarze onkologii w zakresie diagnostyki i leczenia nowotworów jelita grubego, polegająca na weryfikacji stosowanych aktualnie technologii medycznych (procedur we wskazaniu klinicznym) pod względem ich skuteczności, bezpieczeństwa i zgodności z obecnymi wytycznymi praktyki klinicznej wraz z oceną ewentualnej zasadności objęcia katalogiem świadczeń nowych technologii medycznych lub usunięcia procedur/świadczeń medycznych z obecnego wykazu.

W wyniku przeglądu wytycznych klinicznych i opinii wiodących ekspertów w dziedzinie chirurgii onkologicznej, radioterapii i onkologii klinicznej zidentyfikowano obszary wymagające rozważenia wprowadzenia zmian w zakresie koszyka świadczeń gwarantowanych dla onkologii, w tym w obszarze działań profilaktycznych uwzględniających profilaktyczną kolektomię u osób obciążonych genetycznym ryzykiem rozwoju nowotworu jelita grubego, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

W kontekście powyższego, przedmiotem niniejszego opracowania był przegląd dowodów naukowych oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania profilaktycznej kolektomii jako postępowania z wyboru u osób z zespołem polipowatości rodzinnej gruczolakowatej [ang. *familial adenomatous polyposis* (FAP)], związanym z germinalną mutacją w obrębie genu supresorowego [ang. *adenomatous polyposis coli* (APC)] na chromosomie 5, klinicznie manifestującym się powstawaniem setek i tysięcy polipów gruczolakowatych w obrębie jelita grubego, wykazujących dużą tendencję do transformacji złośliwej.

Problem zdrowotny

Diagnostyka różnicowa zmian przedrakowych: polipy i zespoły polipowatości jelita (zespoły polipów uwarunkowane dziedzicznie) i kwalifikacja morfologiczna pozwalają na wyodrębnienie polipów obciążonych ryzykiem rozwoju raka, co decyduje o wdrożeniu odpowiedniego postępowania nadzorczego u chorych.

W niniejszym opracowaniu odniesiono się w szczególności do zespołu polipowatości rodzinnej gruczolakowatej z uwagi, iż postępowaniem z wyboru u tych chorych jest profilaktyczna kolektomia.

Zespół polipowatości rodzinnej gruczolakowatej (zespół FAP – familial adenomatous polyposis)

Choroba uwarunkowana genetycznie odpowiadająca za mniej niż 1% zachorowań. Zespół FAP występuje z częstością 1 na 10 000 urodzeń. Klasyczna postać choroby manifestuje się powstawaniem setek a nawet tysięcy polipów gruczolakowatych w obrębie jelita grubego, wykazujących tendencję do transformacji złośliwej. W przebiegu choroby polipy występują również w innych częściach przewodu pokarmowego, zwłaszcza w okolicy brodawki Vatera w dwunastnicy. U większości pacjentów polipy zaczynają rozwijać się już w dzieciństwie, lokalizując się w odbytnicy

i esicy. W okresie dojrzewania zwiększa się ich liczba i rozmiar. W miarę trwania choroby gruczolaki zyskują element kosmkowy budowy oraz cechy dysplazji dużego stopnia – aż do rozwoju raka.

Chorzy z zespołem FAP od 12 roku życia wymagają corocznej kontrolnej kolonoskopii oraz ze względu na ryzyko rozwoju raka żołądka lub dwunastnicy – gastroduodenoskopii co 1–2 lata. Zespoły te są uwarunkowane mutacjami genu APC (90%) lub MUTYH.

Przyjmuje się, że prawdopodobieństwo rozwoju raka jelita grubego (CRC, ang. *colorectal cancer*) na podłożu FAP wynosi 100%. Szacuje się, że w przypadku braku profilaktycznej kolektomii lub proktokolektomii, do 21 r.ż. CRC rozwinie u 7% pacjentów, do 45 r.ż. – 85% oraz 93% do 50 r.ż.

Z uwagi, iż naturalny przebieg FAP prowadzi do rozwoju raka jelita grubego w młodym wieku, w tej grupie chorych konieczne są częste kontrole endoskopowe. Wczesne usunięcie jelita grubego w przebiegu polipowatości jelita grubego pozwala na uniknięcie rozwoju raka oraz jego powikłań.

U części chorych z FAP występują także zmiany poza przewodem pokarmowym. Wariant, w którym oprócz polipów jelita pojawiają się torbiele naskórkowe, kostniaki, zaburzenia budowy zębów czy guzy włókniste (desmoid), określany jest mianem zespołu Gardnera, a kiedy polipom towarzyszą guzy ośrodkowego układu nerwowego (głównie medulloblastoma) – mianem zespołu Turcota.

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób ICD-10 zespół FAP obejmuje następujące kody:

Tabela 1. Wykaz rozpoznań ICD-10

Kod ICD-10	Nazwa kodu ICD-10
D12.0	Nowotwór niezłośliwy (jelito ślepe)
D12.1	Nowotwór niezłośliwy (wrostek robaczkowy)
D12.2	Nowotwór niezłośliwy (okrężnica wstępująca)
D12.3	Nowotwór niezłośliwy (okrężnica poprzeczna)
D12.4	Nowotwór niezłośliwy (okrężnica zstępująca)
D12.5	Nowotwór niezłośliwy (okrężnica esowata)
D12.6	Nowotwór niezłośliwy (okrężnica, nieokreślona)
D12.7	Nowotwór niezłośliwy (zgięcie esiczo-odbytnicze)
D12.8	Nowotwór niezłośliwy (odbytnica)
D37.4	Nowotwór o niepewnym nieznanym charakterze okrężnica
D37.5	Nowotwór o niepewnym nieznanym charakterze okrężnica

Diagnostyka i leczenie

Badanie kolonoskopowe ze względu na swoją dostępność i coraz doskonalszą technikę stanowi podstawową metodę w diagnozowaniu i usuwaniu zmian przedrakowych w jelicie grubym i dystalnym odcinku jelita krętego.

Dziedziczne zespoły polipowatości jelit - Zespół FAP - wymaga szczególnie częstych kontroli. Ze względu na ryzyko rozwoju raka w gruczolakach stwierdzenie polipów w kolonoskopii obliguje do ich usunięcia (polipektomii). Konieczne są także badania kontrolne po polipektomii, mające na celu wczesne wykrycie nowych polipów lub diagnozę raka jelita grubego. Stwierdzenie zespołu polipowatości rodzinnej wymaga wzmożonego nadzoru onkologicznego już od okresu dzieciństwa.

W szczególnych przypadkach leczenie może mieć charakter zabiegowy. Dwoma głównymi metodami profilaktycznego usunięcia jelita grubego są: kolektomia z zespoleniem krętniczo-odbytniczym (IRA, ang. *ileorectal anastomosis*) oraz proktokolektomia z zespoleniem pomiędzy zbiornikiem krętniczym a odbytem (IPAA, ang. *ileal pouch-anal anastomosis*). Przy wyborze metody operacji brane są pod uwagę: wiek chorego, chęć posiadania potomstwa, zaawansowanie zmian w odbytnicy, ryzyko rozwoju desmoidów oraz lokalizacja mutacji w genie APC.

IRA w porównaniu do IPAA jest procedurą znacznie prostszą, obciążoną mniejszym ryzykiem powikłań. Metodę tę preferuje się u osób starszych oraz kobiet planujących potomstwo.

IPAA powinna być postępowaniem z wyboru u pacjentów, u których stwierdza się co najmniej 15–20 gruczolaków odbytnicy. Wykonanie profilaktycznej proktokolektomii z wytworzeniem zbiornika jelita krętego (*ang. pouch*) i zespoleniem go z odbytem odbywa się w 2 lub 3 dekadzie życia, ponieważ ryzyko rozwoju raka jelita grubego około 35. roku życia wynosi 100%. Zachowanie odbytnicy wiąże się z koniecznością kontroli rektoskopowej co 3–6 mies.

Wytyczne kliniczne

Zestawienie rekomendacji w niniejszym opracowaniu stanowi uzupełnienie poprzednich wytycznych analizowanych w opracowaniu Agencji nr: WS.431.2.2018 z dnia 15 kwietnia 2019 r. i zawiera zaktualizowane zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie profilaktycznej kolektomii /proktokolektomii (*ang. prophylactic colectomy/proctocolectomy*).

W ESMO 2020 zarekomendowano zastosowanie metody laparoskopowej kolektomii w przypadkach raka okrężnicy z uwagi na mniejsze powikłania oraz tolerancję u zastosowanej grupy pacjentów. W GGPO 2019 zwrócono szczególną uwagę na problematykę polipowatości rodzinnej niezależnie od analizy genetycznej. Zalecono profilaktyczną kolektomię uzależnioną od diagnozy i decyzji pacjenta. Po kolektomii z oszczędzeniem odbytnicy ryzyko rozwoju raka po 25 latach wynosi 13%. Pacjenci z klasycznym FAP powinni przejść profilaktyczną proktokolektomię nie wcześniej niż pod koniec okresu dojrzewania. W przypadku polipowatości niekontrolowanej endoskopowo wskazano zastosowanie kolektomii.

Oceniana technologia medyczna

Kolektomia

Zabieg w zależności od lokalizacji zmienionej chorobowo części jelita polega na częściowym lub całkowitym wycięciu jelita grubego. Zabiegi dzielą się ze względu na rozległość i umiejscowienie wycinanego fragmentu. Hemikolektomia to wycięcie prawej lub lewej części jelita grubego (hemikolektomia prawo- oraz lewostronna). Poszerzoną hemikolektomią nazywamy zabieg, w trakcie którego wycina się również część poprzeczną jelita leżącą w górnej części brzucha. Kolektomia totalna to wycięcie całego jelita grubego. Sigmoidektomia polega na wycięciu końcowego odcinka jelita grubego, to jest esicy (z lub bez wycięcia odbytu).

Po wycięciu odpowiedniej długości odcinka może zajść potrzeba wyłonienia czasowego lub stałego sztucznego odbytu (stomii). Jeśli taka potrzeba nie istnieje, odtwarzana jest ciągłość przewodu pokarmowego. Do powikłań zabiegu należą krwawienie, infekcja, nieszczelność zespolenia, powikłania zakrzepowo zatorowe oraz uraz śródoperacyjny.

Skuteczność i bezpieczeństwo

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznej kolektomii/proktokolektomii u osób obciążonych genetycznym ryzykiem wystąpienia nowotworu jelita grubego (w tym rodzinna polipowatość gruczolakowata), przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych w kierunku odnalezienia badań pierwotnych, mających na celu porównanie skuteczności przeprowadzenia profilaktycznej operacji (kolektomii lub proktokolektomii) redukującej ryzyko wystąpienia raka jelita grubego w porównaniu alternatywnych zidentyfikowanych opcji profilaktycznych lub terapeutycznych.

Celem określenia poziomu wiarygodności wyników dla odnalezionych punktów końcowych, dokonano oceny wiarygodności włączonych do analizy klinicznej dowodów naukowych, zgodnie z kryteriami ACC/AHA¹. Wynik oceny umieszczono obok akronimu badania.

Zakwalifikowano i przeanalizowano łącznie 6 badań, w tym: 1 badanie prospektywne (Bleijenberg 2019 – poziom E) oraz 5 analiz retrospektywnych (Ardoino 2019 – poziom E, Yamadera 2016 – poziom E, Vitellaro 2011 – poziom F, Gibbons 2010 – poziom E, Parc 2000 – poziom F).

Nie odnaleziono badań z komparatorem, ponieważ nie ma innej alternatywnej metody profilaktycznej w ocenianej populacji. W związku z powyższym włączono badania jednoramienne, a także badania porównujące zastosowanie profilaktycznej kolektomii z profilaktyczną proktokolektomią (rodzinną polipowatość gruczolakowata – Ardoino 2019, Vitellaro 2011).

W przypadku badań jednoramiennych lub porównujących różne subpopulacje pacjentów skuteczność i bezpieczeństwo stosowania profilaktycznej kolektomii analizowano u pacjentów z:

- rodzinną polipowatością gruczolakowatą (Yamadera 2016, Gibbons 2010, Parc 2000);
- zespołem polipowatości ząbkowanej (Bleijenberg 2019).

Wyniki badań porównawczych

Istotne statystycznie różnice na korzyść stosowania profilaktycznej kolektomii:

a. Obszar skuteczności

- 20-letnie przeżycie całkowite:
 - Profilaktyczna kolektomia vs. profilaktyczna proktokolektomia (prawdopodobieństwo przeżycia – %): 82 vs. 75, $p=0,003$ – Ardoino 2019;

b. Obszar bezpieczeństwa

- Odsetek zgonów:
 - Screening rodzinny 4,85 zgonów na 1000 osobolat vs. standardowa identyfikacja pacjentów 9,71 zgonów na 1000 osobolat, $p=0,0001$ – Gibbons 2010

Istotne statystycznie różnice na niekorzyść stosowania profilaktycznej kolektomii:

Nie odnotowano wyników istotnych statystycznie na niekorzyść punktów końcowych związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem stosowania profilaktycznej kolektomii.

Wyniki nieistotnie statystycznie punktów końcowych istotnych z klinicznego punktu widzenia, dotyczących profilaktycznej kolektomii:

a. Obszar skuteczności

- Mediana czasu przeżycia:
 - Screening rodzinny 64 lata vs. standardowa identyfikacja pacjentów 60 lat, $p=0,25$ – Gibbons 2010

b. Obszar bezpieczeństwa

- Powikłania:
 - 30-dni od operacji – poważne powikłania: profilaktyczna kolektomia 4/44 (9%) vs. profilaktyczna proktokolektomia 2/11 (18%), $p=0,4$ – Vitellaro 2011

¹ ACC/AHA – skrócona legenda: A – więcej niż 1 wysokiej jakości RCT lub ich metaanaliza; B – badanie RCT wysokiej jakości; C – badanie RCT z nielicznymi ograniczeniami metodycznymi; D – poprawnie zaprojektowana: kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, prospektywne badanie kohortowe, rejestr danych lub ich metaanaliza, E – randomizowane próby kliniczne, nierandomizowane próby kliniczne lub prospektywne badania obserwacyjne z licznymi ograniczeniami metodycznymi; F – badania bez grupy kontrolnej; G – opis przypadku. Pełna legenda dostępna jest w rozdziale Wyniki analizy klinicznej. Źródło: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CJR.0000000000000678>

- długoterminowe: profilaktyczna kolektomia 3/44 (7%) vs. profilaktyczna proktokolektomia 2/11 (18%), $p=0,26$ – Vitellaro 2011

Wyniki badań jednoramiennych

Wyniki punktów końcowych, pochodzące z badań jednoramiennych, istotnych z klinicznego punktu widzenia, dotyczących profilaktycznej kolektomii:

a. Obszar skuteczności

- Odsetek pacjentów, u których wystąpił nowotwór :
 - 5-letni odsetek: subtotalna kolektomia 0/48 (0%) – Blejienberg 2019
 - 5-letni odsetek wystąpienia zmian neoplastycznych: subtotalna kolektomia 4/48 (13%) – Blejienberg 2019
- Liczba ponownych operacji:
 - Profilaktyczna kolektomia 10/48 (20%) – Parc 2000
- Mediana czasu pobytu w szpitalu po operacji (dni):
 - Profilaktyczna kolektomia lub proktokolektomia: 7 dni – Vitellaro 2011
 - Profilaktyczna kolektomia: 10 dni – Parc 2000

b. Obszar bezpieczeństwa

- Zachorowalność (ang. morbidity):
 - 30-dniowa: profilaktyczna kolektomia lub proktokolektomia 6/55 (11%) – Vitellaro 2011
 - Profilaktyczna kolektomia 3/48 (6%) – Parc 2000
- Wystąpienie dowolnego powikłania:
 - lata 2000–2006 vs. lata 2007–2012: 18/78 (23%) vs 20/69 (29%), $p=0,41$ – Yamadera 2016
- Zgony – śmiertelność okołoperacyjna (<30 dni):
 - lata 2000–2006 vs. lata 2007–2012: 0/78 (0%) vs 0/69 (0%), $p=1$ – Yamadera 2016

Wnioski analityczne

Dane przedstawione w odnalezionych badaniach komparatywnych wskazują, iż w porównaniu do proktokolektomii, profilaktyczna kolektomia wiąże się z większym 20-letnim całkowitym przeżyciem (poziom E). Zastosowanie natomiast screeningu rodzinnego, polegającego na wzywaniu pacjentów spokrewnionych z pacjentem, u którego zdiagnozowano FAP, a następnie wykonaniu profilaktycznej kolektomii, wiąże się z mniejszym odsetkiem zgonów w całej kohorcie po przeliczeniu na osobolata, natomiast wyniki dla mediany czasu przeżycia, nie wskazują na i.s. różnice pomiędzy grupami (poziom E). Nie stwierdzono również znamiennej różnicy w zakresie występowania powikłań pomiędzy zastosowaniem profilaktycznej kolektomii a proktokolektomii (poziom E).

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania profilaktycznej kolektomii lub proktokolektomii.

Przegląd analiz ekonomicznych

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono 1 publikację Syngal 1998, którą włączono do przeglądu analiz ekonomicznych. Celem publikacji Syngal 1998 była ocena oczekiwanej długości życia i oczekiwanej długości życia skorygowanej o jakość, wynikające z nadzoru endoskopowego i profilaktycznej kolektomii dla osób, u których występuje mutacja związana z dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowatością. W publikacji autorzy wykazali, że nadzór endoskopowy

doprowadził do wzrostu o 14,0 lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w porównaniu z brakiem nadzoru, 3,1 QALY w porównaniu z natychmiastową proktokolektomią i 0,3 QALY w porównaniu z natychmiastową częściową (*ang. subtotal*) kolektomią. Uwzględnienie skorygowania o jakość skutkowało dłuższym oczekiwanym czasem życia skorygowanym o jakość dla wszystkich strategii częściowej (*ang. subtotal*) kolektomii w porównaniu ze strategiami proktokolektomii, z korzyścią wahającą się od 0,3 QALY, jeśli kolektomia została wykonana, gdy rozpoznano raka jelita grubego, do 2,8 QALY, jeśli kolektomię wykonano w wieku 25 lat. Nadzór kolonoskopowy jest skuteczną metodą zmniejszania ryzyka raka u nosicieli mutacji dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanym z polipowością. Autorzy wskazują, iż indywidualny wybór pacjenta między zabiegiem profilaktycznym a nadzorem jest złożoną decyzją, w której duże znaczenie mają osobiste preferencje.

Aktualny stan finansowania

Oceniane świadczenie „profilaktyczna kolektomia”, jako świadczenie obejmujące działania służące profilaktyce w konkretnym wskazaniu klinicznym, wraz z kryteriami kwalifikacji do tego świadczenia oraz warunki jego realizacji nie jest uregulowane w koszyku świadczeń gwarantowanych, tym samym jako zabieg eliminujący ryzyko rozwoju raka jelita grubego na podłożu genetycznym związanym z polipowością rodzinną gruczolakowatą (FAP) nie jest finansowane ze środków publicznych.

Aktualnie w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego znajdują się procedury ICD-9 dedykowane zabiegom odcinkowego usunięcia jelita lub totalnej kolektomii oraz procedura wytworzenia zbiornika jelitowego, zespolenia jelita cienkiego z odbytem. Zestawienie przedmiotowych procedur ICD-9 ujętych w charakterystyce JGP F31 – *Kompleksowe zabiegi jelita grubego*, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2 Wykaz procedur ICD-9 dedykowanych zabiegom kolektomii oraz wytworzenia zbiornika jelitowego

Kod ICD-9	Nazwa procedury
45.732	Prawostronna radykalna kolektomia
45.733	Hemikolektomia prawostronna
45.74	Resekcja poprzecznicy
45.75	Hemikolektomia lewostronna
45.8	Totalna śródbrzuszna kolektomia
45.952	Wytworzenie zbiornika jelitowego (J, H, S) z zespoleniem jelita cienkiego z odbytem

W przypadku zespołu polipowości rodzinnej (FAP) postępowanie terapeutyczne polega na całkowitym usunięciu jelita grubego z powodu ryzyka rozwoju raka jelita grubego około 35 roku życia wynoszącego 100%. W tym przypadku procedurą terapeutyczną jest procedura ICD-9: 45.75 – *Totalna śródbrzuszna kolektomia*. Fragmentaryczne usunięcie jelita nie jest rozważane jako metoda terapeutyczna z powodu ryzyka rozwoju nowotworu w pozostawionym odcinku jelita grubego.

Zespoły polipowości rodzinnej wg klasyfikacji ICD-10 sklasyfikowane są w JGP jako D12. Szczegółowy wykaz rozpoznań zasadniczych ICD-10 zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3 Wykaz rozpoznań zasadniczych ICD-10

Kod ICD-10	Nazwa rozpoznania zasadniczego
D12.0	Nowotwór niezłośliwy (jelito ślepe)
D12.1	Nowotwór niezłośliwy (wrostek robaczkowy)
D12.2	Nowotwór niezłośliwy (okrężnica wstępująca)
D12.3	Nowotwór niezłośliwy (okrężnica poprzeczna)
D12.4	Nowotwór niezłośliwy (okrężnica zstępująca)
D12.5	Nowotwór niezłośliwy (okrężnica esowata)
D12.6	Nowotwór niezłośliwy (okrężnica, nieokreślona)

Kod ICD-10	Nazwa rozpoznania zasadniczego
D12.7	Nowotwór niezłośliwy (zgięcie esiczo-odbytnicze)
D12.8	Nowotwór niezłośliwy (odbytnica)
D37.4	Nowotwór o niepewnym nieznanym charakterze okrężnica
D37.5	Nowotwór o niepewnym nieznanym charakterze okrężnica

Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowania własne Agencji

Na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych, opinii ekspertów klinicznych i danych z realizacji procedur ICD-9 dedykowanych zabiegom odcinkowego usunięcia jelita lub totalnej kolektomii, wytworzenia zbiornika jelitowego, zespolenia jelita cienkiego z odbytem, oszacowano prognozowane wydatki płatnika publicznego (w perspektywie 5-letniej) w skali ogólnokrajowej uwzględniające uśrednione koszty procedury 45.75 – *Totalna śródbrzuszna kolektomia* oraz 45.952 - *Wytworzenie zbiornika jelitowego (J, H, S) z zespoleniem jelita cienkiego z odbytem* w ramach JGP F31 *Kompleksowe zabiegi jelita grubego* przy założeniu, że wszyscy pacjenci z rozpoznaniem D12.0-D12.8 i D37.4-D37.5 będą zakwalifikowani do zabiegu profilaktycznej kolektomii na podstawie obrazu klinicznego oraz rokowania (wariant maksymalny – grupa wiekowa do 30 roku życia)

Tabela 4 Prognozowane koszty w perspektywie 5 - letniej

Profilaktyczna kolektomia	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba pacjentów	23	25	27	29	31
Szacunkowy koszt	320 453	350 613	380 773	410 934	441 094

Źródło Opracowanie własne AOTMiT

Podjęcie decyzji o finansowaniu procedur medycznych, przy założeniu podobnej wyceny świadczenia profilaktycznej kolektomii w stosunku do procedury totalnej śródbrzuszej kolektomii oraz procedury wytworzenia zbiornika jelitowego, nie będzie miało wpływu na budżet płatnika.

Opinie ekspertów

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do trzech ekspertów klinicznych w kwestii oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej w zakresie profilaktycznej kolektomii. Wszyscy eksperci, wyrazili zgodną opinię uznając za zasadne włączenie do wykazu świadczeń gwarantowanych technologii: profilaktycznej kolektomii. Stanowiska ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Podsumowanie opinii ekspertów

Technologie medyczne wynikające ze zlecenia	Stanowisko „za” - argumenty	Stanowisko „przeciw” - argumenty
Profilaktyczna kolektomia	<p>W opinii 3 ekspertów zasadne jest wprowadzenie tej procedury do wykazu świadczeń gwarantowanych:</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jedyna metoda leczenia polipowatości rodzinnej, nieswoistych chorób zapalnych jelit. Zmniejszenie śmiertelności związanej z rozwojem nowotworu złośliwego i ryzyka zwiększonej chorobowości związanej z operowaniem nowotworu o wyższym stopniu zaawansowania 	Brak

Technologie medyczne wynikające ze zlecenia	Stanowisko „za” - argumenty	Stanowisko „przeciw” - argumenty
	<ul style="list-style-type: none"> • Brak alternatywnych metod leczenia dla grupy pacjentów kwalifikującej się do profilaktycznej kolektomii 	

Wnioski analityczne wynikające z opracowania

1. Najnowsze zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w grupie pacjentów zespołem FAP rekomendują:
 - zastosowanie metody laparoskopowej kolektomii w przypadkach raka okrężnicy z uwagi na mniejsze powikłania oraz tolerancję u zastosowanej grupy pacjentów (ESMO 2020),
 - GGPO 2019, gdzie zwrócono szczególną uwagę na problematykę polipowatości rodzinnej niezależnie od analizy genetycznej – zalecają profilaktyczną kolektomię uzależnioną od diagnozy i decyzji pacjenta. Po kolektomii z oszczędzeniem odbytnicy ryzyko rozwoju raka po 25 latach wynosi 13%,
 - pacjenci z klasycznym FAP powinni przejść profilaktyczną proktokolektomię nie wcześniej niż pod koniec okresu dojrzewania.
 - w przypadku polipowatości niekontrolowanej endoskopowo wskazano zastosowanie kolektomii.
2. Odnalezione dowody odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa wskazują, iż u pacjentów z genetycznym ryzykiem rozwoju nowotworu jelita grubego:
 - w porównaniu do profilaktycznej proktokolektomii, profilaktyczna kolektomia wiąże się z większym 20-letnim całkowitym przeżyciem (poziom E).
 - po zastosowaniu profilaktycznej kolektomii zaobserwowano poprawę w zakresie zmniejszenia odsetka pacjentów z nawrotem, zwiększenie odsetka 5-letnie przeżycia wolnego od choroby oraz zmniejszenia ryzyka wystąpienia konieczności przeprowadzenia ponownej operacji (poziom E).
 - nie ma znamiennej różnicy w zakresie występowania powikłań pomiędzy zastosowaniem profilaktycznej kolektomii a profilaktycznej proktokolektomii (poziom E).
3. Wyniki przeglądu publikacji odnoszących się do analiz ekonomicznych wskazują, iż nadzór kolonoskopowy jest skuteczną metodą zmniejszania ryzyka raka u nosicieli mutacji dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanym z polipowatością. Nadzór doprowadził do wzrostu o 14,0 lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w porównaniu z brakiem nadzoru, 3,1 QALY w porównaniu z natychmiastową proktokolektomią i 0,3 QALY w porównaniu z natychmiastową częściową (*ang. subtotal*) kolektomią. Uwzględnienie skorygowania o jakość skutkowało dłuższym oczekiwanym czasem życia skorygowanym o jakość dla wszystkich strategii częściowej (*ang. subtotal*) kolektomii w porównaniu ze strategiami proktokolektomii, z korzyścią wahającą się od 0,3 QALY, jeśli kolektomia została wykonana, gdy rozpoznano raka jelita grubego, do 2,8 QALY, jeśli kolektomię wykonano w wieku 25 lat.
4. Biorąc pod uwagę rekomendacje dotyczące postępowania diagnostyczno terapeutycznego w grupie pacjentów z zespołem FAP, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznej kolektomii oraz wpływ na budżet płatnika publicznego, pacjenci z zespołem FAP wymagają wzmożonego nadzoru kolonoskopowego, bądź zastosowania operacyjnych metod terapeutycznych. Należy również podkreślić, iż zdaniem ekspertów klinicznych możliwości wykonywania zabiegu przy użyciu metod laparoskopowych, które są najmniej obciążające dla pacjenta, są ograniczone. Spowodowane jest to bardzo trudną techniką operacyjną w przypadku zabiegów kolorektalnych oraz ograniczone do kilku ośrodków i operatorów w skali ogólnopolskiej. Decyzja terapeutyczna oparta jest o konkretny stan kliniczny oraz rokowanie. Indywidualny wybór pacjenta między zabiegiem profilaktycznym a nadzorem jest złożoną decyzją, w której duże znaczenie mają osobiste preferencje.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Podstawę podjęcia prac analitycznych stanowi zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 6 sierpnia 2020 roku (znak: ASG. 742.93.2020) dotyczące przygotowania rekomendacji w sprawie zakwalifikowania profilaktycznej kolektomii u osób obarczonych genetycznym ryzykiem rozwoju nowotworu jelita grubego, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego

Pismem z dnia 18.11.2020 r. (znak: WS.4320.12.2020.HP) Agencja zaproponowała nowy termin realizacji przedmiotowego zlecenia: 15.12.2020 r. Pismem z dnia 21.11.2020 r. znak: ASD.742.136.2020.BT MZ zaakceptowało propozycję zmiany terminu.

Tryb zlecenia

Zlecenie MZ z art. 31c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020r., poz. 1398 z późn. zm.).

Historia zlecenia

Powyższe zlecenie wynikało z uprzedniego zlecenia Ministra Zdrowia dotyczącego oceny zasadności zmiany technologii medycznych w obszarze onkologii w zakresach: podstawowa opieka zdrowotna (POZ), ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS), leczenie szpitalne (LSZ) (znak: ASG.400.1.2018.DS) na podstawie którego zostało przekazane do Ministra opracowanie analityczne AOTMiT – zmiana technologii medycznych w zakresie diagnostyki i leczenia nowotworów jelita grubego (znak: WS.431.2.2018).

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia w sprawie zmiany technologii medycznych w obszarze onkologii proces reoceny świadczeń gwarantowanych w zakresie diagnostyki i leczenia nowotworów jelita grubego polegał na weryfikacji stosowanych aktualnie technologii medycznych (procedur we wskazaniu klinicznym) pod względem ich skuteczności, bezpieczeństwa i zgodności z obecnymi wytycznymi praktyki klinicznej wraz z oceną ewentualnej zasadności objęcia katalogiem świadczeń nowych technologii medycznych lub usunięcia procedur/świadczeń medycznych z obecnego wykazu.

W wyniku przeglądu wytycznych klinicznych i opinii wiodących ekspertów w dziedzinie chirurgii onkologicznej, radioterapii i onkologii klinicznej zidentyfikowano obszary wymagające rozważenia wprowadzenia zmian w zakresie koszyka świadczeń gwarantowanych onkologii, w tym w obszarze działań profilaktycznych uwzględniających profilaktyczną kolektomię u osób obarczonych genetycznym ryzykiem rozwoju nowotworu jelita grubego, jako świadczenie gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego

Historia korespondencji

Agencja, działając na podstawie art. 31 c ust. 3 pkt. 2, wystąpiła do NFZ z prośbą o przekazanie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.

W toku prac wystąpiono także do ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie opinii, w tym do konsultantów krajowych z odpowiednich dziedzin medycyny, zgodnie z art. 31 c ust. 3 pkt. 1. w kwestii oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia profilaktycznej kolektomii:

- Prof. dr hab. med. Jarosława Reguły – Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii
- Prof. dr hab. med. Grzegorz Wallnera – Konsultanta Krajowego w dziedzinie chirurgii ogólnej
- Prof. dr hab. Arkadiusz Jeziorski – Konsultant Krajowy w dziedzinie chirurgii onkologicznej

Na prośbę Prof. dr hab. Arkadiusz Jeziorskiego dnia 24.09.2020r. korespondencję przekierowano do Prof. nadzw. dr hab. n. med. Andrzej Rutkowski – Konsultanta Wojewódzkiego dla woj. mazowieckiego w dziedzinie chirurgii onkologicznej.

Do dnia przekazania raportu otrzymano opinie i stanowiska od: NFZ oraz wszystkich ekspertów:

- Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii (opinię otrzymano dnia 12.11.2020 r.),

- Prof. dr hab. med. Grzegorz Wallner Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej (opinię otrzymano dnia 03.11.2020 r.),
- Prof. nadzw. dr hab. n. med. Andrzej Rutkowski Konsultant Wojewódzki w chirurgii onkologicznej dla woj. mazowieckiego (opinię otrzymano dnia 03.11.2020 r.),

Dodatkowo, w ramach prac nad przedmiotowym zleceniem przeprowadzono również spotkanie w formie wideokonferencji (w dniu 06.11.2020 r.) z przedstawicielem Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie, [REDACTED] (w związku z doświadczeniem przedmiotowego ośrodka w kwestii profilaktyki nowotworów jelita grubego) w celu omówienia zasadności kwalifikacji świadczenia profilaktycznej kolektomii, a co za tym idzie określenia populacji, kosztów, wskazań przeciwwskazań do stosowania przedmiotowego świadczenia.

4. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego profilaktycznej kolektomii, wynikało z uprzedniego zlecenia Ministra Zdrowia dotyczącego oceny zasadności zmiany technologii medycznych w obszarze onkologii w zakresach: podstawowa opieka zdrowotna (POZ), ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS), leczenie szpitalne (LSZ) (znak: ASG.400.1.2018.DS), na podstawie którego zostało przekazane do Ministra Zdrowia opracowanie analityczne AOTMiT ze zidentyfikowanymi obszarami wymagającymi rozważenia wprowadzenia zmian w zakresie koszyka świadczeń gwarantowanych onkologii, w tym zidentyfikowaną procedurą profilaktyczną wymagającą włączenia do wykazu świadczeń gwarantowanych.

Proces analityczny prowadzący do identyfikacji ww. procedury medycznej polegał na:

- przeglądzie zaleceń i wytycznych postępowania diagnostycznego i terapeutycznego we wskazanych nowotworach jelita grubego,
- opracowaniu, w oparciu o zalecenia, referencyjnej ścieżki postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjenta z nowotworem jelita grubego,
- weryfikacji procedur medycznych ujętych w aktualnych wykazach świadczeń gwarantowanych (POZ, AOS, LSZ) pod kątem zalecanej diagnostyki/terapii wg referencyjnej ścieżki postępowania,
- zidentyfikowaniu świadczeń rekomendowanych – niezbędnych w kontekście stanu klinicznego,
- zidentyfikowaniu świadczeń o niepewnej skuteczności lub niepewnym profilu bezpieczeństwa,
- opracowaniu z udziałem ekspertów dziedziny projektu zestawu świadczeń w POZ, AOS, LSZ opisanych przez technologie medyczne i inne elementy opisu świadczenia w nowotworach jelita grubego (najważniejszych z punktu widzenia klinicznego, tj. wynikających ze wskazań medycznych, zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku jelita grubego).

W wyniku przeglądu wytycznych klinicznych i opinii wiodących ekspertów w dziedzinie chirurgii onkologicznej, radioterapii i onkologii klinicznej zidentyfikowano obszary wymagające rozważenia wprowadzenia zmian w zakresie koszyka świadczeń gwarantowanych dla onkologii, w tym w obszarze działań profilaktycznych uwzględniających profilaktyczną kolektomię u osób obciążonych genetycznym ryzykiem rozwoju nowotworu jelita grubego, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego

W kontekście powyższego, przedmiotem niniejszego opracowania był przegląd dowodów naukowych oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania profilaktycznej kolektomii jako postępowania z wyboru u osób z zespołem polipowatości rodzinnej gruczolakowatej [ang. *familial adenomatous polyposis* (FAP)], związanym z germinálną mutacją w obrębie genu supresorowego [ang. *adenomatous polyposis coli* (APC)] na chromosomie 5, klinicznie manifestującym się powstawaniem setek i tysięcy polipów gruczolakowatych w obrębie jelita grubego, wykazujących dużą tendencję do transformacji złośliwej.

4.1. Problem zdrowotny

Dziedziczne zespoły polipowatości jelit

Diagnostyka różnicowa zmian przedrakowych: polipy i zespoły polipowatości jelita (zespoły polipów uwarunkowane dziedzicznie) i kwalifikacja morfologiczna pozwalają na wyodrębnienie polipów obarczonych ryzykiem rozwoju raka, co decyduje o wdrożeniu odpowiedniego postępowania nadzorczego u chorych. Udział patologa w rozpoznawaniu polipów jelita grubego jest kluczowy i podstawowy. Patolog rozpoznaje zmiany, które mogą sugerować obecność zespołu genetycznego wymagającego działania klinicznego w celu zapobiegnięcia rozwojowi zmian złośliwych w obrębie przewodu pokarmowego i poza nim.

Do dziedzicznych zespołów polipowatości jelit należą:

- **Zespół polipowatości rodzinnej gruczolakowatej (zespół FAP – *familial adenomatous polyposis*)**

Choroba uwarunkowana genetycznie odpowiadająca za mniej niż 1% zachorowań. Zespół FAP występuje z częstością 1 na 10 000 urodzeń. Klasyczna postać choroby klinicznie manifestuje się powstawaniem setek a nawet tysięcy polipów gruczolakowatych w obrębie jelita grubego, wykazujących tendencję do transformacji złośliwej. W przebiegu choroby polipy występują również w innych częściach przewodu pokarmowego, zwłaszcza w okolicy brodawki Vatera w dwunastnicy. U większości pacjentów polipy zaczynają rozwijać się już w dzieciństwie, lokalizując się w odbytnicy i esicy. W okresie dojrzewania zwiększa się ich liczba i rozmiar. W miarę trwania choroby gruczolaki zyskują element kosmki budowy oraz cechy dysplazji dużego stopnia – aż do rozwoju raka. Chorzy z zespołem FAP od 12 roku życia wymagają corocznej kontrolnej kolonoskopii oraz ze względu na ryzyko rozwoju raka żołądka lub dwunastnicy – gastroduodenoskopii co 1–2 lata. Zespoły te są uwarunkowane mutacjami genu APC (90%) lub MUTYH.

Przyjmuje się, że prawdopodobieństwo rozwoju raka jelita grubego (CRC, ang. colorectal cancer) na podłożu FAP wynosi 100%. Szacuje się, że w przypadku braku profilaktycznej kolektomii lub proktokolektomii, do 21 r.ż. CRC rozwinie u 7% pacjentów, do 45 r.ż. – 85% oraz 93% do 50 r.ż.

Z uwagi, iż naturalny przebieg FAP prowadzi do rozwoju raka jelita grubego w młodym wieku, w tej grupie chorych konieczne są częste kontrole endoskopowe. Wczesne usunięcie jelita grubego w przebiegu polipowatości jelita grubego pozwala na uniknięcie rozwoju raka oraz jego powikłań.

U części chorych z FAP występują także zmiany poza przewodem pokarmowym. Wariant, w którym oprócz polipów jelita pojawiają się torbiele naskórkowe, kostniaki, zaburzenia budowy zębów czy guzy włókniste (desmoid), określany jest mianem zespołu Gardnera, a kiedy polipom towarzyszą guzy ośrodkowego układu nerwowego (głównie medulloblastoma) – mianem zespołu Turcota.

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób ICD-10 zespół FAP obejmuje następujące kody:

- D12.0 Nowotwór niezłośliwy (jelito ślepe)
- D12.1 Nowotwór niezłośliwy (wrostek robaczkowy)
- D12.2 Nowotwór niezłośliwy (okreźnica wstępująca)
- D12.3 Nowotwór niezłośliwy (okreźnica poprzeczna)
- D12.4 Nowotwór niezłośliwy (okreźnica zstępująca)
- D12.5 Nowotwór niezłośliwy (okreźnica esowata)
- D12.6 Nowotwór niezłośliwy (okreźnica, nieokreślona)
- D12.7 Nowotwór niezłośliwy (zgięcie esiczo-odbytnicze)
- D12.8 Nowotwór niezłośliwy (odbytnica)
- D37.4 Nowotwór o niepewnym nieznanym charakterze okreźnica
- D37.5 Nowotwór o niepewnym nieznanym charakterze okreźnica

U części chorych mutacja germinalna dotyczy innego, bardziej proksymalnego i dystalnego niż w klasycznym APC rejonu genu APC. Zespół ten nazywany jest „osłabionym” FAP (ang. *attenuated FAP*). U chorych tych dochodzi do rozwoju mniejszej liczby gruczolaków jelita grubego. Z definicji jest ich mniej niż 100, a zazwyczaj ok. 30. Rozwijają się nieco później i są liczniejsze w prawej połowie jelita, u części pacjentów nie występują w ogóle w odbytnicy (tzw. *rectal sparing*). Zmiany złośliwe pojawiają się rzadziej i zwykle około dekady później niż u chorych z klasycznym FAP, objawy pozajelitowe zespołu także występują zdecydowanie rzadziej.

- **Polipowatość związana z MUTYH**

Przyczyną polipowatości związanej z MUTYH (ang. *MUTYH associated polyposis – MAP*) jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny mutacja genów naprawy usuwania zasad (abg. *base excision repair*) MUTYH zlokalizowanego na chromosomie 1. U pacjentów dochodzi do rozwoju średnio licznych polipów jelita grubego (z definicji poniżej 100, ale zazwyczaj kilkunastu lub

kilkudziesięciu). Histologicznie, oprócz gruczolaków, są to także polipy hiperplastyczne, SSP i TSA, co odróżnia ten zespół od zespołu APC czy attenuated APC. Poza jelitem grubym u części chorych mogą wystąpić gruczolaki dwunastnicy oraz polipy z gruczolów dna i (rzadziej) gruczolaki w żołądku. Do zmian poza przewodem pokarmowym zalicza się występowanie licznych gruczolaków łojowych. Ryzyko rozwoju raka jelita grubego u chorych z polipowatością związaną z MUTYH wynosi łącznie 70% do 70. roku życia. Chorzy ci są także obciążeni większym ryzykiem wystąpienia raka jajnika i pęcherza moczowego.

▪ Zespół polipowatości ząbkowanej

Kryteria rozpoznania zespołu obejmują:

- 1) występowanie co najmniej 5 polipów ząbkowanych położonych proksymalnie do esicy, z których co najmniej 2 mają powyżej 10 mm średnicy,
- 2) występowanie jakiegokolwiek liczby polipów ząbkowanych położonych proksymalnie do esicy u chorego z krewnym pierwszego stopnia z zespołem polipowatości ząbkowanej,
- 3) występowanie powyżej 20 polipów ząbkowanych dowolnej wielkości na całej długości jelita grubego.

Związek zespołu polipowatości ząbkowanej z rakiem jelita grubego wydaje się przesądzony, jednak konkretne ryzyko przemiany rakowej jest trudne do ustalenia. Także profil zmian genetycznych i patogeneza raka u pacjentów z zespołem polipowatości ząbkowanej nie zostały dokładnie określone, głównie z powodu nielicznych rodzin pozostających pod obserwacją.

▪ Zespół polipowatości młodzieńczej

Jest to dziedziczny autosomalnie dominująco zespół charakteryzujący się obecnością licznych polipów młodzieńczych w jelicie grubym oraz czasem w jelicie cienkim i żołądku. Związany jest z mutacją germinálną w genach SMAD4/DPC4 i BMPR1A zlokalizowanych odpowiednio na chromosomach 18 i 10. Klinicznie u chorych powstają różnie liczne (od 1 do ponad 100) polipy młodzieńcze w jelicie grubym, a także w jelicie cienkim i żołądku. Średni wiek rozwoju polipów to druga dekada życia. Chorzy z polipowatością młodzieńczą, oprócz występujących często objawów niedoborowych i krwawienia, są obciążeni zwiększonym ryzykiem rozwoju raka jelita grubego, dwunastnicy i żołądka.

▪ Zespół Cowden

Jest to dziedziczny autosomalnie dominująco zespół charakteryzujący się występowaniem licznych zmian hamartomatycznych w przewodzie pokarmowym i poza nim. Spowodowany jest mutacją terminalną genu PTEN znajdującego się na 10 chromosomie. Objawy kliniczne są bardzo zróżnicowane i dotyczą zmian skórno-słuzówkowych (trichilemmoma na twarzy, acral keratoses, plamki brodawkowate), makrocefalii, torbielowatej dysplazji w gruczole piersiowym, zmian w tarczycy, upośledzenia umysłowego, dysplastycznego gangliocytoza w mózdku (choroba Lhermitte'a-Duclos) oraz polipów hamartomatycznych w jelicie grubym. Histologicznie polipy te przypominają inne polipy hamartomatyczne/zapalne, a rozpoznanie zależy od spełnienia kryteriów Consortium choroby Cowden i przeprowadzenia badań genetycznych. Pacjenci z zespołem Cowden mają zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi, raka tarczycy (zwłaszcza raka pęcherzykowego) oraz raka endometrium. Zwiększone ryzyko raka jelita grubego nie jest u tych chorych jednoznacznie ustalone.

▪ Zespół Peutza-Jeghersa

Jest to dziedziczny autosomalnie dominująco zespół polipowatości hamartomatycznej przewodu pokarmowego, której towarzyszy nadmierna pigmentacja rejonu skórno-słuzówkowego ust, odbytu oraz skóry palców. Przyczyną zespołu jest mutacja genu LKB1/STK11 znajdującego się na chromosomie 19. Skutkuje to rozwojem zmian polipowatych, w których, jak wcześniej wspomniano, dochodzi do proliferacji mięśniówki blaszki mięśniowej błony śluzowej. W zmianach większych często obserwuje się ogniska „pseudoinwazji”. Charakterystyczną lokalizacją polipów Peutza-Jeghersa jest jelito cienkie, ale występują one także w okrężnicy i żołądku. Wskazane jest zatem ustalenie ścisłego programu badań nadzorczych u tych chorych.

▪ Zespół Cronkhite'a-Canady

Jest to prawdopodobnie nabyty zespół polipowatości o nieustalonej etiologii, charakteryzujący się występowaniem polipów hamartomatycznych podobnych do polipów młodzieńczych, które zazwyczaj mają szeroką, siedzącą podstawę w całym przewodzie pokarmowym z wyjątkiem przełyku. Oprócz polipów pacjenci mają cechy innych zaburzeń, takich jak zaburzenia ektodermalne w postaci łysienia, dystrofii paznokci czy nadmiernej pigmentacji skóry. Zmiany w przewodzie pokarmowym prowadzą do wystąpienia poważnych objawów klinicznych, takich jak niedożywienie, krwawienie z przewodu pokarmowego czy zakażenia.

W niniejszym opracowaniu odniesiono się w szczególności do zespołu polipowatości rodzinnej gruczolakowatej (zespół FAP – *familial adenomatous polyposis*), **z uwagi, iż postępowaniem z wyboru u tych chorych jest profilaktyczna kolektomia.**

Diagnostyka i leczenie

Badanie kolonoskopowe ze względu na swoją dostępność i coraz doskonalszą technikę stanowi podstawową metodę w diagnozowaniu i usuwaniu zmian przedrakowych w jelicie grubym i dystalnym odcinku jelita krętego.

Dziedziczne zespoły polipowatości jelit - zespół FAP - wymaga szczególnie częstych kontroli. Ze względu na ryzyko rozwoju raka w gruczolakach stwierdzenie polipów w kolonoskopii obliuguje do ich usunięcia (polipektomii). Konieczne są także badania kontrolne po polipektomii, mające na celu wczesne wykrycie nowych polipów lub diagnozę raka jelita grubego. Stwierdzenie zespołu polipowatości rodzinnej wymaga wzmożonego nadzoru onkologicznego już od okresu dzieciństwa.

W szczególnych przypadkach leczenie może mieć charakter zabiegowy. Dwiema głównymi metodami profilaktycznego usunięcia jelita grubego są: kolektomia z zespoleniem krętniczo-odbytniczym (IRA, ang. *ileorectal anastomosis*) oraz proktokolektomia z zespoleniem pomiędzy zbiornikiem krętniczym a odbytem (IPAA, ang. *ileal pouch-anal anastomosis*). Przy wyborze metody operacji brane są pod uwagę: wiek chorego, chęć posiadania potomstwa, zaawansowanie zmian w odbytnicy, ryzyko rozwoju desmoidów oraz lokalizacja mutacji w genie APC.

IRA w porównaniu do IPAA jest procedurą znacznie prostszą, obarczoną mniejszym ryzykiem powikłań. Metodę tę preferuje się u osób starszych oraz kobiet planujących potomstwo.

IPAA powinna być postępowaniem z wyboru u pacjentów, u których stwierdza się co najmniej 15-20 gruczolaków odbytnicy. Wykonanie profilaktycznej proktokolektomii z wytworzeniem zbiornika jelita krętego (ang. *pouch*) i zespoleniem go z odbytem odbywa się w 2 lub 3 dekadzie życia, ponieważ ryzyko rozwoju raka jelita grubego około 35. roku życia wynosi 100%. Zachowanie odbytnicy wiąże się z koniecznością kontroli rektoskopowej co 3–6 mies.

4.2. Oceniana technologia medyczna

Profilaktyczna kolektomia

Zabiegi kolektomii, w zależności od lokalizacji zmienionej chorobowo części jelita, polegają na częściowym lub całkowitym wycięciu jelita grubego. Zabiegi dzielą się ze względu na rozległość i umiejscowienie wycinanego fragmentu. Hemikolektomia to wycięcie prawej lub lewej części jelita grubego (hemikolektomia prawo- oraz lewostronna). Poszerzoną hemikolektomią nazywamy zabieg, w trakcie którego wycina się również część poprzeczną jelita leżącą w górnej części brzucha. Kolektomia totalna to wycięcie całego jelita grubego. Po wycięciu odpowiedniej długości odcinka może zająć potrzeba wyłonienia czasowego lub stałego sztucznego odbytu (stomii). Jeśli taka potrzeba nie istnieje, odtwarzana jest ciągłość przewodu pokarmowego. Do powikłań zabiegu należą krwawienie, infekcja, nieszczelność zespolenia, powikłania zakrzepowo zatorowe oraz uraz śródoperacyjny.

W przypadku zabiegu o charakterze profilaktycznym dla pacjentów z zespołem FAP zaleca się wykonanie całkowitej resekcji jelita grubego z powodu możliwości rozwoju procesu nowotworowego w pozostawionej części jelita. W zależności od decyzji terapeutycznych może istnieć konieczność

wytworzenia zbiornika jelitowego oraz zespolenia jelita cienkiego z odbytnicą, dlatego świadczenie powinno obejmować dodatkowo procedurę 45.952 - *Wytworzenie zbiornika jelitowego (J, H, S) z zespoleniem jelita cienkiego z odbytem*.

W świetle opracowania analitycznego z dnia 15 kwietnia 2019 r świadczenie dotyczyłoby kolektomii wykonywanej w przypadkach pacjentów obarczonych genetycznym ryzykiem rozwoju nowotworu jelita grubego. Świadczenie obejmowałoby następujące procedury:

- 45.8 - Totalna śródbrzuszna kolektomia
- 45.952 - Wytworzenie zbiornika jelitowego (J, H, S) z zespoleniem jelita cienkiego z odbytem

Powyższe procedury znajdują się w koszyku świadczeń gwarantowanych oraz mogą być sprawozdawane w ramach następujących grup JGP:

- F 31 - Kompleksowe zabiegi jelita grubego
- PZF04 - Kompleksowe zabiegi jelita grubego < 18 r.ż.

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 12–17.10.2020 r. przeszukano strony polskich oraz zagranicznych i międzynarodowych towarzystw naukowych, organizacji i instytucji oraz internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM w celu odnalezienia aktualnych wytycznych diagnostyczno-terapeutycznych dotyczących technologii medycznej: profilaktyczna kolektomia.

Poniższe zestawienie stanowi uzupełnienie opracowania analitycznego z dnia 15 kwietnia 2019 r. i zawiera zaktualizowane informacje nt. zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie działań profilaktycznych: profilaktycznej kolektomii /proktokolektomii (*ang. prophylactic colectomy roctocolectomy*), zalecanych przez międzynarodowe towarzystwa (NICE – National Institute for Health and Care Excellence, ESMO – European Society for Medical Oncology, GGPO – German Guideline Program in Oncology, NCCN – National Comprehensive Cancer Network). W zestawieniu uwzględniono podział na zabiegi stosowane w raku okrężnicy oraz odbytnicy.

Tabela 6 Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

Profilaktyczna kolektomia/proktokolektomia (<i>ang. Prophylactic colectomy/proctocolectomy</i>)	
Rodzinna polipowatość gruczolakowata (zespół FAP) IPAA	
NICE 2020, NCCN 2020	<i>Nie odnaleziono rekomendacji</i>
ESMO 2020	W najnowszych wytycznych zarekomendowano zastosowanie laparoskopowej kolektomii w przypadkach raka okrężnicy pod warunkiem braku przeciwwskazań do procedury. Procedura generuje mniejszą liczbę powikłań oraz jest lepiej tolerowana od zabiegu operacyjnego w zastosowanej grupie pacjentów.
GGPO 2019	Zastosowana procedura proktokolektomii w odpowiednim czasie zapobiega rakowi jelita grubego. W wytycznych zwrócono szczególną uwagę na pacjentów z polipowatością niezależnie od analizy genetycznej mutacji. Zalecono przeprowadzenie procedury w przypadkach niezidentyfikowanych genetycznie. Operację należy przeprowadzić między końcem dojrzewania a 20 rokiem życia. Decyzja o profilaktycznej kolektomii zależy od indywidualnej diagnozy oraz wyników endoskopowych/histopatologicznych (liczba polipów i stopień dysplazji). W naturalnym przebiegu FAP pojawia się w średnim wieku 36 lat, u tej grupy pacjentów rozważa się zastosowanie zespolenia krętniczko-odbytniczego (IRA). Należy pamiętać, że po kolektomii z oszczędzeniem odbytnicy ryzyko rozwoju raka kikutu odbytnicy po 25 latach wynosi 13%. Długoterminowe rokowanie IPAA (zespół krętniczko-workowaty odbytu) dotyczące odsetka CRC oceniono jako lepsze. U pacjentów z klasycznym FAP zaleca się proktokolektomię. Operacje należy przeprowadzić przez doświadczony zespół w wykwalifikowanym ośrodku. Ponieważ u niektórych pacjentów w okolicy worka obok zespolenia krętniczko-odbytniczego pojawiają się polipy, które mogą prowadzić do raka, zaleca się coroczną pouchoskopię pooperacyjną. Jeśli nie wykonano proktokolektomii, konieczna jest obserwacja k kuta odbytnicy w krótkich odstępach czasu nie dłuższych niż 12 miesięcy. Jeśli zostaną znalezione nowe polipy, należy je usunąć. Pacjenci, którzy nie zostaną poddani kolektomii powinni pozostać pod kontrolą i diagnostyką kolonoskopową min. raz do roku.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

Podsumowanie

Zestawienie stanowi uzupełnienie opracowania analitycznego WS.431.2.2018 z dnia 15 kwietnia 2019 r. i zawiera zaktualizowane informacje nt. zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie działań profilaktycznych: Profilaktyczna kolektomia/ proktokolektomia (*ang. prophylactic colectomy/proctocolectomy*).

W ESMO 2020 zarekomendowano zastosowanie metody laparoskopowej kolektami w przypadkach raka okrężnicy z uwagi na mniejsze powikłania oraz tolerancję u zastosowanej grupy pacjentów. W GGPO 2019 zwrócono szczególną uwagę na problematykę polipowatości rodzinnej niezależnie od analizy genetycznej. Zalecono profilaktyczną kolektomię uzależnioną od diagnozy i decyzji pacjenta. Po kolektomii z oszczędzeniem odbytnicy ryzyko rozwoju raka po 25 latach wynosi 13%, Pacjenci z klasycznym FAP powinni przejść profilaktyczną proktokolektomię nie wcześniej niż pod koniec okresu dojrzewania. W przypadku polipowatości niekontrolowanej endoskopowo wskazano zastosowanie kolektomii.

6. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach konsultacji eksperckich zasięgnięto opinii:

- Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii – Prof. dr hab. med. Jarosława Reguła
- Konsultanta Krajowego w dziedzinie chirurgii ogólnej – Prof. dr hab. med. Grzegorz Wallnera
- Konsultanta Wojewódzkiego dla woj. mazowieckiego w dziedzinie chirurgii onkologicznej - Prof. nadzw. dr hab. n. med. Andrzej Rutkowski

Opinia ekspercka miała na celu określenie stanowiska w następujących kwestiach:

- refundacji technologii profilaktycznej kolektomii jako świadczenia gwarantowanego w zakresie lecznictwa szpitalnego w zakresie diagnostyki i leczenia nowotworów jelita grubego (ICD-10: C18-C20), oraz dodatkowo jako rozpoznai ICD-10: D37.4 i D37.5
- oszacowanie docelowej populacji pacjentów mogących się kwalifikować do wnioskowanych procedur
- określenia kryteriów kwalifikacji oraz dyskwalifikacji do wnioskowanej procedury
- wpływu technologii na chorobowość, zapadalność, umieralność oraz śmiertelność w porównaniu z obecnie stosowanymi procedurami
- potencjalnych alternatywnych procedur, bądź technologii, które mogą zastąpić wnioskowaną technologię
- najskuteczniejsze technologie stosowane w Polsce w diagnostyce i leczeniu nowotworów z grup C18-C20

W tabeli poniżej zestawione opinie eksperckie dotyczące procedury profilaktycznej kolektomii.

Tabela 7 Opinie ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	
Profilaktyczna kolektomia/proktokolektomia (ang. <i>prophylactic colectomy/proctocolectomy</i>)	Stanowisko eksperta pozytywne. Rekomendacja finansowania ze środków publicznych w zakresie leczenia szpitalnego. Według eksperta do procedury profilaktycznej kolektomii zaliczają się chorzy z chorobami wymagającymi resekcji jelita grubego (polipowatość gruczolakowata, nieswoiste choroby zapalne jelit, zespoły genetyczne wskazujące na bardzo duże ryzyko raka jelita grubego). Brak alternatywnych metod diagnostyki lub leczenia.
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Andrzej Rutkowski Konsultant Wojewódzki w chirurgii onkologicznej dla woj. mazowieckiego	
Profilaktyczna kolektomia/proktokolektomia (ang. <i>prophylactic colectomy/proctocolectomy</i>)	Stanowisko eksperta pozytywne. Rekomendacja finansowania ze środków publicznych. Profilaktyczna kolektomia to jedyna metoda leczenia polipowatości rodzinnej w której to jednostce chorobowej penetracja zmutowanego genu APC prowadzi do powstawania w jelicie setek polipów gruczolowych, a ryzyko rozwoju raka jelita grubego wynosi 100%. W takich sytuacjach (rozpoznanie polipowatości rodzinnej) profilaktyczna proktokolektomia jest metodą leczenia z wyboru bez możliwości alternatywnej terapii.
Prof. dr hab. med. Grzegorz Wallner Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	
Profilaktyczna kolektomia/proktokolektomia (ang. <i>prophylactic colectomy/proctocolectomy</i>)	Stanowisko eksperta pozytywne. Rekomendacja finansowania ze środków publicznych w zakresie leczenia szpitalnego. Profilaktyczna kolektomia jest dobrze udokumentowaną procedurą wg obowiązujących zasad EBM. Profilaktyczna kolektomia wpływa na zmniejszenie śmiertelności związanej z rozwojem nowotworu złośliwego i ryzyka zwiększonej chorobowości związanej z operowaniem nowotworu o wyższym stopniu zaawansowania. Z reguły dotyczy pacjentów w młodszym wieku przy teoretycznie mniejszym odsetku przypadków z chorobami współistniejącymi, co w konsekwencji generuje mniejszą liczbę powikłań wśród i pooperacyjnie u pacjentów starszych, z wyższym stopniem zaawansowania choroby nowotworowej, częstszymi chorobami współistniejącymi, związanymi z wiekiem. Alternatywą może być powtarzalna kolonoskopia i usuwanie nowotworów we wczesnej fazie rozwoju. W przypadku stopnia zaawansowania uniemożliwiającego leczenia endoskopowe zmian nowotworowych w jelicie grubym opcją terapeutyczną jest resekcja chirurgiczna z dostępu klasycznego lub laparoskopowo.

Źródło Opracowanie własne AOTMiT

Szczegółowe opinie eksperckie zostały zamieszczone w *Załączniku 13.1.*

Podsumowanie

Do dnia przekazania raportu otrzymano łącznie odpowiedzi od wszystkich trzech ekspertów:

- Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii (opinię otrzymano dnia 12.11.2020 r.),
- Prof. dr hab. med. Grzegorz Wallner Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej (opinię otrzymano dnia 03.11.2020 r.),
- Prof. nadzw. dr hab. n. med. Andrzej Rutkowski Konsultant Wojewódzki w chirurgii onkologicznej dla woj. mazowieckiego (opinię otrzymano dnia 03.11.2020 r.),

Wszyscy eksperci wyrazili zgodną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych uznając za zasadne włączenie do wykazu świadczeń gwarantowanych technologii: profilaktycznej kolektomii.

6.1. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych

Na podstawie rekomendacji postępowania klinicznego oraz przekazanych opinii ekspertów klinicznych zastosowanie innych procedur odcinkowej kolektomii nie jest zalecane w przypadku zespołu FAP. W związku z 100% ryzykiem rozwoju raka jelita grubego w przypadku zespołu polipowatości rodzinnej zastosowanie każdej innej metody, poza totalną śródbrzuszną kolektomią, nie ma charakteru zabiegu profilaktycznego niwelującego ryzyko zachorowania na nowotwór.

7. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

7.1. Metodyka oraz kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących profilaktycznej kolektomii lub proktokolektomii dokonano przeszukiwania w bazach MEDLINE, Embase oraz Cochrane. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.11.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale *Załączniki*.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Populacja pacjentów obciążona genetycznym ryzykiem zachorowania na nowotwory jelita grubego: - rodzinna polipowatość jelita (FAP), oraz - dziedziczne nowotwory jelita grubego bez polipowatości (Lynch syndrome).	Pacjenci ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego. Udział pacjentów obciążonych genetycznym ryzykiem zachorowania na nowotwory jelita grubego >51%.
Interwencja (I)	Profilaktyczna kolektomia lub proktokolektomia.	Kolektomia lub proktokolektomia wykonywana w celach leczniczych.
Komparator (C)	Dowolna standardowa opieka nad osobami z grupy ryzyka.	Brak.
Punkty końcowe (O)	Dowolne istotnie klinicznie punkty końcowe lub biomarkery nowotworowe.	Surogatowe punkty końcowe. W przypadku nie odnalezienia badań opisujących zdefiniowane pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe, do analizy zostaną włączone badania oparte o surogatowe punkty końcowe.
Rodzaj badania (S)	- w pierwszej kolejności poszukiwano badań RCT, w razie ich braku wyszukiwano badania o mniejszej wiarygodności, - publikacje dostępne w formie pełnego tekstu, - publikacje w języku angielskim lub polskim	- publikacje dostępne wyłącznie w postaci abstraktów, - publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA (*Załączniki*).

7.2. Wyniki analizy klinicznej

W poniższym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne podsumowujące wyniki z badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa w podziale na oceniane procedury. Wyniki przedstawiono w formie tabeli umożliwiającej porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego. W związku z wysoką heterogenicznością wyników dla wspólnych punktów końcowych zdecydowano o przedstawieniu wyników wyłącznie w postaci syntezy jakościowej. Tabele, zawierające szczegółowy opis charakterystyki oraz wyników uwzględnionych badań, zostały przedstawione w rozdziale *Załączniki*.

Do oceny wiarygodności dowodów naukowych wykorzystano skalę ACC/AHA. Definicję poszczególnych poziomów dowodów naukowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Poziomy wiarygodności doniesień naukowych.

Poziom dowodów naukowych	Opis
A	<ul style="list-style-type: none"> Wyniki >1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji);

Poziom dowodów naukowych	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs; Wyniki ≥ 1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;
B	<ul style="list-style-type: none"> Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
C	<ul style="list-style-type: none"> RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
D	<ul style="list-style-type: none"> Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
E	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną
F	<ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
G	<ul style="list-style-type: none"> Opis przypadku

Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, dostęp online: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000678>

Dodatkowo w tabelach zastosowano oznaczenie graficzne wybranych wyników punktów końcowych według następującego schematu:

- Istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy;
- Istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy;
- Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania.
- Istotne statystycznie różnice na korzyść komparatora – istotny klinicznie lub zastępczy punkt końcowy.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki w zestawieniu dla wspólnych punktów końcowych dla poszczególnych badań.

Tabela 10. Wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Punkt końcowy	Badanie	Wyniki (wartości bezwzględne)		Parametr względny/ Istotność statystyczna z badania	Poziom wiarygodności doniesień naukowych	
		Interwencja	Komparator			
Przeżycie/ zgon	Ardoino 2019	Profilaktyczna kolektomia, n=585	0,82% 20-letnie prawdopodobieństwo przeżycia	-	HR=0,6 (95%CI [0,42-0,84], p=0,003)	E
		Profilaktyczna prokto-kolektomia, n=340	0,75% 20-letnie prawdopodobieństwo przeżycia			
	Yamadera 2016	Profilaktyczna kolektomia		-	p=1**	E
		lata 2000-2006 (n=78)	0/78 śmiertelność okołoooperacyjna (<30 dni)			
		lata 2007-2012 (n=69)	0/69 śmiertelność okołoooperacyjna (<30 dni)			
	Profilaktyczna kolektomia			-	E	

Punkt końcowy	Badanie	Wyniki (wartości bezwzględne)		Parametr względny/ Istotność statystyczna z badania	Poziom wiarygodności doniesień naukowych	
		Interwencja	Komparator			
	Gibbons 2010	screening rodzinny FAP, n=293	4,85 zgonów na 1000 osobołat	-	RR=0,5 (95%CI [0,34; 0,72]), p=0,0001	
		pacjenci z FAP zidentyfikowani innymi metodami, n=146	9,71 zgonów na 1000 osobołat			
		iloczyn uśrednionej liczby osób narażonych w okresie prowadzenia obserwacji i czasu trwania obserwacji				
		screening rodzinny FAP, n=293	64 lata mediana czasu przeżycia	-	p=0,2534**	
		pacjenci z FAP zidentyfikowani innymi metodami, n=146	60 lata mediana czasu przeżycia			
Parc 2000	Profilaktyczna kolektomia, n=48		-	-	F	
	0/48 śmiertelność operacyjna		-	-		
Wystąpienie nowotworu	Bleijenber g 2019	Subtotalna kolektomia, n=48		-	-	
		0/48		-	-	
		5-lat – odsetek pacjentów z rakiem		-	-	
Powikłania	Yamadera 2016	Profilaktyczna kolektomia		-	-	
		lata 2000-2006 (n=78)	18/78 (23%) dowolne pow kłanie			OR*=0,73 (95%CI [0,35; 1,54]), p=0,41 p=0,31**
		lata 2007-2012 (n=69)	20/69 (29%) dowolne pow kłanie			
	Vitellaro 2011	Profilaktyczna kolektomia, n=44	4/44 30-dni od operacji – poważne pow kłania	-	OR*=0,45 (95%CI [0,07; 2,85]), p=0,4	
		Profilaktyczna proktokolektomia, n=11	2/11 30-dni od operacji – poważne pow kłania			
Profilaktyczna kolektomia, n=44		3/44 pow kłania długoterminowe	-	OR*=0,32 (95%CI [0,05; 2,27]), p=0,26		
Profilaktyczna proktokolektomia, n=11		2/11 pow kłania długoterminowe				
Ponowne operacje	Parc 2000	Profilaktyczna kolektomia, n=48		-	-	
		10/48 konieczność reoperacji		-	-	
Zachorowalność (ang. morbidity)	Vitellaro 2011	Profilaktyczna kolektomia lub proktokolektomia, n=55		-	-	
		6/55 (11%) 30-dniowa		-	-	
	Parc 2000	Profilaktyczna kolektomia, n=48		-	-	
		3/48		-	-	

Punkt końcowy	Badanie	Wyniki (wartości bezwzględne)		Parametr względny/ Istotność statystyczna z badania	Poziom wiarygodności doniesień naukowych
		Interwencja	Komparator		
		zachorowalność pooperacyjna			
Czas pobytu w szpitalu po operacji	Vitellaro 2011	Profilaktyczna kolektomia lub proktokolektomia, n=55	–	–	F
		7 dni (zakres 4-24) Mediana dni pobytu w szpitalu po operacji	–	–	
	Parc 2000	Profilaktyczna kolektomia, n=48	–	–	F
		10 dni mediana czasu pobytu w szpitalu	–	–	

* - oszacowanie własne Agencji na podstawie danych pierwotnych dostępnych w badaniu; **- analiza statystyczna przedstawiona w badaniu; - - brak danych (badania jednoramienne)

Podsumowanie

Zakwalifikowano i przeanalizowano łącznie 6 badań, w tym: 1 badanie prospektywne (Bleijenberg 2019 – poziom E) oraz 5 analiz retrospektywnych (Ardoino 2019 – poziom E, Yamadera 2016 – poziom E, Vitellaro 2011 – poziom F, Gibbons 2010 – poziom E, Parc 2000 – poziom F).

Nie odnaleziono badań z komparatorem, ponieważ nie ma innej alternatywnej metody profilaktycznej w ocenianej populacji. W związku z powyższym włączono badania jednoramienne, a także badania porównujące zastosowanie profilaktycznej kolektomii z profilaktyczną proktokolektomią (rodzinna polipowatość gruczolakowata – Ardoino 2019, Vitellaro 2011).

W przypadku badań jednoramiennych lub porównujących różne subpopulacje pacjentów skuteczność i bezpieczeństwo stosowania profilaktycznej kolektomii analizowano u pacjentów z:

- rodzinną polipowatością gruczolakowatą (Yamadera 2016, Gibbons 2010, Parc 2000);
- zespołem polipowatości ząbkowanej (Bleijenberg 2019).

Wyniki badań porównawczych

Istotne statystycznie różnice na korzyść stosowania profilaktycznej kolektomii:

a. Obszar skuteczności

- 20-letnie przeżycie całkowite:
 - kolektomia vs. proktokolektomia (prawdopodobieństwo przeżycia - %): 82 vs. 75, p=0,003 – Ardoino 2019;

b. Obszar bezpieczeństwa

- Odsetek zgonów:
 - screening rodzinny 4,85 zgonów na 1000 osobolat vs. standardowa identyfikacja pacjentów 9,71 zgonów na 1000 osobolat, p=0,0001 – Gibbons 2010

Istotne statystycznie różnice na niekorzyść stosowania profilaktycznej kolektomii:

Nie odnotowano wyników istotnych statystycznie na niekorzyść punktów końcowych związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem stosowania profilaktycznej kolektomii.

Wyniki nieistotnie statystycznie punktów końcowych istotnych z klinicznego punktu widzenia, dotyczących profilaktycznej kolektomii:

a. Obszar skuteczności

➤ Mediana czasu przeżycia:

- screening rodzinny 64 lata vs. standardowa identyfikacja pacjentów 60 lat, $p=0,25$ – Gibbons 2010

b. Obszar bezpieczeństwa

➤ Powikłania:

- 30-dni od operacji – poważne powikłania: profilaktyczna kolektomia 4/44 (9%) vs. profilaktyczna proktokolektomia 2/11 (18%), $p=0,4$ – Vitellaro 2011
- długoterminowe: profilaktyczna kolektomia 3/44 (7%) vs. profilaktyczna proktokolektomia 2/11 (18%), $p=0,26$ – Vitellaro 2011

Wyniki badań jednoramiennych

Wyniki punktów końcowych, pochodzące z badań jednoramiennych, istotnych z klinicznego punktu widzenia, dotyczących profilaktycznej kolektomii:

a. Obszar skuteczności

➤ Odsetek pacjentów, u których wystąpił nowotwór :

- 5-letni odsetek: subtotalna kolektomia 0/48 (0%) – Blejienberg 2019
- 5-letni odsetek wystąpienia zmian neoplastycznych: subtotalna kolektomia 4/48 (13%) – Blejienberg 2019

➤ Liczba ponownych operacji:

- profilaktyczna kolektomia 10/48 (20%) – Parc 2000

➤ Mediana czasu pobytu w szpitalu po operacji (dni):

- profilaktyczna kolektomia lub proktokolektomia: 7 dni – Vitellaro 2011
- profilaktyczna kolektomia: 10 dni – Parc 2000

b. Obszar bezpieczeństwa

➤ Zachorowalność (ang. morbidity):

- 30-dniowa: kolektomia lub proktokolektomia 6/55 (11%) – Vitellaro 2011
- profilaktyczna kolektomia 3/48 (6%) – Parc 2000

➤ Wystąpienie dowolnego powikłania:

- lata 2000–2006 vs. lata 2007–2012: 18/78 (23%) vs 20/69 (29%), $p=0,41$ – Yamadera 2016

➤ Zgony – śmiertelność okołoperacyjna (<30 dni):

- lata 2000–2006 vs. lata 2007–2012: 0/78 (0%) vs 0/69 (0%), $p=1$ – Yamadera 2016

7.3. Ograniczenia

- Odnalezione publikacje dotyczące profilaktycznej kolektomii są niskiej jakości (poziom dowodów E lub F), mają charakter opisowy, zawierają mało danych odnośnie istotnych klinicznie punktów końcowych oraz niewystarczające dane do przeprowadzenia złożonej analizy statystycznej.
- W części badań występuje brak precyzyjnych kryteriów doboru osób do grup badanych.
- Populacja pacjentów określona w badaniach nie musi być zbieżna z populacją określoną przez ekspertów klinicznych.

7.4. Wnioski analityków

- Dane przedstawione w odnalezionych badaniach komparatywnych wskazują, iż w porównaniu do proktokolektomii, profilaktyczna kolektomia wiąże się z większym 20-letnim całkowitym przeżyciem (poziom E). Zastosowanie natomiast screeningu rodzinnego, polegającego na wzywaniu pacjentów spokrewnionych z pacjentem, u którego zdiagnozowano FAP, a następnie wykonaniu profilaktycznej kolektomii, wiąże się z mniejszym odsetkiem zgonów w całej kohorcie po przeliczeniu na osobolata, natomiast wyniki dla mediany czasu przeżycia, nie wskazują na i.s. różnice pomiędzy grupami (poziom E). Nie stwierdzono również znamiennej różnicy w zakresie występowania powłok pomiędzy zastosowaniem profilaktycznej kolektomii a proktokolektomii (poziom E).
- Ze względu na różnorodne tło genetyczne związane z predyspozycją do rozwoju nowotworu w jelicie grubym oraz obraz zmian w jelicie grubym osoby badanej, decyzja o przeprowadzeniu profilaktycznej kolektomii ma każdym przypadku indywidualny charakter.
- Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania profilaktycznej kolektomii lub proktokolektomii.

8. Przegląd analiz ekonomicznych

8.1. Metodyka

Wstępne wyszukiwanie niesystematyczne nie przyniosło rezultatu w postaci odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących profilaktycznej kolektomii. W celu pogłębienia przeszukiwania w dniu 25 listopada 2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne w bazach MEDLINE oraz EMBASE. W wyszukiwaniu użyto takich haseł jak: *Economics, Cost, Budgets, Models, Economic, Markov, Decision Trees*. Wyszukiwanie nie było ograniczane względem daty. Odnaleziono 563 publikacje.

8.2. Wyniki

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono 1 publikację Syngal 1998, którą włączono do przeglądu analiz ekonomicznych.

Tabela 11. Wyniki odnalezionych publikacji.

Badanie	Charakterystyka i wyniki																					
<p>Syngal 1998</p> <p><u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> grant: częściowo przez National Cancer Institute (5R25CA57711) i American College of Gastroenterology Clinical Research Award (dr Syngal).</p>	<p><u>Cel:</u> ocena oczekiwanej długości życia i oczekiwanej długości życia skorygowanej o jakość, wynikające z nadzoru endoskopowego i profilaktycznej kolektomii dla osób, u których występuje mutacja związana z dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowością</p> <p><u>Metodyka:</u> <u>Projekt:</u> Skonstruowano model Markowa uwzględniający ryzyko zachorowania na raka jelita grubego w ciągu całego życia, skuteczność nadzoru i kolektomii, śmiertelność w poszczególnych etapach raka jelita grubego oraz jakość życia. Brak danych w zakresie czasu odcięcia prowadzonej analizy, wskazano jedynie iż została przeprowadzona w okresie dożywności. <u>Warunki:</u> Decyzja o strategii zapobiegania rakowi w momencie pozytywnego wyniku badań genetycznych. <u>Pacjenci:</u> 25-letni nosiciele mutacji związanej z dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowością <u>Interwencje:</u> natychmiastowa profilaktyczna kolektomia; opóźniona kolektomia na podstawie wieku, gruczolaka lub rozpoznania raka jelita grubego; i nadzór endoskopowy. Profilaktyczne opcje chirurgiczne obejmowały proktokolektomię z zespoleniem ileoanalnym (ang. ileoanal anastomosis) i częściową kolektomię z zespoleniem krętniczo-odbytniczym (ang. ileorectal anastomosis). <u>Pomiary:</u> oczekiwana długość życia i oczekiwana długość życia skorygowana o jakość.</p> <p><u>Wyniki:</u> Natychmiastowa profilaktyczna kolektomia skutkuje najdłuższą oczekiwaną długością życia 25-letniego nosiciela mutacji. W porównaniu z brakiem nadzoru, natychmiastowa profilaktyczna proktokolektomia prowadzi do oczekiwanej długości życia 15,6 lat, a natychmiastowa częściowa kolektomia prowadzi do oczekiwanej długości życia 15,3 lat. W porównaniu z obserwacją, oczekiwana długość życia uzyskana z profilaktycznej kolektomii wynosi 2,1 roku w przypadku proktokolektomii i 1,8 roku w przypadku profilaktycznej częściowej (ang. subtotal) kolektomii. W przypadku osoby w wieku 25 lat, która nie rozważałaby kolektomii jako opcji profilaktycznej, nadzór prowadzi do wydłużenia oczekiwanej długości życia o 13,5 lat w porównaniu z brakiem nadzoru.</p> <p>Tabela 1. Oczekiwana długość życia i dostosowana do jakości oczekiwana długość życia skorygowana o jakość.</p> <table border="1" data-bbox="384 1693 1369 2022"> <thead> <tr> <th data-bbox="384 1693 549 1899">Strategia</th> <th data-bbox="549 1693 676 1899">Oczekiwana długość życia</th> <th data-bbox="676 1693 804 1899">Zysk w oczekiwanej długości życia w porównaniu z brakiem nadzoru</th> <th data-bbox="804 1693 932 1899">Zysk w oczekiwanej długości życia w porównaniu z nadzorem</th> <th data-bbox="932 1693 1075 1899">Oczekiwana długość życia skorygowana o jakość</th> <th data-bbox="1075 1693 1219 1899">Zysk w oczekiwanej długości życia skorygowanej o jakość w porównaniu z brakiem nadzoru</th> <th data-bbox="1219 1693 1369 1899">Zysk w oczekiwanej długości życia skorygowanej o jakość w porównaniu z nadzorem</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td colspan="2" data-bbox="676 1899 932 1933">lata</td> <td></td> <td colspan="2" data-bbox="1075 1899 1369 1933">QALY</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="384 1933 549 2022">Natychmiastowa profilaktyczna proktokolektomia</td> <td data-bbox="549 1933 676 2022">52,2</td> <td data-bbox="676 1933 804 2022">15,6</td> <td data-bbox="804 1933 932 2022">2,1</td> <td data-bbox="932 1933 1075 2022">46,4</td> <td data-bbox="1075 1933 1219 2022">10,9</td> <td data-bbox="1219 1933 1369 2022">-3,1</td> </tr> </tbody> </table>	Strategia	Oczekiwana długość życia	Zysk w oczekiwanej długości życia w porównaniu z brakiem nadzoru	Zysk w oczekiwanej długości życia w porównaniu z nadzorem	Oczekiwana długość życia skorygowana o jakość	Zysk w oczekiwanej długości życia skorygowanej o jakość w porównaniu z brakiem nadzoru	Zysk w oczekiwanej długości życia skorygowanej o jakość w porównaniu z nadzorem			lata			QALY		Natychmiastowa profilaktyczna proktokolektomia	52,2	15,6	2,1	46,4	10,9	-3,1
Strategia	Oczekiwana długość życia	Zysk w oczekiwanej długości życia w porównaniu z brakiem nadzoru	Zysk w oczekiwanej długości życia w porównaniu z nadzorem	Oczekiwana długość życia skorygowana o jakość	Zysk w oczekiwanej długości życia skorygowanej o jakość w porównaniu z brakiem nadzoru	Zysk w oczekiwanej długości życia skorygowanej o jakość w porównaniu z nadzorem																
		lata			QALY																	
Natychmiastowa profilaktyczna proktokolektomia	52,2	15,6	2,1	46,4	10,9	-3,1																

Badanie	Charakterystyka i wyniki						
Natychmiastowa profilaktyczna częściowa kolektomia	51,9	15,3	1,8	49,2	13,7	-0,3	
Nadzór od 25 do 40 r.ż., proktokolektomia w wieku 40 lat	50,8	14,2	0,7	46,6	11,1	-2,9	
Nadzór od 25 do 40 r.ż., częściowa kolektomia w wieku 40 lat	50,7	14,1	0,6	48,6	13,1	-0,9	
Nadzór od 25 do 40 r.ż., proktokolektomia w wieku 50 lat	50,5	13,9	0,4	47,2	11,7	-2,3	
Nadzór od 25 do 40 r.ż., częściowa kolektomia w wieku 50 lat	50,4	13,8	0,3	48,7	13,2	-0,8	
Nadzór i proktokolektomia, jeśli wykryto gruczolaka	50,6	14,1	0,6	47,3	11,8	-2,2	
Nadzór i częściowa kolektomia, jeśli wykryto gruczolaka	50,5	13,9	0,5	48,8	13,3	-0,7	
Nadzór i proktokolektomia, jeśli wykryto raka	50,1	13,5	0,0	48,9	13,4	-0,6	
Nadzór i częściowa kolektomia, jeśli wykryto raka	50,1	13,5	0,0	49,2	13,7	-0,3	
Nadzór i resekcja segmentowa jeśli wykryto raka	50,1	13,5	-	49,5	14,0	--	
Brak nadzoru i resekcja segmentowa, jeśli wykryto raka (ang. No surveillance and segmental resection if cancer is found)	36,6	-	-	35,5	-	--	
<p>Nadzór prowadzi do największej oczekiwanej długości życia skorygowanej o jakość w porównaniu ze wszystkimi strategiami kolektomii.</p> <p>Nadzór doprowadził do wzrostu o 14,0 lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w porównaniu z brakiem nadzoru, 3,1 QALY w porównaniu z natychmiastową proktokolektomią i 0,3 QALY w porównaniu z natychmiastową częściową (ang. subtotal) kolektomią. Uwzględnienie skorygowania o jakość skutkowało dłuższym oczekiwanym czasem życia skorygowanym o jakość dla wszystkich strategii częściowej (ang. subtotal) kolektomii w porównaniu ze strategiami proktokolektomii, z korzyścią wahającą się od 0,3 QALY, jeśli kolektomia została wykonana, gdy rozpoznano raka jelita grubego, do 2,8 QALY, jeśli kolektomię wykonano w wieku 25 lat.</p> <p><u>Wnioski autorów badania:</u> Nadzór kolonoskopowy jest skuteczną metodą zmniejszania ryzyka raka u nosicieli mutacji dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanym z polipowością. Indywidualny wybór pacjenta między zabiegiem profilaktycznym a nadzorem jest złożoną decyzją, w której duże znaczenie mają osobiste preferencje.</p>							

8.1. Ograniczenia

Ograniczeniem powyższej analizy ekonomicznej są kryteria doboru populacji pacjentów zakwalifikowanych do badania. Jest to grupa pacjentów, których występuje mutacja związana z dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowatością. Prezentowaną powyżej ocenę oczekiwanej długości życia oraz oczekiwanej długości skorygowanej o jakość nie można bezpośrednio porównać z grupą pacjentów z polipowatością jelita grubego oraz związanych z nią możliwych powikłań (na. krwawienia z polipów), które mogą w znaczny sposób wpłynąć na ocenianą jakość życia.

8.2. Podsumowanie i wnioski

Celem publikacji Syngal 1998 była ocena oczekiwanej długości życia i oczekiwanej długości życia skorygowanej o jakość, wynikające z nadzoru endoskopowego i profilaktycznej kolektomii dla osób, u których występuje mutacja związana z dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowatością. Nadzór doprowadził do wzrostu o 14,0 lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w porównaniu z brakiem nadzoru, 3,1 QALY w porównaniu z natychmiastową proktokolektomią i 0,3 QALY w porównaniu z natychmiastową częściową (ang. subtotal) kolektomią. Uwzględnienie skorygowania o jakość skutkowało dłuższym oczekiwanym czasem życia skorygowanym o jakość dla wszystkich strategii częściowej (ang. subtotal) kolektomii w porównaniu ze strategiami proktokolektomii, z korzyścią wahającą się od 0,3 QALY, jeśli kolektomia została wykonana, gdy rozpoznano raka jelita grubego, do 2,8 QALY, jeśli kolektomię wykonano w wieku 25 lat. Nadzór kolonoskopowy jest skuteczną metodą zmniejszania ryzyka raka u nosicieli mutacji dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanym z polipowatością. Autorzy wskazują, iż indywidualny wybór pacjenta między zabiegiem profilaktycznym a nadzorem jest złożoną decyzją, w której duże znaczenie mają osobiste preferencje.

9. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej na budżet płatnika publicznego

9.1. Aktualny stan finansowania i dostęp do świadczeń

Oceniane świadczenie „profilaktyczna kolektomia”, jako świadczenie obejmujące działania służące profilaktyce w konkretnym wskazaniu klinicznym, wraz z kryteriami kwalifikacji do tego świadczenia oraz warunki jego realizacji nie jest uregulowane w koszyku świadczeń gwarantowanych, tym samym jako zabieg eliminujący ryzyko rozwoju raka jelita grubego na podłożu genetycznym związanym z polipowością rodzinną gruczolakowatą (FAP) nie jest finansowane ze środków publicznych.

Aktualnie w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego znajdują się procedury ICD-9 dedykowane zabiegom odcinkowego usunięcia jelita lub totalnej kolektomii oraz procedura wytworzenia zbiornika jelitowego, zespolenia jelita cienkiego z odbytem.

Zestawienie przedmiotowych procedur ICD-9 ujętych w charakterystyce JGP F31 – *Kompleksowe zabiegi jelita grubego*, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12 Wykaz procedur ICD-9 dedykowanych zabiegom kolektomii oraz wytworzenia zbiornika jelitowego

Kod ICD-9	Nazwa procedury
45.732	Prawostronna radykalna kolektomia
45.733	Hemikolektomia prawostronna
45.74	Resekcja poprzecznicy
45.75	Hemikolektomia lewostronna
45.8	Totalna śródbrzuszna kolektomia
45.952	Wytworzenie zbiornika jelitowego (J, H, S) z zespoleniem jelita cienkiego z odbytem

W przypadku zespołu polipowatości rodzinnej (FAP) postępowanie terapeutyczne polega na całkowitym usunięciu jelita grubego z powodu ryzyka rozwoju raka jelita grubego około 35 roku życia wynoszącego 100%. W tym przypadku procedurą terapeutyczną jest procedura ICD-9: 45.75 – *Totalna śródbrzuszna kolektomia*. Fragmentaryczne usunięcie jelita nie jest rozważane jako metoda terapeutyczna z powodu ryzyka rozwoju nowotworu w pozostawionym odcinku jelita grubego. W zależności od decyzji terapeutycznych może istnieć konieczność wytworzenia zbiornika jelitowego oraz zespolenia jelita cienkiego z odbytnicą, dlatego świadczenie powinno obejmować dodatkowo procedurę 45.952 - *Wytworzenie zbiornika jelitowego (J, H, S) z zespoleniem jelita cienkiego z odbytem*.

Zespoły polipowatości rodzinnej wg klasyfikacji ICD-10 sklasyfikowane są w JGP D12. Szczegółowy wykaz rozpoznań zasadniczych ICD-10 zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13 Wykaz rozpoznań zasadniczych ICD-10

Kod ICD-10	Nazwa rozpoznania zasadniczego
D12.0	Nowotwór niezłośliwy (jelito ślepe)
D12.1	Nowotwór niezłośliwy (wrostek robaczkowy)
D12.2	Nowotwór niezłośliwy (okrężnica wstępująca)
D12.3	Nowotwór niezłośliwy (okrężnica poprzeczna)
D12.4	Nowotwór niezłośliwy (okrężnica zstępująca)
D12.5	Nowotwór niezłośliwy (okrężnica esowata)
D12.6	Nowotwór niezłośliwy (okrężnica, nieokreślona)
D12.7	Nowotwór niezłośliwy (zgięcie esiczo-odbytnicze)
D12.8	Nowotwór niezłośliwy (odbytnica)

Kod ICD-10	Nazwa rozpoznania zasadniczego
D37.4	Nowotwór o niepewnym nieznanym charakterze okrężnica
D37.5	Nowotwór o niepewnym nieznanym charakterze okrężnica

9.2. Opinia Prezesa NFZ

Agencja w dniu 20.10.2020 r. wystąpiła z prośbą do Prezesa NFZ o przygotowanie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia (zgodnie z art. 31a ust. 1 pkt. 7 ustawy o świadczeniach), w sytuacji kwalifikacji procedury profilaktycznej kolektomii.

W odpowiedzi na powyższą korespondencję Prezes NFZ przedstawił stanowisko w sprawie przedmiotowego zlecenia, tj. w odniesieniu do rocznego wpływu na budżet płatnika w przypadku zakwalifikowania profilaktycznej kolektomii.

„Szacunkowe koszty związane z zakwalifikowaniem wskazanej procedury zostały wyliczone w oparciu o dane sprawozdawcze Narodowego Funduszu Zdrowia z 2019 r. – w zakresie przewidywanej populacji pacjentów w perspektywie 1 roku oraz na podstawie informacji Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących wyceny świadczeń związanych z realizacją poszczególnych procedur oraz % udziału pacjentów w realizacji wybranych świadczeń”.

Zgodnie z opinią Prezesa NFZ „wprowadzenie do wykazu świadczeń gwarantowanych poniższej metody będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w skali roku”, co zostało zestawione poniżej:

Profilaktyczna kolektomia

Szacunkowa ocena skutków finansowych w perspektywie 1 roku określona w dwóch wariantach na podstawie liczebności populacji (szacunkowa liczba pacjentów 76 – 2 755).

- wartość minimalna - 1 140 000 PLN
- wartość maksymalna - 41 325 000 PLN

9.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Profilaktyczna kolektomia w populacji pacjentów z zespołem polipowatości rodzinnej (FAP), u których ryzyko zachorowania na raka jelita grubego wynosi 100% doprowadzi do zmniejszenia liczby pacjentów, u których rozwinie się nowotwór złośliwy. Leczenie nowotworów złośliwych może składać się z interwencji chirurgicznych oraz stosowania chemioterapii.

Wpływ proponowanego świadczenia gwarantowanego dla pacjentów z rozpoznaniem zespołu FAP na sytuację płatnika może być związany z relatywnie niskim kosztem zabiegu operacyjnego w stosunku do kosztów leczenia nowotworu jelita grubego w przypadku zachorowania, uwzględniając wysokie koszty chemioterapii.

Metodyka oszacowania liczebności populacji i kosztów

W niniejszej analizie przedstawiono szacowanie wielkości populacji potencjalnie kwalifikującej się do wnioskowanych świadczeń. Metodykę oraz wyniki oszacowań przedstawiono poniżej.

1. Liczebność populacji na podstawie opinii eksperckich

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych oszacowano liczbę pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do wnioskowanego świadczenia, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14 Wielkość populacji kwalifikująca się do poszczególnych świadczeń wg opinii eksperckich

Technologia medyczna	Oszacowanie liczebności populacji		
	<i>Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii</i>	<i>Prof. dr hab. med. Grzegorz Wallner Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej</i>	<i>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Andrzej Rutkowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chirurgii onkologicznej dla woj. mazowieckiego</i>
Profilaktyczna kolektomia	Chorzy z chorobami wymagającymi resekcji jelita grubego (polipowatość gruczolakowata, nieswoiste choroby zapalne jelit, zespoły genetyczne wskazujące na bardzo duże ryzyko raka jelita grubego	Populacja obejmuje pacjentów z zespołem FAP (zespół polipowatości rodzinnej) - około 100 pacjentów rocznie. Należy rozważyć świadczenie we wskazaniach chorób zapalnych jelit (colitis ulcerosa)	KRN nie podaje danych epidemiologicznych, które mogłyby stać się podstawą do oszacowania. Jedynymi wskaźnikami są zachorowalność i umieralność na raka jelita grubego u obojga płci. Rak jelita grubego pozostaje od lat jednym z trzech najistotniejszych problemów epidemiologicznych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

2. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ

Zgodnie z przekazaną korespondencją oszacowanie wielkości populacji kwalifikującej się do świadczenia przeprowadzono na podstawie danych z 2019 r. dotyczących wartości zrealizowanych i sfinansowanych świadczeń dla pacjentów – łącznie dla pierwszorazowych pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: D12.6, którzy byli leczeni w ramach umowy w rodzaju leczenie szpitalne.

Profilaktyczna kolektomia

Liczba pacjentów – łącznie dla pierwszorazowych* pacjentów z rozpoznaniem głównym *D12.6 – Okrężnica, umiejscowienie nieokreślone*, którzy byli leczeni w ramach umowy w rodzaju leczenie szpitalne i świadczenia były sprawozdawane poprzez niżej wymienione grupy:

- 5.51.01.0006032 - Duże i endoskopowe zabiegi jelita grubego
- 5.51.01.0006037 - Średnie i endoskopowe zabiegi przewodu pokarmowego
- 5.51.01.0006044 - Diagnostyczne i lecznicze zabiegi jamy brzusznej

Tabela 15 Profilaktyczna kolektomia - szacunkowa liczba pacjentów i skutku finansowego w perspektywie 1 roku

Szacunkowa liczba pacjentów	76 - 2755
Szacunkowa ocena skutków finansowych	
wartość minimalna	1 140 000 zł
wartość maksymalna	41 325 000 zł

3. Liczebność populacji - oszacowanie własne AOTMiT

Oszacowanie wielkości populacji kwalifikującej się do poszczególnych świadczeń przeprowadzono na podstawie danych z 2016-2019 z dotychczasowej realizacji procedury 45.75 – *Totalna śródbrzuszna kolektomia* oraz 45.952 - *Wytworzenie zbiornika jelitowego (J, H, S) z zespoleniem jelita cienkiego z odbytem* w ramach leczenia szpitalnego (źródło: Baza-RUM NFZ AOTMiT) i świadczenia były sprawozdawane poprzez niżej wymienione produkty rozliczeniowe:

- 5.51.01.0006031 - Kompleksowe zabiegi jelita grubego > 17 r.ż. (2019 r.)
- 5.51.01.0006031 - Kompleksowe zabiegi jelita grubego > 17 r.ż. (2016-2018)
- 5.51.01.0006035 - Kompleksowe zabiegi jelita grubego < 18 r.ż. (2016-2018)
- 5.51.01.0018036 - Kompleksowe zabiegi jelita grubego < 18 r.ż. (2019 r.)

Populacja kwalifikująca się do zabiegu profilaktycznej kolektomii powinna obejmować poniższe rozpoznania:

- D12.0 – Nowotwór niezłośliwy (jelito ślepe)
- D12.1 – Nowotwór niezłośliwy (wrostek robaczkowy)
- D12.2 – Nowotwór niezłośliwy (okrężnica wstępująca)
- D12.3 – Nowotwór niezłośliwy (okrężnica poprzeczna)
- D12.4 – Nowotwór niezłośliwy (okrężnica zstępująca)
- D12.5 – Nowotwór niezłośliwy (okrężnica esowata)
- D12.6 – Nowotwór niezłośliwy (okrężnica, nieokreślona)
- D12.7 – Nowotwór niezłośliwy (zgięcie esiczo-odbytnicze)
- D12.8 – Nowotwór niezłośliwy (odbytnica)
- D37.4 – Nowotwór o nieokreślonym charakterze (okrężnica)

W poniższej tabeli uwzględniono liczbę pacjentów, u których wykonano procedurę 45.75 – *Totalna śródbrzuszną kolektomia* oraz 45.952 - *Wytworzenie zbiornika jelitowego (J, H, S) z zespoleniem jelita cienkiego z odbytem z podziałem na rozpoznania*. Wyniki zaprezentowano w dwóch wariantach: pierwszym przy założeniu, że populacja pacjentów, u których powinna być wykonana profilaktyczna kolektomia to pacjenci przed 20 roku życia oraz drugim, w grupie pacjentów do 30 roku życia.

Tabela 16 Liczba pacjentów ze sprawozdaną procedurą 45.75 oraz 45.952 w podziale wiek i rozpoznania

Wariant I (< 20 roku życia)				
	2016	2017	2018	2019
ICD-10: D12 (D12.0-D12.8) oraz D37.4	8	1	2	5
Uśredniony koszt rozliczenia w ramach grup F31 oraz PZF04	14 146 PLN	14 146 PLN	14 146 PLN	14 146 PLN
Koszt	113 168 PLN	14 146 PLN	28 292 PLN	70 730 PLN
Wariant II (< 30 roku życia)				
	2016	2017	2018	2019
ICD-10: D12 (D12.0-D12.8) oraz D37.4	12	5	15	19
Uśredniony koszt rozliczenia w ramach grup F31 oraz PZF04	14 146 PLN	14 146 PLN	14 146 PLN	14 146 PLN
Koszt	169 752 PLN	70 730 PLN	212 190 PLN	268 774 PLN

Źródło Opracowanie własne AOTMiT

Poniżej zaprezentowano prognozowane wydatki płatnika publicznego (w perspektywie 5-letniej) w skali ogólnokrajowej uwzględniające uśrednione koszty procedury 45.75 – *Totalna śródbrzuszną kolektomia* oraz 45.952 - *Wytworzenie zbiornika jelitowego (J, H, S) z zespoleniem jelita cienkiego z odbytem* w ramach JGP F31 *Kompleksowe zabiegi jelita grubego* przy założeniu, że wszyscy pacjenci z wyżej wymienionymi rozpoznaniem będą zakwalifikowani do zabiegu profilaktycznej kolektomii na podstawie obrazu klinicznego oraz rokowania (wariant maksymalny – grupa wiekowa do 30 roku życia).

Tabela 17 Profilaktyczna kolektomia - Prognozowane wydatki płatnika w perspektywie 5 letniej

	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba pacjentów	23	25	27	29	31
Szacunkowy koszt (PLN)	320 453	350 613	380 773	410 934	441 094

Źródło Opracowanie własne AOTMiT

9.4. Ograniczenia analizy wpływu na budżet

Prognozowane wydatki płatnika stanowią jedynie dodatkowe koszty interwencji medycznej (interwencja w sposób bezpośredni nie zastępuje żadnej z dotychczas stosowanych form terapii, stanowiąc jedynie poszerzenie wykazu świadczeń medycznych finansowanych w ramach środków publicznych), które przede wszystkim zależne są od przyjętej populacji docelowej. Powyższe zależy

jednak od określonych kryteriów kwalifikacji pacjentów do poszczególnych zabiegów. Prezentowane wyniki przedstawiają jedynie wartości dla potencjalnych populacji docelowych w ramach szacunków na podstawie dostępnej literatury, danych epidemiologicznych oraz opinii ekspertów klinicznych. Warto również zaznaczyć, że liczba pacjentów korzystających w przyszłości z przedmiotowych świadczeń będzie uzależniona od liczby ośrodków posiadających odpowiednie doświadczenie, umiejętności oraz wyposażenie w sprzęt niezbędne do wykonywania tych zabiegów.

9.5. Podsumowanie

W tabeli poniżej podsumowano wpływ na budżet płatnika na podstawie analiz AOTMiT w stosunku do wnioskowanej technologii.

Tabela 18 Prognozowane koszty w perspektywie 5 - letniej

Profilaktyczna kolektomia	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba pacjentów	23	25	27	29	31
Szacunkowy koszt (PLN)	320 453	350 613	380 773	410 934	441 094

Źródło Opracowanie własne AOTMiT

Podjęcie decyzji o finansowaniu świadczenia gwarantowanego, przy założeniu podobnej wyceny świadczenia profilaktycznej kolektomii w stosunku do procedury totalnej śródbrzuszej kolektomii, nie będzie miało większego wpływu na budżet płatnika.

10. Spis tabel

Tabela 1. Wykaz rozpoznań ICD-10.....	7
Tabela 2 Wykaz procedur ICD-9 dedykowanych zabiegom kolektomii oraz wytworzenia zbiornika jelitowego	11
Tabela 3 Wykaz rozpoznań zasadniczych ICD-10.....	11
Tabela 4 Prognozowane koszty w perspektywie 5 - letniej	12
Tabela 5 Podsumowanie opinii ekspertów	12
Tabela 6 Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.....	21
Tabela 7 Opinie ekspertów klinicznych.....	22
Tabela 8. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu.	24
Tabela 9. Poziomy wiarygodności doniesień naukowych.....	24
Tabela 10. Wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego.	25
Tabela 11. Wyniki odnalezionych publikacji.	30
Tabela 13 Wykaz procedur ICD-9 dedykowanych zabiegom kolektomii oraz wytworzenia zbiornika jelitowego	33
Tabela 13 Wykaz rozpoznań zasadniczych ICD-10.....	33
Tabela 14 Wielkość populacji kwalifikująca się do poszczególnych świadczeń wg opinii eksperckich	35
Tabela 15 Profilaktyczna kolektomia - szacunkowa liczba pacjentów i skutku finansowego w perspektywie 1 roku.....	35
Tabela 16 Liczba pacjentów ze sprawozdaną procedurą 45.75 oraz 45.952 w podziale wiek i rozpoznania	36
Tabela 17 Profilaktyczna kolektomia - Prognozowane wydatki płatnika w perspektywie 5 letniej	36
Tabela 18 Prognozowane koszty w perspektywie 5 - letniej	37
Tabela 19. Zestawienie opinii eksperckich.....	40
Tabela 20.....	42
Tabela 21. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego.	45
Tabela 22. Strategia wyszukiwania – Medline (Pubmed).....	49
Tabela 22. Strategia wyszukiwania – Embase (OVID).	49
Tabela 24. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library.....	50

11. Piśmiennictwo

Analiza kliniczna – badania pierwotne	
Ardoino 2019	Ardoino I. et al., Long-term survival between total colectomy versus proctocolectomy in patients with FAP: a registry-based, observational cohort study, <i>Tumori</i> , 2020 Apr;106(2):139-148. doi: 10.1177/0300891619868019.
Bleijenberg 2019	Bleijenberg A.G.C. et al., Low Incidence of Advanced Neoplasia in Serrated Polyposis Syndrome After (Sub)total Colectomy: Results of a 5-Year International Prospective Cohort Study, <i>Am J Gastroenterol</i> 2019;114:1512–1519. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000339
Gibbons 2010	Gibbons D.C. et al., Colorectal cancer: no longer the issue in familial adenomatous polyposis?, <i>Familial Cancer</i> (2011) 10:11–20 DOI 10.1007/s10689-010-9394-x
Parc 2000	Parc Y.R. et al., Familial Adenomatous Polyposis Results After Ileal Pouch-Anal Anastomosis in Teenagers, <i>Dis Colon Rectum</i> 2000;43:893-902, doi: 10.1007/BF02237346.
Vitellaro 2011	Vitellaro M. et al., Laparoscopic colectomy and restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis, <i>Surg Endosc</i> (2011) 25:1866–1875 DOI 10.1007/s00464-010-1478-z
Yamadera 2016	Yamadera M. et al., Current status of prophylactic surgical treatment for familial adenomatous polyposis in Japan, <i>Surg Today</i> , 2016, DOI 10.1007/s00595-016-1431-4
Analiza ekonomiczna	
Syngal 1998	Syngal S, et al., Benefits of Colonoscopic Surveillance and Prophylactic Colectomy in Patients with Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Mutations, <i>Ann Intern Med</i> . 1998;129:787-796.

12. Załączniki

12.1. Opinie eksperckie

Tabela 19. Zestawienie opinii eksperckich

Pytanie / stanowisko w sprawie	Stanowisko ekspertów		
	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. med. Grzegorz Wallner Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Andrzej Rutkowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chirurgii onkologicznej dla woj. mazowieckiego
Profilaktyczna kolektomia/proktokolektomia (ang. <i>prophylactic colectomy/proctocolectomy</i>)			
Czy w Pana opinii technologia powinna być finansowana ze środków publicznych?	<i>Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.</i>	<i>Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych. Profilaktyczna kolektomia jest dobrze udokumentowaną procedurą wg obowiązujących zasad EBm</i>	<i>Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych. Jest to jedyna metoda leczenia polipowatości rodzinnej w której to jednostce chorobowej penetracja zmutowanego genu APC prowadzi do powstawania w jelicie setek polipów gruczolowych, a ryzyko rozwoju raka jelita grubego wynosi 100%. W takich sytuacjach (rozpoznanie polipowatości rodzinnej) profilaktyczna proktokolektomia jest metodą leczenia z wyboru (nie ma dla niej alternatywnej terapii).</i>
Stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanych technologii ze środków publicznych w diagnostyce i leczeniu nowotworów jelita grubego (ICD-10 : C18 – C20)	<i>Moje stanowisko jest pozytywne- ale ta procedura jest wykonywana przez chirurgów i nie będę przedstawiał szczegółowych argumentów.</i>	<i>Procedury profilaktycznej kolektomii powinny być refundowane w zakresie diagnostyki i leczenia nowotworów jelita grubego (ICD-10: C18-C20), oraz dodatkowo jako D37.4 i D37.</i>	<i>Metoda z wyboru w przypadku polipowatości rodzinnej</i>
Stanowisko w sprawie refundacji technologii medycznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS)	<i>Technologia nie powinna być refundowana w ramach AOS.</i>	<i>Jest to leczenie operacyjne o różnym zakresie resekcji jelita co wymaga znieczulenia ogólnego, opieki okołoperacyjnej, leczenia uzupełniającego w okresie pooperacyjnym, pielęgnacji rany pooperacyjnej niezależnie od metody dostępu do operacji na drodze laparotomii lub laparoskopowo.</i>	<i>Procedura szpitalna.</i>
Stanowisko w sprawie wskazań do zastosowania technologii medycznych, wraz ze wskazaniem chorobowości, zapadalności, umieralności oraz śmiertelności.	<i>Chorzy z chorobami wymagającymi resekcji j grubego (polipowatość gruczolakowata, nieswoiste choroby zapalne jelit, zespoły genetyczne wskazujące na bardzo duże ryzyko raka jelita grubego.</i>	<i>Profilaktyczna kolektomia wpływa na zmniejszenie śmiertelności związanej z rozwojem nowotworu złośliwego i ryzyka zwiększonej chorobowości związanej z operowaniem nowotworu o wyższym stopniu zaawansowania. Z reguły dotyczy pacjentów w młodszym wieku przy teoretycznie mniejszym odsetku przypadków z chorobami</i>	<i>KRN nie podaje danych epidemiologicznych, które mogłyby stać się podstawą do oszacowania. Jedynymi wskaźnikami są zachorowalność i umieralność na raka jelita grubego u obojga płci. Rak jelita grubego pozostaje od lat jednym z trzech najistotniejszych problemów epidemiologicznych.</i>

Pytanie / stanowisko w sprawie	Stanowisko ekspertów		
	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. med. Grzegorz Wallner Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Andrzej Rutkowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chirurgii onkologicznej dla woj. mazowieckiego
Profilaktyczna kolektomia/proktokolektomia (ang. <i>prophylactic colectomy/proctocolectomy</i>)			
		<i>współistniejącymi, co w konsekwencji generuje mniejszą liczbę powikłań śród- i pooperacyjnie u pacjentów starszych, z wyższym stopniem zaawansowania choroby nowotworowej, częstszymi chorobami współistniejącymi, związanymi z wiekiem</i>	
Stanowisko w sprawie alternatywnych technologii diagnostyki lub leczenia w porównaniu wnioskowanymi technologiami	<i>Nie ma.</i>	<i>Alternatywą może być powtarzalna kolonoskopia i usuwanie nowotworów we wczesnej fazie rozwoju W przypadku stopnia zaawansowania uniemożliwiającego leczenia endoskopowe zmian nowotworowych w jelicie grubym opcją terapeutyczną jest resekcja chirurgiczna z dostępem klasycznego lub laparoskopowo</i>	<i>Brak alternatywnych metod leczenia w przypadku rodzinnej polipowatości jelita grubego.</i>
Świadczenia / technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowane technologie medyczne, jeżeli zostaną one objęte refundacją we wskazaniach określonym na początku formularza (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy)	<i>Przy braku wykonania profilaktycznej kolektomii – grozi leczenie zaawansowanego raka (czego dzięki profilaktycznemu zabiegowi mamy nadzieje uniknąć.</i>	<i>Brak opinii</i>	<i>Nie dotyczy – brak alternatywnych metod leczenia.</i>
Stanowisko w sprawie informacji w których krajach na świecie wnioskowane technologie medyczne są wykorzystywane i finansowane ze środków publicznych danego kraju, wraz ze wskazaniem piśmiennictwa	<i>Według mojej wiedzy w takich krajach jak: USA, Niemcy, Francja, UK, Czechy itd.</i>	<i>Brak opinii</i>	<i>Nie posiadam informacji na temat finansowania ze środków publicznych wymienionej procedury w systemach opieki zdrowotnej innych krajów.</i>
Stanowisko w sprawie kwalifikacji pacjentów do poszczególnych wnioskowanych technologii medycznych oraz kryteria włączenia i wykluczenia, jakie powinien spełniać pacjent, aby mógł być zakwalifikowany do	<i>Wskazania: 1. Polipowatość z dużym ryzykiem rozwoju raka jelita grubego</i>	<i>Brak opinii</i>	<i>Metoda z wyboru w przypadku polipowatości rodzinnej. Warunki organizacyjne / kryteria wymogów technicznych dla ośrodków wykonujących procedury:</i>

Pytanie / stanowisko w sprawie	Stanowisko ekspertów		
	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. med. Grzegorz Wallner Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Andrzej Rutkowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chirurgii onkologicznej dla woj. mazowieckiego
Profilaktyczna kolektomia/proktokolektomia (ang. <i>prophylactic colectomy/proctocolectomy</i>)			
przeprowadzenia danej procedury wraz z warunkami organizacyjnymi i technicznymi ośrodka	2. <i>Nieswoiste choroby zapalne jelit z dużym ryzykiem raka jelita grubego</i> 3. <i>Zespoły genetyczne z dużym ryzykiem raka j grubego.</i> <i>Warunki organizacyjne / kryteria wymogów technicznych dla ośrodków wykonujących procedury do określenia przez chirurgów</i>		<ul style="list-style-type: none"> Doświadczenie ośrodka wykonującego procedurę
Stanowisko w sprawie mocnych i słabych stron wnioskowanych technologii medycznych	<i>Optymalna metoda w wybranych sytuacjach klinicznych. Nie występują słabe strony technologii jeśli przestrzega się wskazań i przeciwwskazań.</i>	<i>Brak opinii</i>	<i>Brak alternatywnej terapii.</i>

Tabela 20.

Pytanie / stanowisko w sprawie	Stanowisko ekspertów		
	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. med. Grzegorz Wallner Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Andrzej Rutkowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chirurgii onkologicznej dla woj. mazowieckiego
Uwagi o charakterze ogólnym			
Stanowisko w sprawie technologii medycznych uważanych za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce w diagnostyce i leczeniu nowotworów jelita grubego (ICD-10: C18 – C20). Proszę podać krótkie uzasadnienie i odpowiednie referencje bibliograficzne	<i>Wymienione we wniosku technologie, przy zachowaniu odpowiednich wskazań i przeciwwskazań są NAJSKUTECZNIEJSZE. I jednocześnie najkorzystniejsze dla pacjenta</i>	<p><i>Dane bibliograficzne będące podstawą opinii:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Kalady MF, Church JM. Prophylactic colectomy: Rationale, indications, and approach. J Surg Oncol. 2015 Jan;111(1):112-7. doi: 10.1002/jso.23820. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25418116.</i> <i>Lynch HT, Lynch JF, Fitzgibbons R Jr. Role of prophylactic colectomy in Lynch syndrome. Clin Colorectal Cancer. 2003 Aug;3(2):99-101. doi: 10.1016/S1533-0028(11)70074-3. PMID: 12952565.</i> <i>Provenzale D, Kowdley KV, Arora S, Wong JB. Prophylactic colectomy or surveillance for chronic ulcerative colitis? A decision analysis. Gastroenterology. 1995 Oct;109(4):1188-96. doi: 10.1016/0016-5085(95)90578-2. PMID: 7557085.</i> 	<p><i>Szczegółowe informacje na ten temat wraz z wykazem publikacji znajdują się na stronie http://ptcho.pl/wp-content/uploads/2018/04/rak-jelita-grubego.pdf, Chirurgia onkologiczna tom 3 PZWL 2019. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka okrężnicy (C18) i zagięcia esiczo-odbytniczego (C19). Piotr Potemski, Krzysztof Bujko, Andrzej Rutkowski, Maciej Krzakowski Onkol Prakt Klin Edu 2020;6(4):246-257</i></p>

Pytanie / stanowisko w sprawie	Stanowisko ekspertów		
	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. med. Grzegorz Wallner Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Andrzej Rutkowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chirurgii onkologicznej dla woj. mazowieckiego
Uwagi o charakterze ogólnym			
		<ul style="list-style-type: none"> • Koskenvuo L, Rynnänen H, Lepistö A. Timing of prophylactic colectomy in familial adenomatous polyposis. <i>Colorectal Dis.</i> 2020 May 22. doi: 10.1111/codi.15151. Epub ahead of print. PMID: 32441460. • Church JM. Prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. <i>Ann Med.</i> 1996 Dec;28(6):479-82. doi: 10.3109/07853899608999111. PMID: 9017106 • Johns LE, Houlston RS: A systematic review and metaanalysis of familial colorectal cancer risk. <i>Am J Gastroenterol</i> 2001;96:2992–3003. • Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al.: Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. <i>Engl J Med</i> 2013;369:1095–1105 • Reshef A, Gurland B, Zutshi M, et al.: Colectomy with ileorectal anastomosis has a worse 30-day outcome when performed for colonic inertia than for a neoplastic indication. <i>Colorectal Dis</i> 2013;15:481–486. • Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, et al.: Ileal pouch anal anastomosis: Analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. <i>Ann Surg</i> 2013;257:679–685. • Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al.: Serrated lesions of the colorectum: Review and recommendations from an expert panel. <i>Am J Gastroenterol</i> 2012;107:1315–1329 • Menahem, B., Alves, A., Regimbeau, J. M., & Sabbagh, C. (2019). Lynch Syndrome: Current management In 2019. <i>Journal of Visceral Surgery.</i> doi:10.1016/j.jvisc Surg.2019.07.009 • Pietrzak A., Bartnik W. Szczepkowski M., Krokowicz P. Dżiki A. Reguła J., Wallner G. Polski konsensus interdyscyplinarny dotyczący diagnostyki i leczenia choroby uchyłkowej okrężnicy . <i>Gastroenterologia Kliniczna</i> 2015, tom 7, nr 1, 1–19 	

Pytanie / stanowisko w sprawie	Stanowisko ekspertów		
	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. med. Grzegorz Wallner Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Ogólnej	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Andrzej Rutkowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chirurgii onkologicznej dla woj. mazowieckiego
Uwagi o charakterze ogólnym			
		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Richards RJ, Hammitt JK. Timing of prophylactic surgery in prevention of diverticulitis recurrence: a cost-effectiveness analysis. Dig Dis Sci. 2002;47:1903–1908.</i> • <i>Rafferty J, Shellito P, Hyman NH, Buie WD. Practice parameters for sigmoid diverticulitis. Dis Colon Rectum. 2006;49:939–944.</i> • <i>Heneghan, H. M., Martin, S. T., & Winter, D. C. (2015). Segmentalvextended colectomy in the management of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Colorectal Disease, 17(5), 382–389. doi:10.1111/codi.12868</i> • <i>Stupart DA, Goldberg PA, Baigrie RJ, Algar U, Ramesar R. Surgery for colonic cancer in HNPCC: total vs segmental colectomy. Colorectal Dis 2011; 13: 1395–9</i> 	
Technologie medyczne rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego uznawane w Polsce, stosowane zarówno w diagnostyce jak i leczeniu nowotworów jelita grubego (ICD-10: C18 – C20).	<i>Wymienione wyżej procedury – są właśnie rekomendowane w ściśle opisanych sytuacjach klinicznych.</i>	<i>Brak opinii</i>	<p><i>Szczegółowe informacje na ten temat wraz z wykazem publikacji:</i></p> <p><i>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka okrężnicy (C18) i zagięcia esiczo-odbytniczego (C19). Piotr Potemski, Krzysztof Bujko, Andrzej Rutkowski, Maciej Krzakowski Onkol Prakt Klin Edu 2020;6(4):246-257.</i></p>
Uwagi ogólne do wnioskowanych technologii medycznych	<i>Wymieniona technologia już dawno powinna być w koszyku świadczeń i refundowana.</i>	<i>Brak uwag</i>	<i>Brak uwag</i>

12.2. Szczegółowa charakterystyka i wyniki badań

Tabela 21. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Charakterystyka	Punkty końcowe
<p><i>Ardoino 2019</i></p> <p><u>Kraj:</u> Włochy</p> <p><u>Cel:</u> Dostarczenie podstawy dla doboru dokładnej chirurgii u pacjentów z FAP.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Autorzy nie otrzymali wsparcia finansowego</p>	<p>Badanie retrospektywne bazujące na włoskim rejestrze nowotworów dziedzicznych</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci w rejestrze z udokumentowaną diagnozą FAP, którzy przeszli operację IRA / IPAA</p> <p><u>Interwencja (A) n=585:</u> Kolektomia z zespoleniem krętniczno-odbytniczym (IRA)</p> <p><u>Komparator (B) n=340:</u> Proktokolektomia z zespoleniem jelita krętego i odbytu (IPAA) N=925</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – wszyscy pacjenci w rejestrze ze zdiagnozowanym FAP i wykonaną kolektomię z zespoleniem krętniczno-odbytniczym lub proktokolektomię z zespoleniem jelita krętego i odbytu <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – proktokolektomia z wykonaniem ileostomii, – mutacje w genie MUTYH. 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu:</u> <u>Przeżycie całkowite w okresie 20 lat od operacji.</u> A: 0,82 (89/585) vs. B: 0,75 (61/340) p=0,003, HR=0,6 (95% CI 0,42-0,84)</p> <p><u>Wnioski autorów:</u> Badanie potwierdziło, że chirurgia jest kluczowa w opiece nad pacjentami z FAP. Profilaktyczna chirurgia z zespoleniem krętniczno-odbytniczym, która pozwala na oszczędzenie odbytu powinna być rozważana jako wartościowe rozwiązanie, zwłaszcza u młodych pacjentów z dużą oczekiwaną długością życia i objawów zaawansowanej dysplazji lub nowotworu.</p>
<p><i>Bleijenberg 2019</i></p> <p><u>Kraj:</u> Holandia</p> <p><u>Cel:</u> Celem badania było określenie wyników obserwacji endoskopowej pacjentów z zespołem polipowatości ząbkowanej u których wykonano subtotalną kolektomię.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Granty z Dutch Cancer Society and the Instituto de Salud Carlos III (PI16 /00766)</p>	<p>Prospektywne, wieloośrodkowe badanie kohortowe</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci z zespołem polipowatości ząbkowanej.</p> <p><u>Interwencja (A) n=48:</u> subtotalna kolektomia</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – pacjenci z zespołem polipowatości ząbkowanej zgodnie z kryteriami WHO I i/lub III, – wiek powyżej 18 lat. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – występowanie wrodzonych mutacji zwiększających ryzyko wystąpienia nowotworu jelita grubego, – nieswoiste zapalenie jelit. 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu:</u> <u>Odsetek pacjentów u których wystąpił rak lub zmiany neoplastyczne w jelicie grubym w okresie 5-letniej obserwacji w badanej grupie.</u> Rak jelita: 0% (0/48) Zmiany neoplastyczne: 13% (5/48) (95% CI 1,2% - 21%)</p> <p><u>Wnioski autorów:</u> Subtotalna kolektomia redukuje większość ryzyka wystąpienia raka jelita grubego u pacjentów z zespołem polipowatości ząbkowanej.</p>
<p><i>Yamadera 2016</i></p> <p><u>Kraj:</u> Japonia</p> <p><u>Cel:</u> wyjaśnienie obecnej praktyki klinicznej profilaktycznej kolektomii u pacjentów z rodzinną polipowatością gruczolakowatą (FAP) w Japonii</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Badanie retrospektywne</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci, którzy przeszli zabieg profilaktyczny z powodu FAP</p> <p><u>Interwencja (A) N=78:</u> profilaktyczna kolektomia (2000–2006)</p> <p><u>Komparator (B) N=69:</u> profilaktyczna kolektomia (2007–2012) N=147</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p>	<p><u>Częstość występowania polipów złośliwych w wyciętych wycinkach:</u> A: 10% vs. B: 23%; p=0,034</p> <p><u>Powikłania:</u> <u>Śmiertelność w okresie okołoperacyjnym (<30 dni):</u> A: 0/78 (0%) vs. B: 0/69 (0%); p=1,0</p> <p><u>Wyciek zespolenia (ang. anastomotic leakage):</u> A: 1/78 (1%) vs. B: 0/69 (0%); p=1,0</p> <p><u>Zwężenie zespolenia (ang. anastomotic stricture):</u></p>

Badanie	Charakterystyka	Punkty końcowe
	<p>pacjenci, którzy przeszli zabieg profilaktyczny z powodu FAP w okresie od stycznia 2000 do grudnia 2012 roku</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie uwzględniono pacjentów, którzy przeszli kolektomię w celu usunięcia raka.</p>	<p>A: 3/78 (4%), B: 3/69 (4%); p=1,0</p> <p><u>Ropień wewnątrztrzewnowy (ang. intraperitoneal abscess):</u> A: 0/78 (0%), B: 4/69 (6%); p=0,046</p> <p><u>Niedrożność jelita cienkiego (ang. small bowel obstruction):</u> A: 13/78 (17%), B: 12/69 (17%); p=0,91</p> <p><u>Inne (ang. others):</u> A: 4/78 (5%), B: 8/69 (12%); p=0,23</p> <p><u>Ogólne (ang. overall)*:</u> A: 18/78 (23%), B: 20/69 (29%); p=0,31</p> <p><u>Klasyfikacja Clavien Dindo:</u> I – A: 3/78 (4%), B: 4/69 (6%); p=0,64; II – A: 7/78 (9%), B: 5/69 (7%); IIIa – A: 7/78 (9%), B: 8/69 (12%); IIIb – A: 1/78 (1%), B: 3/69 (4%); IV – A: 0/78 (0%), B: 0/69 (0%); V – A: 0/78 (0%), B: 0/69 (0%).</p> <p>* Powikłanie pooperacyjne nie ograniczało się do jednej choroby.</p> <p><u>Wnioski autorów:</u> Profilaktyczna operacja u pacjentów z FAP daje dobre krótkoterminowe wyniki chirurgiczne w Japonii. Obecne podejście chirurgiczne charakteryzuje się ograniczonymi wskazaniami chirurgicznymi u pacjentów z atenuowaną FAP, opóźnionym czasem wykonania kolektomii oraz postępującą standaryzacją chirurgii laparoskopowej.</p>
<p><i>Vitellaro 2011</i></p> <p><u>Kraj:</u> Włochy</p> <p><u>Cel:</u> ocena prawdopodobieństwa krótko- i długoterminowych wyników laparoskopowych zabiegów profilaktycznych z powodu FAP.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Badanie retrospektywne na podstawie włoskiego rejestru nowotworów dziedzicznych</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci, którzy przeszli zabieg profilaktyczny z powodu FAP</p> <p><u>Interwencja (A) n=55:</u> wykonana laparoskopowo profilaktyczna kolektomia z zespoleniem krętniczno-odbytniczym (LAP TC/IRA) lub proktokolektomia odtwórcza z zespoleniem zbiornika jelitowego z odbytem (LAP PC/IPAA)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Od 2003 do 2009</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=55</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> – Brak przedoperacyjnych klinicznych objawów nowotworów jelita grubego;</p>	<p><u>Mediana czasu pobytu po operacji (dni)</u> 7 (4–24)</p> <p><u>Zachorowalność ogólna 30 dni (liczba pacjentów)</u> 6/55 (11%)</p> <p><u>Poważne powikłania 30 dni (liczba zdarzeń)</u> Wyciek zespolenia 3/55 (5,44%) LAP TC / IRA 2/55 (3,6%) PC / IPAA 1/55 (1,8%) Krwawienie z zespolenia: LAP TC / IRA 1/55 (1,8%) Krwawienie z miednicy: LAP TC / IRA 1/55 (1,8%) Niedrożność jelit pooperacyjna 0/55 (0%)</p>

Badanie	Charakterystyka	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> - Brak wcześniejszej, współistniejącej lub podejrzananej diagnozy desmoidów / agresywnej włóknakowatości; - Brak wcześniejszej operacji jamy brzusznej - Zgoda pacjenta na operację laparoskopową - Wiek pomiędzy 15 a 70 lat. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p>	<p>Zapalenie trzustki: LAP PC / IPAA 1/55 (1,8%)</p> <p>Zapalenie zbiornika jelitowego 0/55 (0%)</p> <p><u>Drobne powikłania 30 dni (liczba zdarzeń)</u></p> <p>Infekcja rany 0/55 (0%)</p> <p>Infekcja dróg moczowych 0/55 (0%)</p> <p><u>Powikłania odległe (liczba pacjentów)</u> 5/55 (9%)</p> <p><u>Długoterminowe powikłania (liczba zdarzeń)</u></p> <p>Guzy desmoidalne 3/55 (5,4%)</p> <p>LAP TC / IRA 2/55 (3,6%)</p> <p>LAP PC / IPAA 1/55 (1,8%)</p> <p><u>Niedrożność jelita cienkiego</u> 2/55 (3,6%)</p> <p>LAP TC / IRA 1/55 (1,8%)</p> <p>LAP PC / IPAA 1/55 (1,8%)</p> <p>Zapalenie zbiornika jelitowego 0/55 (0%)</p> <p>Wznowa 0/55 (0%)</p> <p>Śmiertelność [30 dni] 1/55 (1,8%)</p> <p><u>Wnioski autorów badania</u> Profilaktyczne leczenie laparoskopowe FAP wydaje się być bezpieczną metodą zapobiegania rozwoju nowotworu jelita grubego oraz może być alternatywą dla operacji otwartej.</p>
<p><i>Gibbons 2010</i></p> <p><u>Cel:</u> Ocena wpływu zastosowania systemu „callup” oraz profilaktycznej kolektomii na przeżycie pacjentów z FAP.</p> <p><u>Kraj:</u> Wielka Brytania</p>	<p>Badanie retrospektywne w oparciu o rejestr polipoz w Szpitalu Św. Marka (St Mark’s Hospital Polyposis Registry)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Od 1924 do 27 lipca 2009</p> <p><u>Populacja:</u> Grupa A „Callup” n=293: pacjenci zidentyfikowani na podstawie pokrewieństwa z osobą ze zdiagnozowanym FAP, którzy zostali zaproszeni na screening oraz dostali</p>	<p><u>Wiek podczas pierwszej wizyty screeningowej:</u> Grupa A: Mediana= 16 lat (IQR: 11, zakres 1-59) Grupa B: Mediana= 32 (IQR: 16, zakres 4-66) p<0,0001</p> <p><u>Liczba obecnych polipów (ang. polip load):</u> Grupa A: Mediana= 800 (IQR 977, zakres 3-8000) Grupa B: Mediana= 1000 (IQR 1439, zakres 41-10800)</p>

Badanie	Charakterystyka	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>propozycję wykonania profilaktycznej kolektomii</p> <p>Grupa B – „Probands” n=146: pacjenci zidentyfikowani innymi metodami, tożsame leczenie jak w grupie A.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Potwierdzenie FAP: <ul style="list-style-type: none"> o Zidentyfikowana mutacja APC, lub o 100 lub więcej gruczolaków jelita grubego bez dowodów wskazujących na wystąpienie mutacji MYH. – Pierwotna operacja oraz wszystkie follow-up wykonane w szpitalu prowadzącym badanie. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p>	<p>p=0,095</p> <p><u>Wiek w chwili zgonu:</u> Grupa A: Mediana= 49 (IQR 24,5, zakres 19-77) Grupa B: Mediana= 52 (IQR 24, zakres 24-85) p=0,0738</p> <p><u>Umieralność</u> (umieralność została wyrażona w osobolatach, tj. jest to iloczyn uśrednionej liczby osób narażonych w okresie prowadzenia obserwacji oraz okresu trwania obserwacji): Całkowita: 6,7 / 1000 osobolat (przeżycie - Me 63 lata) Grupa A: 4,85 /1000 osobolat (przeżycie - Me 64 lata) Grupa B: 9,71 / 1000 osobolat (przeżycie - Me 60 lat) RR=0,5 (95%CI [0,34;0,72], p=0,0001)</p> <p><u>Mediana czasu przeżycia:</u> Grupa A: 64 lata Grupa B: 60 lat Autorzy wskazują, iż analiza krzywej przeżycia nie wykazała różnicy istotnie statystycznie (p=0,2534).</p> <p><u>Wnioski analityków (autorzy nie zamieścili wniosków z badania):</u> Wyniki analizy mediany czasu przeżycia oraz wieku pacjentów w chwili zgonu nie wskazują na istotnie statystyczny wpływ zastosowania profilaktycznej kolektomii, natomiast autorzy badania wskazują, iż zauważalny jest wpływ systemu „Callup” na redukcję zgonów zależną od FAP od 4. do 5. dekady życia.</p>
<p><i>Parc 2000</i></p> <p><u>Cel:</u> ocena wpływu zespolenia jelita krętego i odbytu na jakość życia nastolatków z rodzinną polipowatością gruczolakowatą.</p> <p><u>Kraj:</u> USA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Badanie retrospektywne na podstawie rejestru zespolień jelita krętego i odbytu Mayo Medical Center w Rochester</p> <p><u>Populacja:</u> Pacjenci nastoletni (13-19 lat), u których stwierdzono FAP</p> <p><u>Interwencja n=48:</u> Profilaktyczna kolektomia z zespoleniem jelita krętego i odbytu</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – nastoletni pacjenci z FAP ze wskazaniem do operacji > 100 polipów obejmujących okrężnicę i odbytnicę <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p>	<p><u>Śmiertelność operacyjna:</u> 0/48 (0%)</p> <p><u>Zachorowalność pooperacyjna:</u> 3/48 (6%)</p> <p><u>Mediana czasu pobytu w szpitalu</u> 10 dni (zakres 6-40 dni)</p> <p><u>Powikłania długoterminowe</u> (Ponowna operacja – liczba pacjentów) 10/48 (21%)</p> <p><u>Wyniki patomorfologiczne</u> Oprócz chorego ze stwierdzonym rakiem przedoperacyjnym pooperacyjne zaawansowane zmiany nowotworowe stwierdzono u dwóch innych pacjentów: u jednego pacjenta rak odbytnicy T2N1M0 oraz u drugiego pacjenta raka odbytnicy <i>in situ</i>.</p>

Badanie	Charakterystyka	Punkty końcowe
		<p><u>Wnioski autorów:</u></p> <p>Wpływ zabiegu zespolenia jelita krętego i odbytu na jakość życia był korzystny u większości nastolatków. Ryzyko wystąpienia raka odbytnicy powinno być głównym czynnikiem brany pod uwagę przed zaproponowaniem operacji nastolatkom z rodzinną polipowatością gruczolakowatą.</p>

12.3. Zastosowane strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 22. Strategia wyszukiwania – Medline (Pubmed).

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
1	<p>(((((("Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis"[Mesh]) OR (Hereditary Nonpolyposis Colorectal[Title/Abstract]) OR (Familial Nonpolyposis Colon Cancer*[Title/Abstract]) OR (Colorectal Cancer Hereditary Nonpolyposis[Title/Abstract]) OR (Lynch Syndrome[Title/Abstract]) OR (Hereditary Nonpolyposis Colon[Title/Abstract]) OR (HNPCC[Title/Abstract]) OR (FAP[Title/Abstract]) OR ("Adenomatous Polyposis Coli"[Mesh]) OR (Adenomatous Polyposis Colus[Title/Abstract]) OR (Adenomatous Polyposis Coli[Title/Abstract]) OR (Polyposis[Title/Abstract]) OR (MUTYH[Title/Abstract]) OR ((hereditary cancer predisposition syndrome[Title/Abstract]) OR (familial adenomatous polyposis[Title/Abstract]))) AND (((("prevention and control" [Subheading]) OR (prophyla*[Title/Abstract]) OR (prevent*[Title/Abstract]) OR (risk reduction surger*[Title/Abstract]) OR (RRS[Title/Abstract]) OR (risk-reduction surger*[Title/Abstract]))) AND (((("Colectomy"[Mesh]) OR (Colectom*[Title/Abstract]) OR (Resection*[Title/Abstract]) OR (Hemicolectom*[Title/Abstract]) OR (proctocolectom*[Title/Abstract]))</p>	622

Tabela 23. Strategia wyszukiwania – Embase (OVID).

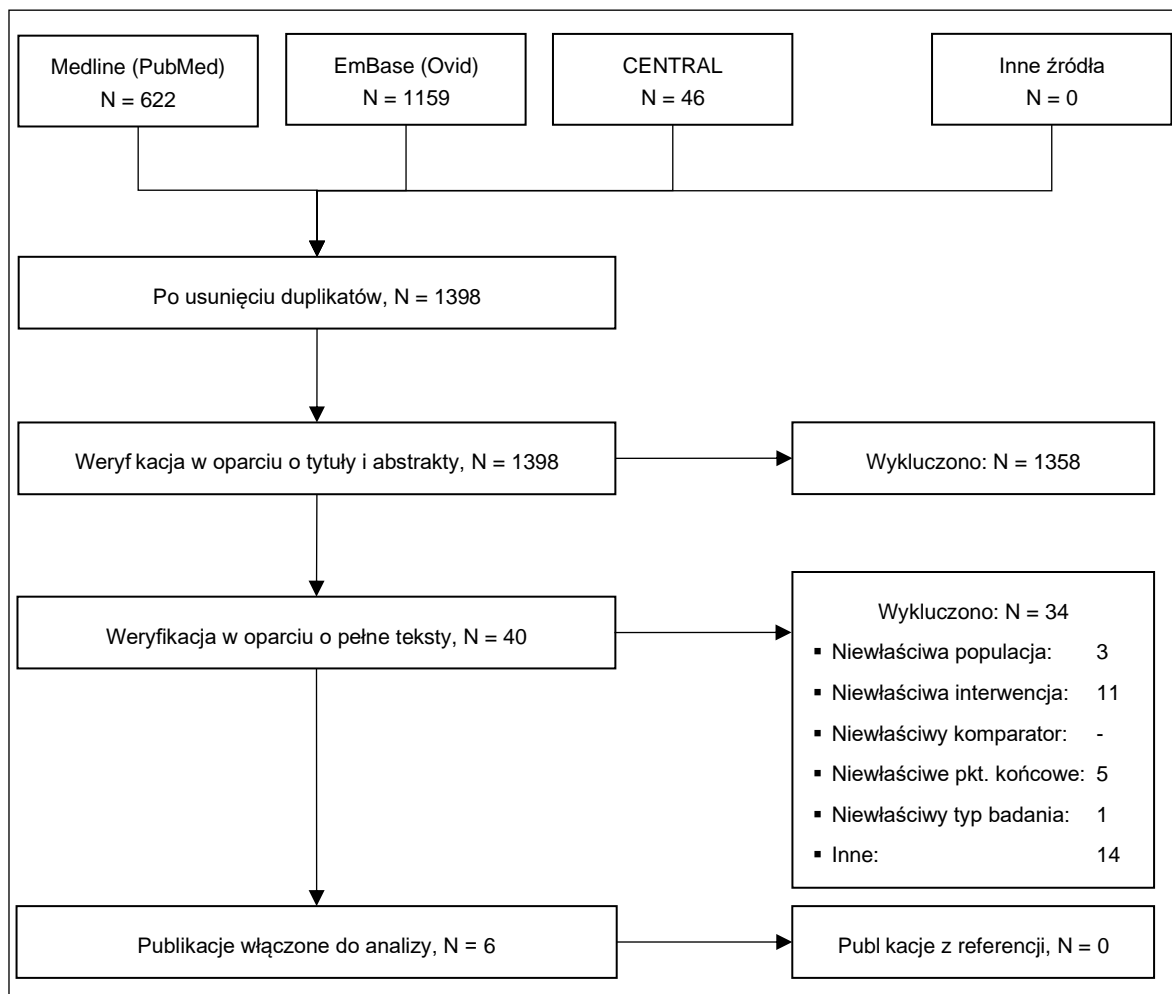
Nr	Kwerenda	Liczba wyników
1	exp hereditary nonpolyposis colorectal cancer/	6971
2	Hereditary Nonpolyposis Colorectal.ab,kw,ti.	2125
3	"Familial Nonpolyposis Colon Cancer*".ab,kw,ti.	1
4	Colorectal Cancer Hereditary Nonpolyposis.ab,kw,ti.	13
5	Lynch Syndrome.ab,kw,ti.	6085
6	Hereditary Nonpolyposis Colon.ab,kw,ti.	307
7	HNPCC.ab,kw,ti.	3264
8	FAP.ab,kw,ti.	8603
9	exp colon polyposis/	8164
10	Adenomatous Polyposis Coli.ab,kw,ti.	3819
11	Adenomatous Polyposis Colus.ab,kw,ti.	0
12	Polyposis.ab,kw,ti.	22150
13	MUTYH.ab,kw,ti.	1291
14	hereditary cancer predisposition syndrome.ab,kw,ti.	64
15	familial adenomatous polyposis.ab,kw,ti.	6657
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	38774
17	exp "prevention and control"/	2115462
18	"prophyla*".ab,kw,ti.	245587
19	"prevent*".ab,kw,ti.	1906431
20	"risk reduction surger*".ab,kw,ti.	104
21	RRS.ab,kw,ti.	13320
22	"risk-reduction surger*".ab,kw,ti.	104
23	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	3642279
24	exp colon resection/	44109

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
25	"Colectom*".ab,kw,ti.	20969
26	"Resection*".ab,kw,ti.	440039
27	"Hemicolectom*".ab,kw,ti.	6691
28	"proctocolectom*".ab,kw,ti.	4718
29	24 or 25 or 26 or 27 or 28	475571
30	16 and 23 and 29	1159

Tabela 24. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
#1	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis] explode all trees	65
#2	(Hereditary Nonpolyposis Colorectal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	130
#3	(Familial Nonpolyposis Colon Cancer*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18
#4	(Colorectal Cancer Hereditary Nonpolyposis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	120
#5	(Lynch Syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	108
#6	(Hereditary Nonpolyposis Colon):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	52
#7	(HNPCC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	43
#8	(FAP):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	360
#9	MeSH descriptor: [Adenomatous Polyposis Col] explode all trees	123
#10	(Adenomatous Polyposis Colus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#11	(Adenomatous Polyposis Coli):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	142
#12	(Polyposis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	909
#13	(MUTYH):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#14	(hereditary cancer predisposition syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27
#15	(familial adenomatous polyposis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	232
#16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 (Word variations have been searched)	1309
#17	MeSH descriptor: [Prophylactic Surgical Procedures] explode all trees	14
#18	(prophyla*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	36198
#19	(prevent*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	227254
#20	(risk reduction surger*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6189
#21	(RRS):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1076
#22	(risk-reduction surger*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1301
#23	#17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 (Word variations have been searched)	246043
#24	MeSH descriptor: [Colectomy] explode all trees	722
#25	(Colectom*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1432
#26	(Resection*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22756
#27	(Hemicolectom*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	258
#28	(proctocolectom*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	301
#29	#24 or #25 or #26 or #27 or #28 (Word variations have been searched)	23598
#30	#16 and #23 and #29 (Word variations have been searched)	46

12.4. Schemat PRISMA



12.5. Tabela wykluczeń publikacji

Publikacja	Powód	Komentarz
Arvanitis 1990	Inne	Rok publikacji
Baratsis 2003	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Bertario 1994	Inne	Rok publikacji
Bulow 1995	Inne	Rok publikacji
Church 1996	Inne	Rok publikacji
Church 2003	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Church 2014	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Debinski 1998	Inne	Rok publikacji
Durno 2007	Punkty końcowe	Niewłaściwe punkty końcowe
Fang 2017	Inne	Niewłaściwy typ publikacji
Fernandez 2007	Inne	Język
Fullerton 2004	Inne	Język
Gleeson 2008	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
He 2004	Punkty końcowe	Niewłaściwe punkty końcowe
Heiskanen 2000	Punkty końcowe	Niewłaściwe punkty końcowe
Jarvinen 1985	Inne	Rok publikacji

Publikacja	Powód	Komentarz
Kalady 2015	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Koskenvuo 2014	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Leal 2010	Populacja	Niewłaściwa populacja
Leite 2005	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Leonard 2011	Badanie	Niewłaściwy typ badania
Madden 1991	Inne	Rok publikacji
McNicol 2011	Punkty końcowe	Niewłaściwe punkty końcowe
Moussata 2008	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Munck 2011	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Natarajan 2010	Populacja	Niewłaściwa populacja
Nugent 1993	Inne	Rok publikacji
Patel 2012	Inne	Niewłaściwy typ publikacji
Roos 2020	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Syngal 1998	Inne	Rok publikacji
Vasen 2019	Punkty końcowe	Niewłaściwe punkty końcowe
Virgilio 2019	Populacja	Niewłaściwa populacja
Vitellaro 2012	Interwencja	Niewłaściwa interwencja
Xue 2018	Inne	Niewłaściwy typ publikacji