



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przezskórna termoablacja przy użyciu prądu
o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod
kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy
nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0)**

**Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej
art. 31c ustawy**

Nr: WS.420.11.2022

Data ukończenia: 14 grudnia 2022 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 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

Wykaz skrótów

AOTMiT/Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACC	rak kory nadnerczy (ang. <i>adrenocortical carcinoma</i>)
ACS	<i>American Cancer Society</i>
ACTA	<i>Asian Conference on Tumor Ablation</i>
AGREE	narzędzie stanowiące standard oceny jakości wytycznych (ang. <i>Appraisal of Guidelines Research and Evaluation</i>)
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMSTAR	narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych (ang. <i>AMEASurement Tool to Assess systematic Reviews</i>)
APA	przeciwciała antyfosfolipidowe (ang. <i>antiphospholipid antibodies</i>)
APC	gruczolakowata polipowatość okrężnicy (ang. <i>adenomatous polyposis coli</i>)
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AVS	żyły nadnerczowe (ang. <i>adrenal venous sampling</i>)
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
BIA	wpływ na budżet płatnika (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health</i>
CBA	analiza kosztów korzyści (ang. <i>cost benefit analysis</i>)
CCA	analiza konsekwencji kosztów (ang. <i>cost consequences analysis</i>)
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost effectiveness analysis</i>)
CEAR	rejestr analiz kosztów-efektywności (ang. <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CPT	Aktualna Terminologia Proceduralna (ang. <i>Current Procedural Terminology</i>)
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost utility analysis</i>)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EMB	medycyna oparta na faktach (ang. <i>evidence based medicine</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FAP	rodzinna polipowatość gruczolakowata (ang. <i>familial adenomatous polyposis</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden Disease</i>)
GIN	<i>Guidelines International Network</i>
HIQA	<i>Health Information and Quality Authority</i>
HNPCC	dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego (ang. <i>hereditary nonpolyposis colorectal cancer</i>)
HRQoL	jakość życia (ang. <i>health related quality of life</i>)
HSE	<i>Health Service Executive</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>

ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ICSI	<i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ISS	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>
KCE	<i>The Belgian Health Care Knowledge Centre</i>
LTP	miejskowa progresja guza (ang. <i>local tumour progression</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MEN1	mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza (ang. <i>multiple endocrine neoplasia</i>)
MHz	megaherc (ang. <i>megaherze</i>)
MLH1	<i>MutL homolog 1</i>
MRI/MR	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MSH	<i>MutS Homolog 2</i>
MWA	ablacja mikrofalowa (ang. <i>microwave ablation</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZCR	<i>Ministerstvo zdravotnictví České republiky</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	<i>National Health and Medical Research Council</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSS	<i>National Service Scotland</i>
NZGG	<i>New Zealand Guidelines Group</i>
OGYEI	<i>Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography – computerised tomography</i>)
PICO/PICOS	elementy strategii wyszukiwania w przeglądzie systematycznym: P –populacja, w której dana interwencja będzie stosowana, I –interwencja; C –komparatory; O –efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna; S–rodzaj włączanych badań (ang. <i>patient/population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLT	płytki krwi (ang. <i>platelet</i>)
PLTR	Polskie Lekarskie Towarzystwo Radiologiczne
PRISMA	schemat selekcji badań do przeglądów systematycznych literatury i metaanaliz (ang. <i>Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>)
RFA	ablacja radiofalowa (ang. <i>radiofrequency ablation</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SBRT	radioterapia stereotaktyczna (ang. <i>stereotactic body radiotherapy</i>)
SD	średnia
SIGN	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
TK	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. <i>United States of America</i>)
USG	ultrasonografia (ang. <i>ultrasonography</i>)

UVZSR	<i>Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky</i>
VAS	skala bólu (ang. <i>visual analog scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHSSC	<i>Welsh Health Specialised Services Committee</i>
zł	złoty – podstawowa jednostka monetarna w Polsce

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu	8
2. Streszczenie wykonawcze	9
3. Przedmiot i historia zlecenia	14
4. Analiza problemu decyzyjnego	16
4.1. Problem zdrowotny	16
4.2. Interwencja	19
4.3. Komparatory	20
4.3.1. Krioablacja.....	20
4.3.2. Radioterapia stereotaktyczna	20
4.3.3. Leczenie farmakologiczne.....	21
4.4. Punkty końcowe istotne dla problemu decyzyjnego	21
4.5. Wcześniejsze oceny Agencji związane merytorycznie z przedmiotowym zleceniem	22
5. Opinie ekspertów klinicznych	23
6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	34
6.1. Przegląd rekomendacji klinicznych.....	34
6.1.1. Metodyka.....	34
6.1.2. Charakterystyka rekomendacji dotyczących termoablacji	35
6.1.3. Podsumowanie	36
6.2. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	37
6.2.1. Metodyka	37
6.2.2. Charakterystyka rekomendacji refundacyjnych dotyczących termoablacji	38
6.2.3. Podsumowanie.....	38
7. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	39
7.1. Metodyka	39
7.2. Charakterystyka włączonych badań	41
7.2.1. Badania wtórne	41
7.2.2. Badania pierwotne	43
7.3. Wyniki	49
7.3.1. Badania wtórne	49
7.3.2. Badania pierwotne	52
7.4. Ocena pewności dowodów naukowych (GRADE) dla wybranych punktów końcowych z badań pierwotnych	56
7.5. Podsumowanie	59
8. Przegląd analiz ekonomicznych	61
8.1. Metodyka	61
8.2. Wyniki i podsumowanie	62

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	63
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych.....	63
9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	63
9.2.1. Metodyka.....	63
9.2.2. Założenia analizy	63
9.2.3. Liczba pacjentów – scenariusz „istniejący” oraz „nowy”	65
9.2.4. Wyniki analizy – wariant podstawowy – scenariusz „istniejący” oraz „nowy”	66
9.2.5. Analiza wrażliwości	67
9.2.6. Ograniczenia analizy.....	67
9.2.7. Podsumowanie.....	68
10. Dostępność zasobów	70
11. Podsumowanie końcowe	72
12. Piśmiennictwo	74
13. Spis tabel	75
14. Aneks	77
Załącznik 1. Ocena jakości wytycznych praktyki klinicznej wg AGREE II	77
Załącznik 2. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	77
Załącznik 3. Diagram selekcji badań wtórnych i pierwotnych	84
Załącznik 4. Strategie wyszukiwania publikacji analiz ekonomicznych.....	86
Załącznik 5. Diagramy selekcji analiz ekonomicznych	90
Załącznik 6. Ocena jakości badań włączonych do analizy	91
Załącznik 7. Wykaz kategorii rekomendacji i jakości dowodów naukowych	93
Załącznik 8. Profil dowodów naukowych dla wybranych punktów końcowych z badań pierwotnych	94

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Pełna nazwa zlecenia:

Ocena zasadności finansowania świadczenia opieki zdrowotnej:

Przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0)

jako świadczenia gwarantowanego.

Tryb 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. 31 n 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:

Minister Zdrowia

2. Streszczenie wykonawcze

Cel opracowania analitycznego:

Celem niniejszego opracowania AOTMiT jest ocena zasadności finansowania świadczenia opieki zdrowotnej:

3. Przełskórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0)

jako świadczenia gwarantowanego finansowanego ze środków publicznych.

Analiza problemu decyzyjnego:

Problem zdrowotny

Nadnercza to narząd dokrewny, który pełni dwie funkcje fizjologiczne. Wśród typów guza nadnerczy wyróżnia się gruczolaka, guza chromochłonnego nadnerczy oraz raka kory nadnerczy. Rak kory nadnerczy może pojawiać się sporadycznie lub być częścią zespołu nowotworowego. Większość guzów kory nadnerczy (zarówno łagodnych, jak i złośliwych) to zmiany monoklonalne, co wskazuje, że zmiany genetyczne w określonych genomach mogą odgrywać rolę w powstawaniu nowotworów nadnerczy. Obecność miejscowego lub odległego rozprzestrzenienia guzów nadnerczy określa ich złośliwość. W przypadku podejrzenia nowotworu nadnerczy przeprowadzany jest wywiad lekarski oraz badanie fizykalne. Ponadto, celem potwierdzenia obecności guza wykonuje się badania krwi i moczu, TK, rezonans magnetyczny, PET-CT, laparoskopię czy też biopsję. Obecność guza nadnerczy może powodować różne objawy. U ok. 50% chorych z rakiem nadnerczy objawy powodują hormony wytwarzane przez guz. U drugiej połowy chorych objawy są spowodowane przez wzrost guza. Wykrycie choroby na wczesnym etapie umożliwia całkowite wyleczenie, ale tylko u ok. 30% pacjentów. Oznacza to, że u 70% chorych rak nadnerczy rozprzestrzenił się już na inne części ciała (jamę brzuszną, płuca, wątrobę i kości) zanim został wykryty, co znacznie zmniejsza szanse na całkowite wyleczenie. Mediana przeżycia w przypadku obecności przerzutów (stadium IV) w momencie rozpoznania wynosi <1 rok. Spośród tych, którzy przeszli leczenie, 5-letnie przeżycie całkowite występuje u ok. 30–60%. Zachorowalność wynosi 0,5–2/1 000 000 przypadków na całym świecie. Rak kory nadnerczy zwykle występuje u dorosłych w czwartej i piątej dekadzie życia. Częściej dotyka kobiety niż mężczyzn. Zalecanym leczeniem guzów nadnerczy jest resekcja. U pacjentów, którzy nie mogą być operowani wykorzystuje się inne techniki leczenia miejscowego, np. radioterapię stereotaktyczną. Obecnie, refundowanymi świadczeniami szpitalnym w leczeniu guzów nadnerczy są adrenalectomia i radioterapia stereotaktyczna.

Interwencja

Ablacja termiczna wykorzystuje ekstremalne temperatury do uszkodzenia tkanek. Powszechnie stosowane techniki ablacji termicznej to ablacja o częstotliwości radiowej (ang. *radiofrequency ablation*, RFA), ablacja mikrofalowa (ang. *microwave ablation*, MWA) i krioablacja. RFA wykorzystuje energię cieplną, która jest wytwarzana przez prądy przemiennie o wysokiej częstotliwości, aby spowodować uszkodzenie tkanki i martwicę koagulacyjną. Uszkodzenie tkanki zależy od przewodnictwa elektrycznego tkanki. MWA wykorzystuje ciepło generowane przez fale elektromagnetyczne o częstotliwości 900-2500 MHz, aby spowodować śmierć komórki. Energia elektromagnetyczna jest mniej zależna od charakterystyki tkanki niż RFA tym samym może prowadzić do dokładniejszych i większych stref ablacji. Termoablacja nowotworów umożliwi pacjentom skorzystanie z małoinwazyjnej terapii leczenia u których występują przeciwwskazania do zastosowania innych technik, a także przyczyni się do zwiększenia przeżycia całkowitego.

Komparatory

Na podstawie analizy wytycznych i stanowisk towarzystw naukowych, a także w ramach analizy problemu decyzyjnego, jako technologie alternatywne dla termoablacji nowotworów nadnerczy wskazano następujące metody:

- Krioablację,
- Radioterapię stereotaktyczną,

- Leczenie farmakologiczne.

Wcześniejsze postępowanie administracyjne:

Kwestia zasadności zakwalifikowania ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji.

Opinie eksperckie:

Formularz opinii został wysłany do Prezesa NFZ oraz 8 ekspertów, w tym 4 Konsultantów Krajowych z następujących dziedzin medycyny: chorób płuc (prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel), radiologii i diagnostyki obrazowej (prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki), chirurgii klatki piersiowej (prof. dr hab. n. med. Marcin Zieliński), chirurgii onkologicznej (prof. dr hab. n. med. Wojciech Zegarski). Do dnia 09.12.2022 r. otrzymano 4 opinie eksperckie. Eksperci wskazali szereg argumentów za finansowaniem termoablacji guzów nadnerczy, które koncentrowały się na skuteczności oraz bezpieczeństwie wnioskowanego świadczenia. Eksperci wskazali, że dobór technologii medycznej w przypadku postępowania u pacjentów z guzami nadnerczy zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta, a u wybranych pacjentów termoablacja może mieć szansę zastąpić zabieg chirurgiczny, radioterapię, brak aktywnego leczenia lub leczenie systemowe. Jeden z ekspertów wskazał szacowaną liczbę pacjentów kwalifikujących się do termoablacji, która może wynosić: 10 pacjentów w 1. roku, 15 pacjentów w 2. roku, 20 pacjentów w 3. roku, 25 pacjentów w 4. roku i 30 pacjentów w 5. roku. Dodatkowo eksperci określili kryteria kwalifikacji do świadczenia jako zgodne z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej i wskazali jako grupę docelową świadczenia pacjentów z guzami nadnerczy – guzami czynnymi hormonalnie, rakiem nadnercza i przerzutami do nadnercza, u których istnieją przeciwwskazania do operacji.

Wytyczne/rekomendacje kliniczne:

Zidentyfikowano i opisano 2 dokumenty opublikowane w latach 2012–2021 zawierające wytyczne praktyki klinicznej dotyczące przeprowadzenia zabiegu termoablacji u pacjentów z guzem nadnerczy (ESMO 2012, ACTA 2021). Na ich podstawie ustalono, że wskazaniem do wykonania termoablacji guzów nadnerczy są: guzy czynnościowe, przerzuty do nadnerczy oraz brak możliwości przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Najszerzej stosowaną metodą ablacji guzów nadnerczy jest RFA wskazana najczęściej w przypadku guzów litych (łagodnych i złośliwych). MWA ma zastosowanie w leczeniu łagodnych i przerzutowych guzów nadnerczy (ACTA 2021). W przypadku przerzutowego guza chromochłonnego/przywójaku RFA stosuje się głównie w celu łagodzenia bólu (leczenie paliatywne) (ESMO 2012). Zalecaną metodą obrazowania podczas ablacji są TK i MRI, ale ze względu na dostępność i kompatybilność z RFA i MWA preferuje się TK (ACTA 2021). Podkreśla się znaczenie wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów kwalifikującego pacjentów do procedury (ACTA 2021).

Rekomendacje refundacyjne:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano jedną rekomendację refundacyjną dotyczącą zastosowania ablacji prądem o częstotliwości radiowej guzów nadnerczy (USA, Aetna 2022). Nie odnaleziono dokumentu o zasięgu krajowym w ramach programu Medicare lub Medicaid odnoszącego się do rekomendacji refundacyjnych zastosowania termoablacji guzów nadnerczy przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej lub mikrofal. Towarzystwo ubezpieczeniowe Aetna w ramach oferowanych planów ubezpieczonych wskazuje na objęcie refundacją RFA raka kory nadnerczy. Towarzystwo określiło warunki, w jakich RFA może zostać uznana za medycznie konieczną (na podstawie wskazań klinicznych) oraz kody CPT objęte refundacją.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo:

W ramach analizy danych naukowych odnaleziono jeden przegląd systematyczny oraz 3 badania pierwotne. W ramach przeglądu systematycznego Nadeem 2021 obejmującego 15 badań o łącznej liczbie 292 pacjentów z guzami pierwotnymi lub wtórnymi nadnerczy wykazano, że:

- Skumulowany **wskaźnik sukcesu technicznego** z 15 badań wyniósł 99% a wyniki były nieco lepsze u pacjentów pierwotnymi guzami (100%) w porównaniu z podgrupą pacjentów z wtórnymi guzami (97,9%), co może wynikać z faktu, że wielkość guzów pierwotnych była mniejsza.

- Oceniano **przeżycie całkowite** w różnych punktach czasowych w poszczególnych badaniach, które w okresie 1 roku wahało się od 50% do 65,7% pacjentów, którzy przeżyli, a w okresie 5 lat od leczenia 22,9% (Hasegawa 2015).
- **Mediana czasu przeżycia** oceniana w dwóch badaniach wynosiła 14 miesięcy.
- Oceniano **progresję miejscową guza** w różnych punktach czasowych w poszczególnych badaniach co uniemożliwiło dokonanie analizy zbiorczej. Jednakże wyniki na przestrzeni 3 miesięcy do 91 miesięcy mieściły się w zakresie od 15,8% progresji miejscowych guza do 5,1%. Najwyższe wskaźniki progresji miejscowej guza odnotowano w punkcie czasowym po 3 latach i po 5 latach (43,6%).

3 badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniały populację pacjentów z gruczolakami nadnercza produkującymi aldosteron (Liu 2016, Sarwar 2016, Yang 2016). W badaniach analizowano zróżnicowane punkty końcowe, do najistotniejszych z nich należą:

- **Nasilenie bólu po zabiegu wg skali VAS** (1 badanie), było niższe w grupie pacjentów leczonych RFA w porównaniu z pacjentami, którzy przeszli laparoskopową adrenalektomię [MD=2,22; (95%CI: 3,31;1,13)]; jednakże dane z badania charakteryzują się bardzo niską pewnością;
- **Długość hospitalizacji** oceniono w 3 badaniach. W badaniu Liu 2016 w grupie pacjentów leczonych RFA pacjenci istotnie statystycznie krócej byli hospitalizowani niż pacjenci po laparoskopowej adrenalektomii (mediana 2 vs 4 dni, $p<0,001$). Metaanaliza dwóch badań wykazała, że średnia różnica długości hospitalizacji wyniosła -1,92 dni (95%CI: -2,40; -1,45), co oznacza, że pobyt w szpitalu był istotnie statystycznie krótszy w grupie RFA w porównaniu z grupą leczoną laparoskopową adrenalektomią. Jednakże dane naukowe charakteryzują się bardzo niską pewnością
- Prawdopodobieństwo **zaprzestania przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych** po RFA jest istotnie statystycznie o 34% mniejsze niż po laparoskopowej adrenalektomii (metaanaliza dwóch badań); jednakże dane pochodzą z badań obarczonych niepewnością.
- Więcej pacjentów w grupie po laparoskopowej adrenalektomii **doświadczyło zmniejszenia liczby lub dawki przyjmowanych leków** przeciwnadciśnieniowych, jednakże różnica była nieistotna statystycznie. W badaniu Yang 2016 oceniono średnie zmniejszenie liczby przyjmowanych leków, jednakże różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie (2,00 vs 1,50; $p=0,428$). Jednakże dane naukowe charakteryzują się bardzo niską pewnością.
- **Odpowiedź na leczenie** była oceniana w dwóch badaniach, jednakże ze względu na różnice w definicjach nie było możliwe połączenie wyników za pomocą metaanalizy. W badaniu Yang 2016 wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odpowiedzi całkowitej na leczenie ocenianej za pomocą CT. Również w badaniu Sarwar 2016 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odpowiedzi na leczenie.
- Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w **częstości występowania ciężkich powikłań** po zabiegu (metaanaliza 3 badań). Jednakże dane naukowe charakteryzują się bardzo niską pewnością.

Najczęstsze powikłania po termoablacji w analizowanych wskazaniach to odma płucnowa, krwawienia śródoperacyjne lub krwiaki, zakażenia oraz przełom nadciśnieniowy, w żadnym badaniu nie wykazano konieczności powtórnej hospitalizacji pacjentów ani nie wystąpił zgon z powodu powikłań pozabiegowych.

Efektywność kosztowa:

W ramach przeglądu analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano badań dotyczących oceny efektywności kosztowej zastosowania przezkórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy.

Aktualny stan finansowania:

Obecnie przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy nie jest finansowana ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia. Przedmiotowe świadczenia nie znajdują się w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ):

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy NFZ przy założeniu 5-letniego horyzontu czasowego. W analizie porównano scenariusz „istniejący”, który przedstawia szacowane koszty NFZ związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu terapiami alternatywnymi (radioterapią stereotaktyczną lub leczeniem paliatywnym) przy braku finansowania świadczeń z zakresu termoablacji w analizowanym wskazaniu ze scenariuszem „nowym”, który przedstawia szacowane koszty NFZ związane z finansowaniem ze środków publicznych analizowanego świadczenia. Oszacowania kosztów w ramach analizy wpływu na budżet płatnika dokonano przy uwzględnieniu najbardziej prawdopodobnych wartości parametrów wejściowych – analiza podstawowa oraz w ramach analizy wrażliwości (wariant: minimalny i maksymalny). W ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego przyjęto założenia na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych i opinii ekspertów klinicznych, umożliwiające oszacowanie kosztów całkowitych w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym”.

Ze względu na niewielką liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia przezkórna termoablacją przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (10 pacjentów w 1. roku analizy) oraz brakiem możliwości wiarygodnego określenia w analizie wszystkich potencjalnych wariantów leczenia systemowego pacjentów z guzem nadnerczy odstępiono od obliczenia kosztu leczenia systemowego.

Prognozowana liczba pacjentów w analizowanych wskazaniach w ramach scenariusza „istniejącego” oraz „nowego” kwalifikująca się do przezkórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy jest identyczna i wynosi: 10 (1. rok), 15 (2. rok), 20 (3. rok), 25 (4. rok), 30 (5. rok).

Objęcie finansowaniem przedmiotowego świadczenia wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy w ramach wariantu podstawowego. Koszty inkrementalne wariantu podstawowego wynoszą odpowiednio:

- 1. rok: 153 028 zł,
- 2. rok: 229 542 zł,
- 3. rok: 306 056 zł,
- 4. rok: 382 570 zł,
- 5. rok: 459 084 zł.

Wnioski:

- Kliniczne wskazania do ablacji guza dzielą się na ablacje wykonywane w celu wyleczenia (tj. osiągnięcia celu, jakim jest całkowita eradykacja wszystkich znanych komórek nowotworowych w obrębie guza(-ów) i bez innych znanych ognisk nowotworowych w organizmie) lub paliatywne (w celu złagodzenia objawów choroby).
- Analizowane świadczenie odnosi się do termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą obrazowania tj. tomografii komputerowej. Obrazowanie stosowane jest w celu planowania zabiegu, właściwego celowania w trakcie zabiegu, monitorowania, modyfikacji śródzabiegowej i oceny odpowiedzi na leczenie.
- Wskazuje się, że w badaniach klinicznych oceniających stosowanie ablacji guzów należy oceniać następujące kategorie punktów końcowych: wyniki kliniczne istotne dla pacjenta (czy nastąpiła poprawa kliniczna np. kontroli guza, przeżycia pacjentów, jakości życia lub

złagodzenia bólu?), sukces techniczny (czy guz był leczony zgodnie z protokołem i czy został całkowicie pokryty strefą ablacji?), skuteczność techniki (czy guz został skutecznie usunięty?), zachorowalność (czy uniknięto struktur krytycznych i powikłań?).

- Wykazano korzystny profil bezpieczeństwa z niewielkim odsetkiem pacjentów, u których wystąpiły powikłania.
- Analizując wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych procedur medycznych należy wziąć pod uwagę ich specyfikę i ograniczenia w możliwości przeprowadzenia eksperymentalnych badań klinicznych oraz badań na dużych populacjach.
- Na podstawie opinii ekspertów klinicznych, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz analizy danych naukowych pochodzących z przeglądów systematycznych można wnioskować, że populacja docelowa pacjentów kwalifikujących się do metod ablacyjnych w leczeniu guzów nowotworowych (pierwotnych lub wtórnych) powinna być ściśle wyselekcjonowana. Pacjenci, powinni spełniać następujące kryteria kwalifikacji do wnioskowanego świadczenia: pacjenci niekwalifikujący się do resekcji chirurgicznej ze względu na stan zaawansowania lub choroby współtowarzyszące lub pacjent odmawiający leczenia chirurgicznego, zmiany <4 cm, wznowy po resekcji, wystąpienia potrzeby zmniejszenia objawów wywoływanych przez guzy hormonalnie czynne.
- W badaniach porównujących techniki ablacyjne z resekcją chirurgiczną podkreśla się przewagę przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej ze względu na mniejszą inwazyjność, krótszy okres rekonwalescencji (i pobytu w szpitalu) oraz niewielki odsetek powikłań.
- Metoda przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej stanowi dodatkową opcję terapeutyczną dla pacjentów obecnie leczonych paliatywnie lub poddanych leczeniu systemowemu lub radioterapią stereotaktyczną.
- Ekspert kliniczny w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej wskazuje, że stosowanie wnioskowanego świadczenia pozwoli na obniżenie kosztów leczenia powikłań bardziej obciążających metod terapeutycznych. Mniejsze będą również koszty leczenia systemowego i paliatywnego oraz hospitalizacji (poprzez zmniejszanie liczby hospitalizacji i czasu trwania).
- Oszacowana liczba pacjentów na podstawie opinii ekspertów klinicznych kwalifikujących się do świadczenia jest niewielka i w perspektywie 5 lat waha się w granicach od 10 do 30 pacjentów/rocznie.
- Kluczowym elementem realizacji świadczenia jest: dostępność personelu medycznego posiadającego doświadczenie w wykonywaniu tego typu zabiegów pod kontrolą obrazowania oraz dostępność do sprzętu do termoablacji oraz tomografu komputerowego zabiegowego.
- Analizowane świadczenie opieki zdrowotnej wymaga wyceny.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Przedmiot zlecenia

Podstawę podjęcia prac nad raportem stanowi zlecenie Ministra Zdrowia (pismo znak: DLG.742.91.2021.GK z dnia 19.10.2022 r.), którego pełna treść brzmi następująco:

Na podstawie art. 31c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Minister Zdrowia zleca przygotowanie, w terminie do 31.12.2022 r., rekomendacji zakwalifikowania świadczeń:

- Termoablacja guzów płuca przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej,
- Termoablacja guzów nadnerczy przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej,
- Termoablacja guzów kości przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego,
- Przezkórna krioablacja guzów nowotworowych kości pod kontrolą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego,
- Przezkórna krioablacja guzów nowotworowych kości pod kontrolą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego + cementoplastyką,
- Przezkórna krioablacja guzów nowotworowych klatki piersiowej pod kontrolą tomografii komputerowej,

- jako świadczeń gwarantowanych, wraz z określeniem poziomu ich finansowania.

Powyższe zlecenie zostało wydzielone względem interwencji i wskazań na pięć odrębnych opracowań analitycznych.

Przedmiotem niniejszego opracowania analitycznego jest ocena zasadności finansowania świadczenia opieki zdrowotnej:

1. **Przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0)**

jako świadczenia gwarantowanego finansowanego ze środków publicznych.

Celem niniejszego opracowania analitycznego jest analiza dowodów naukowych oraz opinii ekspertów w zakresie oceny zasadności finansowania wnioskowanego świadczenia w zdefiniowanym wskazaniu wraz z przedstawieniem wpływu finansowania świadczenia na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Historia korespondencji i spotkań z MZ

Pismem z dnia 14.11.2022 r. Agencja zwróciła się do Ministerstwa Zdrowia (znak pisma: WS.420.11.2022.MaK) z prośbą o doprecyzowanie treści wnioskowanego świadczenia zdrowotnego przedstawiając nową propozycję jego brzmienia. W dniu 5.12.2022 r. otrzymano z Ministerstwa Zdrowia odpowiedź Prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego, który nie zgłosił uwag do proponowanego brzmienia nazwy świadczenia „Przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0)”. Analogicznie nie zgłosił również uwag do następującej treści świadczeń:

- 1 Przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu pierwotne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9), wtórne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C78.0).

- 2 Przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego we wskazaniu wtórne guzy złośliwe kości (ICD-10: C79.5), kostniak kostninowy (ICD-10: D16.1, D16.2, D16.3, D16.4, D16.5, D16.6, D16.7, D16.8, D16.9), pierwotne guzy złośliwe kości (ICD-10: C40, C41).
- 3 Przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego lub fluoroskopii rentgenowskiej z cementoplastyką we wskazaniu wtórne guzy złośliwe kości (ICD-10: C79.5), kostniak kostninowy (ICD-10: D16.1, D16.2, D16.3, D16.4, D16.5, D16.6, D16.7, D16.8, D16.9), pierwotne guzy złośliwe kości (ICD-10: C40, C41).
- 4 Przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego z cementoplastyką we wskazaniu wtórne guzy złośliwe kości (ICD-10: C79.5).
- 5 Przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego z cementoplastyką we wskazaniu wtórne guzy złośliwe kości (ICD-10: C79.5).

Natomiast Konsultant krajowy sugeruje, aby świadczenie: przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego we wskazaniu wtórne guzy złośliwe kości (ICD-10: C79.5) poszerzyć o guz desmoidalny (agresywną fibromatozę) („Jest to bardzo rzadki guz, ale u części pacjentów metody tradycyjne (chirurgia, radioterapia i leczenie systemowe) zawodzą i krioablacja daje dobre wyniki leczenia”). Jednakże ze względu na zaawansowane prace nad obecnymi zleconymi przez Ministra wskazaniem, poszerzenie o kolejne jednostki chorobowe wymagałoby przygotowania odrębnego raportu, ponadto w zakresie klasyfikacji ICD-10 nie jest możliwe wyodrębnienie z kodu D48.1 tego rzadkiego nowotworu.

W odniesieniu do świadczenia: przezkórna krioablacja pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu złośliwe guzy nowotworowe klatki piersiowej (ICD-10: C34, C38, C78.0, C78.1, C78.2) Konsultant krajowy wskazał, że kod ICD-10: C38 obejmuje też rozpoznanie „C38.0 Serce”. Zabiegi krioablacji nowotworów wykonuje się w zakresie śródpiersia i opłucnej (C38.1, C38.2, C38.3, C38.4, C38.8) ale w sercu raczej nie stosuje się tej metody.

Historia korespondencji oraz spotkań z interesariuszami

Data	Przedmiot korespondencji
Spotkania i korespondencja z interesariuszami	
22.11.2022 – 06.12.2022	Agencja wystosowała pismo (znak: WS.420.11.2022.ESK) wraz z formularzem opinii do 4 następujących Konsultantów Krajowych: Prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego, Konsultanta Krajowego ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, Prof. dr hab. n. med. Haliny Batury-Gabryel, Konsultanta Krajowego ds. Chorób płuc, Prof. dr hab. n. med. Marcina Zielińskiego, Konsultanta Krajowego ds. Chirurgii klatki piersiowej, Prof. dr hab. n. med. Wojciecha Zegarskiego, Konsultanta Krajowego ds. Chirurgii onkologicznej oraz 4 ekspertów niebędących konsultantami: [REDACTED]. Pismo dotyczyło prośby o przygotowanie opinii w sprawie zakwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej w ramach zlecenia dot. termoablacji i krioablacji w różnych nowotworach. Do dnia 06.12.2022 otrzymano 4 odpowiedzi od następujących ekspertów: Prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego, Konsultanta Krajowego ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, [REDACTED].
30.11.2022	W godz. 10:00-11:30 odbyło się spotkanie analityków Agencji z ekspertem [REDACTED]. Podczas spotkania poruszono szereg aspektów związanych z założeniami dotyczącymi analizy wpływu na budżet płatnika dla przedmiotowych wskazań ze szczególnym uwzględnieniem następujących kwestii: wielkość populacji pacjentów kwalifikujących do ww. świadczeń, odsetek pacjentów, u których konieczna będzie ponowna termoablacja oraz określenie komparatorów.
05.12.2022	Agencja otrzymała przekazaną przez MZ dodatkową odpowiedź Prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego, Konsultanta Krajowego ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, który zaopiniował treść brzmienia świadczeń opieki zdrowotnej, zaproponowane przez AOTMiT. Szczegółowe uwagi przedstawiono wyżej w rozdziale.
09.12.2022	Przesłano pismo wraz z oszacowaniem kosztów w ramach analizy wpływu na budżet wnioskowanych świadczeń do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o opinię.

4. Analiza problemu decyzyjnego

4.1. Problem zdrowotny

ICD 10: C74 Nowotwór złośliwy nadnerczy

ICD 10: C74.0 Kora nadnerczy

ICD 10: C74.1 Rdzeń nadnerczy (Guz chromochłonny nadnerczy (*phaeochromocytoma*) złośliwy)

ICD 10: C74.9 Nadnercze, umiejscowienie nieokreślone

ICD10: C79.7 Wtórny nowotwór złośliwy nadnerczy

ICD 10: D35.0 Nadnercze (nowotwór niezłośliwy, Gruczolak kory nadnerczy, Guz chromochłonny nadnerczy)

Definicja problemu zdrowotnego

Nadnercza to narząd dokrewny, który pełni dwie funkcje fizjologiczne. Zewnętrzna kora nadnerczy wytwarza hormony steroidowe, w tym glukokortykoidy, takie jak kortyzol i mineralokortykoidy (aldosteron i dehydroepiandrosteron androgenowy). Glikokortykosteroidy odgrywają rolę w metabolizmie węglowodanów, białek i tłuszczów. Mineralokortykoidy są niezbędne dla sodu (Na) i potasu (K) równowaga i utrzymanie homeostazy płynów. Glikokortykosteroidy i mineralokortykosteroidy są kluczowe dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Wewnętrzny rdzeń nadnerczy wytwarza natomiast katecholaminy (dopaminę, adrenalinę i norepinefrynę)¹.

Wyróżnia się następujące typy guzów nadnerczy:

- gruczolaki (guzy łagodne lub nienowotworowe) – nie rozprzestrzeniają się poza nadnercza,
- guz chromochłonny nadnerczy (ang. *pheochromocytoma*) - łagodny lub złośliwy. Większość guzów chromochłonnych jest łagodna i nie rozprzestrzenia się na inne części ciała.
- rak kory nadnerczy (ang. *adrenocortical carcinoma, ACC*) jest rzadkim nowotworem złośliwym o zgłaszanej częstości występowania 0,7–2/1 000 000 przypadków rocznie. ACC rozwija się zwykle w zewnętrznej warstwie nadnerczy, które znajdują się obok nerek².

Etiologia i patogeneza

Zmiany w ludzkim DNA mogą powodować tworzenie się nowotworowych komórek nadnerczy. Niektóre z mutacji DNA, mogą powodować pojawianie się guzów nadnerczy, zwłaszcza u osób z zespołami genetycznymi³. Rak kory nadnerczy może pojawiać się sporadycznie lub być częścią zespołu nowotworowego. Większość guzów kory nadnerczy (zarówno łagodnych, jak i złośliwych) to zmiany monoklonalne, co wskazuje, że zmiany genetyczne w określonych genomach mogą odgrywać rolę w powstawaniu nowotworów nadnerczy. Cechami charakterystycznymi raka kory nadnerczy są duże rozmiary z nieregularnymi brzegami, naciekanie otaczających struktur oraz obecność przerzutów. Powierzchnia guza ma kolor od brązowego, pomarańczowego i żółtego, w zależności od zawartości lipidów w ich komórkach. Martwica tkanek jest prawie zawsze obecna. W przypadku wszystkich guzów nadnerczy, obecność miejscowego lub odległego rozprzestrzenienia określa ich złośliwość⁴.

¹ Torti JF, Correa R. Rak nadnerczy. (2022). StatPearls [Internet]. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546580/>. Dostęp: 3.11.2022.

² Cancer Research UK. Pozyskano: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/adrenal-gland-cancer/adrenal-cortical-cancer>. Dostęp: 3.11.2022.

³ American Cancer Society. Pozyskano: <https://www.cancer.org/cancer/adrenal-cancer/causes-risks-prevention/what-causes.html>. Dostęp: 4.11.2022.

⁴ Torti JF, Correa R. Rak nadnerczy. (2022). StatPearls [Internet]. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546580/>. Dostęp: 4.11.2022.

Rozpoznawanie

W przypadku podejrzenia nowotworu nadnerczy przeprowadzany jest wywiad lekarski oraz badanie fizykalne. Ponadto, celem potwierdzenia obecności guza wykonuje się:

- **Badania krwi i moczu** – weryfikacja pod względem produkcji hormonów płciowych lub sterydów, tj. poziom potasu, kortyzolu lub estrogenu.
- **TK** – Badanie umożliwia potwierdzenie lokalizacji guza, ewentualnych przerzutów oraz podjęcie decyzji o możliwości zastosowania interwencji chirurgicznej.
- **Rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI)** – Badanie MRI umożliwia odróżnienie raka nadnerczy od guzów łagodnych. U osób z podejrzeniem guza nadnerczy można wykonać MRI mózgu w celu zbadania przysadki mózgowej, ponieważ guzy przysadki mózgowej mogą powodować objawy podobne do guza nadnerczy.
- **PET-CT** – Zastosowanie PET może być pomocne w określeniu stopnia złośliwości guza i potencjalnych przerzutów.
- **Laparoskopia** – Stosowana do wykrywania odległych przerzutów, a także powiększonych węzłów chłonnych. Połączona z USG umożliwia uzyskanie lepszego obrazu potencjalnego nowotworu. Laparoskopie wykonuje się celem określenia możliwości całkowitej resekcji nowotworu.
- **Biopsja** – Wykonywana u pacjenta z rakiem nadnerczy, w przypadku, gdy guzy znajdują się poza nadnerczami oraz w przypadku konieczności stwierdzenia czy guzy te pochodzą z raka nadnerczy, czy są spowodowane przez inny nowotwór lub chorobę⁵.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obecność guza nadnerczy może powodować różne objawy. U ok. 50% chorych z rakiem nadnerczy objawy powodują hormony wytwarzane przez guz. U drugiej połowy chorych objawy są spowodowane przez wzrost guza.

- Objawy spowodowane produkcją androgenów lub estrogenów – u dzieci najczęściej powodowane przez androgeny (hormony typu męskiego), które wydziela guz co może się objawiać m.in. nadmiernym wzrostem włosów na twarzy i ciele. Jeśli guz wydziela estrogeny (hormony żeńskie) może to spowodować rozwój piersi i rozpoczęcie miesiączki. Guzy produkujące estrogeny mogą również powiększać piersi u chłopców. Objawy wysokiego poziomu hormonów płciowych są mniej zauważalne u dorosłych, ponieważ przeszli już okres dojrzewania. Kobiety z guzami produkującymi estrogeny oraz mężczyźni z guzami produkującymi androgeny zwykle nie mają żadnych objawów związanych z hormonami, dopóki guz nie będzie wystarczająco duży, aby uciskać pobliskie narządy. Objawy są łatwiejsze do zauważenia, jeśli guz wytwarza hormon zwykle występujący u płci przeciwnej. Mężczyźni z guzami, które wytwarzają estrogen, mogą zauważyć, że ich piersi stają się powiększone i tkliwe. Mogą również mieć problemy seksualne, takie jak zaburzenia erekcji i utrata popędu płciowego. Kobiety z nowotworami wytwarzającymi androgeny (męskie hormony) mogą zauważyć nadmierny wzrost włosów na twarzy i ciele, cofającą się linię włosów, nieregularne miesiączki i pogłębienie głosu.
- Objawy spowodowane produkcją kortyzolu – nadmierny poziom kortyzolu powoduje zespół Cushinga. Zespół Cushinga natomiast może być spowodowany rakiem nadnerczy lub gruczolakami nadnerczy, który wytwarza wysoki poziom kortyzolu i/lub pokrewnych hormonów, ale może mieć również inne przyczyny.
- Objawy spowodowane produkcją aldosteronu – wysokie ciśnienie krwi, osłabienie, skurcze mięśni, niski poziom potasu we krwi.

⁵ American Cancer Society. Pozyskano z: <https://www.cancer.org/cancer/adrenal-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>. Dostęp: 4.11.2022.

- Objawy spowodowane dużym rakiem nadnerczy uciskającym pobliskie narządy - rozrost raka nadnerczy powoduje nacisk na pobliskie narządy i tkanki co może prowadzić do występowania bólu w pobliżu guza lub uczucia sytości w jamie brzusznej⁶.

Rak nadnerczy może być spowodowany przez wiele czynników. Do najczęstszych należą:

- Zespół Li-Fraumeni – rzadkie schorzenie, którego przyczyną jest najczęściej defekt genu TP53. Osoby z tym zespołem mają wysokie ryzyko wystąpienia kilku rodzajów nowotworów, w tym raka piersi, kości, mózgu i kory nadnerczy.
- Zespół Beckwitha-Wiedemanna – charakteryzuje się nadmiernym wzrostem, przerostem organów oraz innymi objawami.
- Mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza (ang. *multiple endocrine neoplasia*, MEN1) – zespół ten jest spowodowany defektami w genie zwanym MEN1. Pacjenci z MEN1 mają bardzo wysokie ryzyko rozwoju guzów 3 gruczołów: przysadki, przytarczyc i trzustki. U ok. 1/3 osób z tym schorzeniem rozwijają również gruczolaki nadnerczy (guzy łagodne) lub powiększone nadnercza. Zwykle nie powodują one żadnych objawów.
- Rodzinna polipowatość gruczolakowata (ang. *familial adenomatous polyposis*, FAP) – schorzenie spowodowane defektami w genie APC, powodujące rozwój polipów w jelicie grubym, które najczęściej prowadzą do powstania raka okrężnicy. FAP zwiększa również ryzyko wystąpienia innych nowotworów m.in. raka nadnerczy. Mimo to większość guzów nadnerczy u pacjentów z FAP to łagodne gruczolaki.
- Zespół Lyncha lub dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego (ang. *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*, HNPCC) – dziedziczne zaburzenie genetyczne, które zwiększa ryzyko raka jelita grubego, żołądka i niektórych innych nowotworów (w tym raka kory nadnerczy). W większości przypadków zaburzenie to jest spowodowane defektem genu MLH1 lub MSH2⁷.

Wykrycie choroby na wczesnym etapie umożliwia całkowite wyleczenie, ale tylko u ok. 30% pacjentów. Oznacza to, że u 70% chorych rak nadnerczy rozprzestrzenił się już na inne części ciała (jamę brzuszną, płuca, wątrobę i kości), zanim został wykryty, co znacznie zmniejsza szanse na całkowite wyleczenie. Mediana przeżycia w przypadku obecności przerzutów (stadium IV) w momencie rozpoznania wynosi <1 rok. Spośród tych, którzy przeszli leczenie, 5-letnie przeżycie całkowite występuje u ok. 30–60%⁸.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Wg National Institute of Health Office of Rare Diseases Research w USA zidentyfikowano mniej niż 200 000 przypadków raka kory nadnerczy rocznie. Zachorowalność wynosi 0,5–2/1 000 000 przypadków na całym świecie. Rak kory nadnerczy zwykle występuje u dorosłych w czwartej i piątej dekadzie życia. Częściej dotyka kobiety niż mężczyzn⁹.

Aktualne postępowanie medyczne

Zalecanym leczeniem guzów nadnerczy jest resekcja. U pacjentów, którzy nie mogą być operowani wykorzystuje się inne techniki leczenia miejscowego, np. radioterapię stereotaktyczną. U chorych z hiperaldosteronizmem można ponadto zastosować leczenie antagonistami aldosteronu, np. spironolaktonem. Wykazano, że adrenaektomia w większym stopniu zmniejsza śmiertelność

⁶ American Cancer Society. Pozyskano: <https://www.cancer.org/cancer/adrenal-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>. Dostęp: 4.11.2022.

⁷ American Cancer Society. Pozyskano z: <https://www.cancer.org/cancer/adrenal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>. Dostęp: 3.11.2022.

⁸ Torti JF, Correa R. Rak nadnerczy. (2022). StatPearls [Internet]. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546580/>. Dostęp: 4.11.2022.

⁹ Torti JF, Correa R. Rak nadnerczy. (2022). StatPearls [Internet]. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546580/>. Dostęp: 4.11.2022.

w porównaniu z farmakoterapią. Obecnie, refundowanymi świadczeniami szpitalnym w leczeniu guzów nadnerczy są adrenalectomia i radioterapia stereotaktyczna¹⁰.

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci z guzem nadnerczy. Warunkiem zastosowania ablacji jest obecność pojedynczego guza w nadnerczu lub choroba oligometastatyczna. Kryteria włączenia lub wykluczenia pacjenta zaproponowane przez Konsultanta Krajowego ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej są następujące:

- kryteria włączenia:
 - przeciwwskazania do operacji (obciążenia, guzy nieresekcyjne),
 - brak zgody pacjenta na operację,
 - wznowy po wcześniejszej resekcji,
 - potrzeba redukcji objawów wywoływanych przez guzy hormonalnie czynne,
 - zmiany <4cm, których chirurgiczne usunięcie jest niemożliwe.
- kryteria wykluczenia:
 - brak możliwości bezpiecznego nakłucia nadnercza,
 - zaburzenia krzepnięcia niemożliwe do skorygowania (INR>1,5 i PLT < 50 tys.),
 - brak możliwości znieczulenia ogólnego lub sedacji¹¹.

4.2. Interwencja

Ablacja termiczna wykorzystuje ekstremalne temperatury do uszkodzenia tkanek i jest stosowana w leczeniu kilku nowotworów złośliwych (wątroby, nerek i płuc). Powszechnie stosowane techniki ablacji termicznej to ablacja o częstotliwości radiowej (ang. *radiofrequency ablation*, RFA), ablacja mikrofalowa (ang. *microwave ablation*, MWA) i krioablacja. RFA wykorzystuje energię cieplną, która jest wytwarzana przez prądy przemiennie o wysokiej częstotliwości, aby spowodować uszkodzenie tkanki i martwicę koagulacyjną. Uszkodzenie tkanki zależy od przewodnictwa elektrycznego tkanki. MWA wykorzystuje ciepło generowane przez fale elektromagnetyczne o częstotliwości 900–2 500 MHz, aby spowodować śmierć komórki. Energia elektromagnetyczna jest mniej zależna od charakterystyki tkanki niż RFA tym samym może prowadzić do dokładniejszych i większych stref ablacji. W obecnej praktyce klinicznej metody ablacyjne są dostarczane przezskórnie bezpośrednio do guza. Powikłania po zastosowaniu technik ablacji termicznej dotyczą drogi zastosowania oraz konsekwencji ablacji tkanek. Krwotoki związane z zastosowaniem ablacji występują rzadko¹². Ablację częstotliwością radiową (RFA) można rozważyć u osób z małymi guzami, zwłaszcza jeśli nie jest możliwe zastosowanie interwencji chirurgicznej¹³.

Termoablacja nowotworów umożliwi pacjentom skorzystanie z małoinwazyjnej terapii leczenia u których występują przeciwwskazania do zastosowania innych technik, a także przyczyni się do zwiększenia przeżycia całkowitego. Pojawi się możliwość leczenia wznowy po operacji lub radioterapii bez pogorszenia funkcji narządów. Ze względu na krótszy okres rekonwalescencji pacjenci szybciej będą wracać do sprawności. Ponadto zastosowanie termoablacji umożliwi leczenie pacjentów z kilkoma guzkami, co często nie jest obecnie możliwe. Refundacja świadczenia pozwoli na szerszy wybór opcji

¹⁰ Walecki J. Konsultant Krajowy ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej. Karta świadczenia zdrowotnego dot. termoablacji guzów nadnerczy przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej.

¹¹ Walecki J. Konsultant Krajowy ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej. Karta świadczenia zdrowotnego dot. termoablacji guzów nadnerczy przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej.

¹² Rangamuwa, K., Leong, T., Weeden, C., Asselin-Labat, M. L., Bozinovski, S., Christie, M., John, T., Antippa, P., Irving, L., & Steinfert, D. (2021). Thermal ablation in non-small cell lung cancer: a review of treatment modalities and the evidence for combination with immune checkpoint inhibitors. *Translational lung cancer research*, 10(6), 2842–2857. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-1075>. Dostęp: 28.10.2022.

¹³ American Cancer Society. Pozyskano: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/treating-non-small-cell/radiofrequency-ablation.html>. Dostęp: 3.11.2022.

terapeutycznych, co przyczyni się do optymalnego wyboru ścieżki terapeutycznej oraz zmniejszenie liczby i czasu hospitalizacji. Ponadto będzie mieć istotny wpływ na ograniczenie kosztów leczenia systemowego i paliatywnego ze względu na wysoką skuteczność i małe ryzyko powikłań¹⁴.

4.3. Komparatory

Na podstawie analizy wytycznych i stanowisk towarzystw naukowych, a także w ramach analizy problemu decyzyjnego, jako technologię alternatywną dla termoablacji nowotworów nadnerczy wskazano następujące technologie opisane w podrozdziałach poniżej.

4.3.1. Krioablacja

Zabieg krioablacji polega na niszczeniu tkanki guza za pomocą niskiej temperatury. Wykorzystując nawigację za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego do wnętrza guza wprowadza się kriosondy (tj. igły ablacyjne, mające postać metalowych prętów). Liczba użytych kriosond zależy od wielkości oraz morfologii zmiany poddawanej ablacji – zazwyczaj podczas zabiegu wykorzystuje się kilka igieł ablacyjnych. Najczęściej są one umieszczane w obrębie guza w odległości 1–2 cm od siebie. Niską temperaturę uzyskuje się dzięki przepuszczaniu przez igłę ciekłego gazu o niskiej temperaturze wrzenia (argonu). Ocenia się, że temperatura poniżej -20°C pozwala na całkowite zniszczenie nieprawidłowej tkanki, przy czym w celu zapewnienia całkowitej destrukcji guza stosuje się nawet niższe temperatury (poniżej -40°C).

Istotą krioablacji jest zamrożenie komórek nowotworu prowadzące do powstania w nich kryształów lodu, zniszczenia struktur wewnątrzkomórkowych i rozpadu komórek wskutek pęknięcia błony komórkowej związanego z rozszerzalnością cieplną zawartości komórki. Krioablację guzów kości można wykonywać pod kontrolą TK lub MR, ale nie pod kontrolą USG. USG może być pomocne przy umieszczaniu igieł wewnątrz guza, ale nie powinno być metodą monitorowania kuli lodowej. Zarówno TK jak i MR mogą być skuteczne w monitorowaniu zabiegów krioablacji.

Zabieg krioablacji wykonywany jest w pracowni TK lub MR, w znieczuleniu ogólnym. W wyjątkowych sytuacjach (przeciwwskazania do znieczulenia ogólnego) może być on wykonany w sedacji. Kwalifikacja do zabiegu odbywa się na podstawie wcześniej wykonanych badań TK i MR.

Zabieg krioablacji wykonuje się w kilku etapach:

1. Planowanie (obejmujące badanie „przeładowe” TK/MR w przypadku guzów kości lub TK dla guzów w obrębie klatki piersiowej oraz wybór optymalnego miejsca wkłucia).
2. Wprowadzenie igieł ablacyjnych do guza pod kontrolą TK/MR (po każdym przemieszczeniu igły wykonuje się krótkie, kontrolne, badania TK/MR obejmujące igłę i guz - podczas zabiegu wykonuje się zwykle około 20–30 takich badań) i wykonanie krioablacji.
3. Kontrolne badanie TK/MR po usunięciu igieł (ocena doszczętności zabiegu i obecności ewentualnych powikłań).
4. Odległa kontrola miejscowej skuteczności ablacji (TK w co najmniej dwóch fazach (bez kontrastu i z kontrastem) po 6 tygodniach od zabiegu, a następnie co 3 miesiące przez pierwszy rok i co 6 miesięcy w roku kolejnym).

4.3.2. Radioterapia stereotaktyczna

Radioterapia stereotaktyczna (ang. *stereotactic body radiotherapy*, SBRT) jako forma nieinwazyjnej terapii, jest coraz częściej stosowana w leczeniu nowotworów nadnerczy u pacjentów, u których nie jest możliwe wdrożenie leczenia chirurgicznego ze względu na choroby współistniejące, wielkość guza,

¹⁴ Walecki J. Konsultant Krajowy ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej. Karty świadczenia opieki zdrowotnej.

obciążenie chorobą przerzutową lub preferowanie metod nieinwazyjnych¹⁵. Polega na zastosowaniu dużej liczby wąskich wiązek promieniowania, często nie współpłaszczyznowych, przecinających się w zaplanowanym obszarze. Dzięki temu w obrębie zmian nowotworowych możliwe jest uzyskanie wysokiej dawki promieniowania z jej równocześnie bardzo niskim poziomem w otaczających zdrowych tkankach¹⁶. W porównaniu do standardowej radioterapii, SBRT charakteryzuje się zmniejszoną liczbą frakcji o znacznie większych dawkach promieniowania (zazwyczaj jedna lub kilka frakcji)¹⁷.

Ze względu na potencjalne uszkodzenia zdrowych tkanek wskutek podania wysokich dawek napromieniania w trakcie SBRT, leczenie tą formą radioterapii znajduje zastosowanie przede wszystkim w odniesieniu do guzów zlokalizowanych w węzłach chłonnych, narządach miękkich i kościach. Z tego względu większość doniesień na temat przydatności SBRT dotyczy leczenia zmian nowotworowych w płucach, wątrobie, nadnerczach, kościach, nerkach i węzłach chłonnych jamy brzusznej i miednicy¹⁸.

4.3.3. Leczenie farmakologiczne

U chorych, u których całkowita resekcja nie jest możliwe zastosowanie znajduje terapia mitotanem. Mitotan jest jedynym lekiem adrenolitycznym stosowanym w leczeniu raka kory nadnerczy. Ma działanie cytotoksyczne i przeciwwydzielnicze poprzez hamowanie syntezy steroidów kory nadnerczy powodując śmierć komórek nowotworowych. Jednak do osiągnięcia terapeutycznego stężenia w osoczu zwykle konieczne są duże dawki mitotanu, co może powodować szereg działań niepożądanych. Wykazano, że terapia mitotanem (z radioterapią lub bez niej) zmniejsza częstość nawrotów i śmiertelność po resekcji guza wśród pacjentów bez przerzutów odległych¹⁹.

4.4. Punkty końcowe istotne dla problemu decyzyjnego

Wśród istotnych klinicznie punktów końcowych, wskazuje się trzy główne kategorie³:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*),
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*),
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*, HRQoL).

W kontekście ocenianej interwencji tj. krioablacji zidentyfikowano dodatkowo następujące punkty końcowe odnoszące się do przeprowadzanej procedury, które mogą być oceniane w badaniach²⁰:

- sukces techniczny²¹,

¹⁵ Reshko LB., Gaskins J.T., Silverman C.L., Dunlap N.E. (2021). Stereotactic body radiation therapy (SBRT) of adrenal gland metastases in oligometastatic and oligoprogressive disease. *Pract Oncol Radiother* 2021;26(3):325-340. DOI: 10.5603/RPOR.a2021.0055.

¹⁶ Reinfuss, M., Byrski, E., Walasek, T., & Blecharz, P. (2011). Postęp w technikach radioterapii i jego implikacje kliniczne. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 61(3), 211-223.

¹⁷ Skrzypczyńska, I., Maciejczyk, A. (2021). Radioterapia stereotaktyczna w leczeniu nowotworów płuca. *Nojszewska, E. (Red.), Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze*, ISBN: 978-83-953359-1-4, s. 48-56.

¹⁸ Videtic G. M. (2014). The role of stereotactic radiotherapy in the treatment of oligometastases. *Current oncology reports*, 16(7), 391. <https://doi.org/10.1007/s11912-014-0391-3>

¹⁹ Corso, C. R., Acco, A., Bach, C., Bonatto, S. J. R., de Figueiredo, B. C., & de Souza, L. M. (2021). Pharmacological profile and effects of mitotane in adrenocortical carcinoma. *British journal of clinical pharmacology*, 87(7), 2698–2710. <https://doi.org/10.1111/bcp.14721>. Pozyskano z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33382119/>. Dostęp: 23.11.2022.

²⁰ Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update. *Radiology*. 2014;273(1):241-260. doi:10.1148/radiol.14132958

²¹ Termin ten odnosi się do tego, czy guz był leczony zgodnie z protokołem i czy został całkowicie pokryty strefą ablacji. Pokrycie guza można ocenić w trakcie lub bezpośrednio po zabiegu za pomocą badania obrazowego.

- skuteczność techniki²².

W trakcie analizy klinicznej i włączonych badań do przeglądu zidentyfikowano następujące punkty końcowe oceniane przez autorów:

- przeżycie całkowite,
- mediana czasu przeżycia,
- nasilenie bólu 1 dzień po zabiegu wg skali VAS,
- wskaźnik sukcesu technicznego – odnosi się do tego, czy guz był leczony zgodnie z protokołem i czy został całkowicie pokryty strefą ablacji, jak określono w czasie zabiegu,
- wskaźnik skuteczności techniki pierwotnej – odsetek skutecznie usuniętych guzów w obrazowaniu wzmocnionym kontrastem,
- wskaźnik skuteczności techniki wtórnej – odsetek guzów, które przeszły pomyślnie powtórna ablację po rozpoznaniu miejscowej progresji guza,
- średni okres bez nawrotu nowotworu,
- mediana czasu do progresji nowotworu,
- miejscowa progresja guza – pojawienie się ogniska guza na skraju strefy ablacji, po udokumentowaniu przynajmniej jednego badania kontrolnego z kontrastem z zastosowaniem kryteriów badań obrazowych,
- długość pobytu w szpitalu,
- rozwiązanie problemu nadciśnienia tętniczego,
- zaprzestanie lub zmniejszenie liczby lub dawki przyjmowanych leków przeciwnadciśnieniowych,
- przyjmowanie takiej samej liczby lub dawki leków przeciwnadciśnieniowych,
- zmiana ciśnienia skurczowego przed i po leczeniu,
- rozwiązanie problemu pierwotnego aldosteronizmu,
- zmiana stężenia aldosteronu w surowicy w porównaniu do stanu przed zabiegiem
- czas powrotu do codziennej/normalnej aktywności,
- nawrót nadciśnienia tętniczego po 1 roku,
- odpowiedź na leczenie,
- czas powrotu do pracy,
- długość zabiegu,
- powikłania.

4.5. Wcześniejsze oceny Agencji związane merytorycznie z przedmiotowym zleceniem

Kwestia zasadności zakwalifikowania ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji.

²² Skuteczność techniki powinna odnosić się do prospektywnie określonego punktu czasowego (np. bezpośrednio po ostatniej sesji ablacji określonej w protokole lub 1 tydzień po zabiegu lub 1 miesiąc po zabiegu), w którym nastąpi „całkowita ablacja” makroskopowego guza potwierdzona w badaniach obrazowych.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów klinicznych przedstawione w niniejszym rozdziale zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami dotyczącymi wykonywania oceny technologii medycznych przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia. Analitycy Agencji w dniu 22 listopada 2022 roku przekazali formularz opinii do 8 ekspertów, w tym 4 Konsultantów Krajowych z następujących dziedzin medycyny: chorób płuc (prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel), radiologii i diagnostyki obrazowej (prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki), chirurgii klatki piersiowej (prof. dr hab. n. med. Marcin Zieliński), chirurgii onkologicznej (prof. dr hab. n. med. Wojciech Zegarski). Ponadto o opinię w sprawie niniejszego świadczenia poproszono: [REDACTED]

[REDACTED] oraz Prezesa NFZ.

Ocena dotyczyła zasadności zakwalifikowania świadczenia: przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0), jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Otrzymano łącznie 4 opinie eksperckie od:

- [REDACTED],
- Prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej,
- [REDACTED],
- [REDACTED].

Tabela 1. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia medyczna w przedmiotowym wskazaniu powinna być finansowana ze środków publicznych

Ekspert kliniczny	Wnioskowana technologia medyczna	Argumenty za finansowaniem	Opinia własna
[REDACTED]	Przezkórna termoablacja przy u¿yciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0).	<p>Pacjenci, u których operacja guza nadnercza jest przeciwwskazana (np. ze względu na zrosty po poprzednich zabiegach, wiek lub obciążenia) mogą być leczeni za pomocą termoablacji. Zgodnie z wytycznymi European Society of Endocrinology w przypadku pacjentów z wznową raka nadnercza i minimum rocznym przewidywanym czasem bez progresji zaleca się całkowitą resekcję lub termoablację.</p> <p>Przy termoablacji jest wielokrotnie mniejsza utrata krwi, krótszy pobyt w szpitalu, krótsza rekonwalescencja i mniejsze odsetki powikłań.</p> <p>W leczeniu pacjentów z gruczolakami produkującymi aldosteron skuteczność ablacji jest zbliżona do operacji.</p> <p>Śmiertelność po ablacji nadnerczy w dostępnej literaturze wynosi 0%, natomiast szacowana śmiertelność adrenalektomii wynosi 1,5%.</p>	Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych ze względu na jej skuteczność, zwłaszcza u pacjentów, u których inne metody są mniej skuteczne lub nie są możliwe do zastosowania. Jest to zabieg bardzo bezpieczny, wymagający krótkiego pobytu w szpitalu, z odsetkami powikłań mniejszymi niż inne technologie. Kompleksowe leczenie nowotworów wymaga dostępności technologii, które są udowodnione naukowo i zalecane przez międzynarodowe wytyczne onkologiczne.
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki		Możliwość leczenia pacjentów, u których resekcja byłaby zbyt ryzykowna.	Omawiane świadczenia powinny być finansowane ze środków publicznych w wymienionych piśmie wskazaniach. Patrz argumenty za finansowaniem zamieszczone w niniejszej tabeli.
[REDACTED]		Ekspert wskazał wysoką skuteczność zabiegu przy niskim odsetku powikłań.	Zabiegi termoablacji w wyżej wymienionych wskazaniach wykonywane są w większości krajów europejskich i innych krajach wysoko rozwiniętych. Wynika to z wysokiej skuteczności, bardzo dobrego profilu bezpieczeństwa i efektywności kosztowej termoablacji. Kompleksowa opieka onkologiczna wymaga stosowania różnych narzędzi dobieranych indywidualnie do danego pacjenta. Bez dostępu do wyżej wymienionych zabiegów polscy pacjenci onkologiczni nie mają zapewnionego leczenia zgodne z aktualnymi standardami.
[REDACTED]		Metoda odpowiednia dla pacjentów, którzy nie mogą być poddani operacji. Dla części pacjentów jest to jedyna skuteczna metoda leczenia.	Kompleksowe podejście do leczenia nowotworów wymaga dostępu do wszystkich najważniejszych metod leczenia. Radiologia interwencyjna jest uznawana obecnie jako jeden z czterech filarów opieki onkologicznej co wynika z setek publikacji i obecności tych zabiegów w międzynarodowych wytycznych onkologicznych. Polscy pacjenci obecnie nie mają dostępu do takich małoinwazyjnych zabiegów i powinniśmy jak najszybciej zmienić ten stan rzeczy. Zwłaszcza w starzejącym się społeczeństwie metody leczenia, które mogą być stosowane u pacjentów obciążonych są niezmiernie

Ekspert kliniczny	Wnioskowana technologia medyczna	Argumenty za finansowaniem	Opinia własna
			istotne. Zostało to już dawno docenione w innych krajach wysoko rozwiniętych. Polska ma okazję teraz zacząć nadrabiać te zaległości i poprawić jakość leczenia pacjentów nowotworowych poprzez udostępnienie im termoablacji i krioablacji we wnioskowanych wskazaniach.

Tabela 2. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – oszacowanie liczby pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanej technologii medycznej w 1., 2. i 3. roku od wprowadzenia do koszyka świadczeń gwarantowanych w zakresie leczenia szpitalnego oraz liczby pacjentów w kolejnych latach będącą wartością docelową po ustabilizowaniu się liczby pacjentów w populacji w Polsce

Ekspert kliniczny	Wnioskowana technologia medyczna	Szacowana liczba pacjentów			
		1. rok	2. rok	3. rok	4. i każdy kolejny
[REDAKTOWANE]	Przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0).	10	15	20	25 w 4. roku i 30 w 5. roku
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki		Nie wskazano.			
[REDAKTOWANE]		Nie wskazano.			
[REDAKTOWANE]		Nie wskazano.			

Tabela 3. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – oszacowanie rocznej liczby świadczeń zdrowotnych w przeliczeniu na jednego pacjenta w Polsce w przedmiotowym wskazaniu

Ekspert kliniczny	Wnioskowana technologia medyczna	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	Przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0).	1 świadczenie na pacjenta/rok.
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki		Nie wskazano.
[REDAKTOWANE]		Nie wskazano.
[REDAKTOWANE]		Nie wskazano.

Tabela 4. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – szacowana wartość 1 świadczenia u 1 pacjenta w przypadku wprowadzenia do koszyka świadczeń gwarantowanych w Polsce w przedmiotowym wskazaniu

Ekspert kliniczny	Wnioskowana technologia medyczna	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	Przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0).	Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej: 18 217 zł.
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki		Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej: 18 217 zł.
[REDAKTOWANE]		Nie wskazano.
[REDAKTOWANE]		Nie wskazano.

Tabela 5. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – technologie obecnie stosowane w Polsce w przedmiotowym wskazaniu

Ekspert kliniczny	Wnioskowana technologia medyczna	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	Przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0).	Operacja chirurgiczna, radioterapia, leczenie systemowe
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki		Guzy nieoperacyjne - leczenie systemowe, rzadziej radioterapia, brak aktywnego leczenia
[REDAKTOWANE]		Ekspert wskazał resekcję.
[REDAKTOWANE]		Zwykle brak aktywnego leczenia u pacjentów nieoperacyjnych.

Tabela 6. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – technologie, które w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię medyczną

Ekspert kliniczny	Wnioskowana technologia medyczna	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	Przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0).	Operacja chirurgiczna, leczenie systemowe, radioterapia.
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki		Nie wskazano.
[REDAKTOWANE]		Ekspert wskazał resekcję.
[REDAKTOWANE]		U pacjentów nieoperacyjnych: brak aktywnego leczenia, leczenie systemowe, radioterapia.

Tabela 7. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – najtańsza oraz najbardziej skuteczna technologia medyczna stosowana w Polsce w przedmiotowym wskazaniu

Ekspert kliniczny	Wnioskowana technologia medyczna	Stanowisko ws. najtańszej technologii	Stanowisko ws. najbardziej skutecznej technologii
[REDACTED]	Przezkórna termoablacja przy u¿yciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0).	Ekspert wskazuje, że nie posiada szczegółowych danych: analizując to zagadnienie należy wziąć pod uwagę zarówno bezpośredni koszt, jak i koszty ewentualnych następstw leczenia. Dotyczy to m.in. powikłań. Przykładowo neutropenia jako powikłanie leczenia systemowego zdarza się nawet u 61,9% pacjentów (Analiza AOTMiT OT.4331.17.2020). Ponad 30% pacjentów po resekcji raka płuca doświadcza powikłań (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6588745/), których leczenie jest kosztowne. Po ablacji pacjent zazwyczaj wraca do domu na drugi dzień po zabiegu, a w ciągu kilku kolejnych dni może wracać do swoich codziennych czynności np. pracy. Zabiegi ablacyjne pozwalają pacjentom odpocząć od chemioterapii, w przypadku płuc okres wolny od chemioterapii wynosi średnio 12 miesięcy (a nawet dłuższy, jeśli przerzuty były obecne tylko w płucach). W tym czasie pacjenci wymagają mniej wizyt specjalistycznych, mniej badań laboratoryjnych, mniej leków przeciwbólowych i innych, mniej opieki rodziny czy specjalistów, mniej rehabilitacji.	Operacja chirurgiczna (na podstawie: Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2018;179:G1-46).
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki		Nie wskazano.	Operacja chirurgiczna.
[REDACTED]		Nie wskazano.	Nie wskazano.
[REDACTED]		Nie wskazano.	Operacja, u pacjentów nieoperacyjnych ablacja lub radioterapia.


Tabela 8. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wskazaniach wymienionych przez eksperta

Ekspert kliniczny	Stanowisko
[REDACTED]	Resekcja lub termoablacja lub krioablacja lub radioterapia.
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki	Operacja chirurgiczna, leczenie systemowe, ablacja, radioterapia.
[REDACTED]	Zależnie od sytuacji danego pacjenta: resekcja, termoablacja, radioterapia stereotaktyczna, leczenie systemowe.

Ekspert kliniczny	Stanowisko
[REDACTED]	Operacja, ablacja, radioterapia (dwie ostatnie dotyczą pacjentów nieoperacyjnych) – (rekomendowane przez <i>European Society of Endocrinology</i>).

Tabela 9. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – określenie priorytetu zdrowotnego, skutków następstw określonych wskazań oraz istotności wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert kliniczny	Priorytet zdrowotny	Skutki następstw	Istotność wnioskowanej technologii medycznej
[REDACTED]	<p>Choroby nowotworowe.</p> <p>Uzasadnienie: Zabiegi te wykonywane są u pacjentów z chorobami nowotworowymi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon, • niezdolność do samodzielnej egzystencji, • niezdolność do pracy, • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia. <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z nowotworami, którzy nie mogą być leczeni lub ich leczenie jest suboptymalne mogą doświadczyć wszystkich powyższych skutków. Przykładowymi chorobami, których to dotyczy są: rak jelita grubego, rak nerki, czerniak, mięsaki, rak wątrobowokomórkowy i inne nowotwory powodujące przerzuty do płuc, nadnerczy czy kości. Oprócz tego należy włączyć do tej listy złośliwe nowotwory pierwotne płuc, nadnerczy i kości. 	<ul style="list-style-type: none"> • ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, • ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, • poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. <p>Uzasadnienie: Pacjenci, którzy mają chorobę oligometastatyczną (nieliczne, niewielkie przerzuty np. w płucach, kościach czy nadnerczach) mogą być leczeni za pomocą termoablacji lub krioablacji. Leczenie takie może spowodować trwałą remisję choroby nowotworowej. U części pacjentów zabiegi takie wydłużą życie. Zmniejszenie bólu poprawia jakość życia, a także zmniejsza dawki stosowanych opioidów lub całkowicie eliminuje konieczność ich zażywania.</p>

Ekspert kliniczny	Priorytet zdrowotny	Skutki następstw	Istotność wnioskowanej technologii medycznej
<p>Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki</p>	<p>Choroby nowotworowe.</p> <p>Uzasadnienie: Wnioskowane technologie medyczne omówione we wskazaniach zawartych w niniejszym dokumencie związane są następującymi priorytetami zdrowotnymi: choroby nowotworowe i choroby układu kostno-stawowego (np. osteoporoza)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon, • niezdolność do samodzielnej egzystencji, • niezdolność do pracy, • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia. <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skutkami następstw chorób określonych w niniejszym formularzu są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba. obniżenie jakości życia. 	<ul style="list-style-type: none"> • ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, • ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, • poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. <p>Uzasadnienie: Wnioskowane technologie medyczne ratują życie prowadząc często do pełnego wyzdrowienia bądź poprawy stanu zdrowia, zapobiegają przedwczesnemu zgonowi, poprawiają jakość życia bez wpływu na jego długość.</p>
	<p>Choroby nowotworowe.</p> <p>Uzasadnienie: Termoablacja we wnioskowanych wskazaniach dotyczy chorób nowotworowych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon, • niezdolność do samodzielnej egzystencji, • niezdolność do pracy, • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia. <p>Uzasadnienie: Choroby nowotworowe mogą mieć wyżej wymienione skutki.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, • ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, • poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. <p>Uzasadnienie: W chorobie oligometastazytycznej (do 5 przerzutów, maksymalnie w 2 narządach) dzięki termoablacji można uzyskać bardzo dobre wyniki leczenia, nawet trwałą remisję. Dodatkowo minimalna inwazyjność tych zabiegów powoduje, że można skutecznie leczyć starszych pacjentów, z dodatkowymi obciążeniami.</p>

Ekspert kliniczny	Priorytet zdrowotny	Skutki następstw	Istotność wnioskowanej technologii medycznej
[REDACTED]	Choroby nowotworowe. Brak uzasadnienia.	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon, • niezdolność do samodzielnej egzystencji, • niezdolność do pracy, • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia. <p>Uzasadnienie: Nieleczona lub źle leczona choroba nowotworowa może spowodować wszystkie powyższe następstwa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, • ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, • poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. <p>Uzasadnienie: W chorobie oligometastatycznej (do 5 przerzutów, maksymalnie w 2 narządach) dzięki termoablacji można uzyskać bardzo dobre wyniki leczenia, nawet trwałą remisję. Dodatkowo minimalna inwazyjność tych zabiegów powoduje, że można skutecznie leczyć starszych pacjentów, z dodatkowymi obciążeniami</p>

Tabela 10. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – wskazanie profilu lub rodzaju komórki organizacyjnej, w której przedmiotowa technologia medyczna powinna być realizowana

Ekspert kliniczny	Stanowisko
[REDACTED]	Pracownia zakładu radiologii. Ekspert dodatkowo wskazał oddziały, w których jego zdaniem powinna być możliwość rozliczenia przedmiotowego świadczenia: Onkologia kliniczna, Hematologia, Chirurgia ogólna, Chirurgia onkologiczna / chirurgia onkologiczna dzieci, Chirurgia klatki piersiowej / chirurgia klatki piersiowej dla dzieci, Chirurgia dziecięca, Gastroenterologia, Endokrynologia, Pediatria, Onkologia i hematologia dziecięca, Choroby wewnętrzne, Urologia, Ginekologia onkologiczna.
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki	Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej. Ekspert wskazał, że świadczenia powinny być realizowane na oddziałach szpitalnych o profilu radiologia.
[REDACTED]	Nie wskazano.
[REDACTED]	Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej – patrz opinia Prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego.

Tabela 11. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – wskazanie proponowanych kryteriów kwalifikacji do świadczenia obejmującego zastosowanie przedmiotowej technologii w określonym wskazaniu

Ekspert kliniczny	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	Pacjenci z guzami nadnerczy – guzy czynne hormonalnie, rak nadnercza i przerzuty do nadnercza. Zwykle dotyczy to pacjentów, u których operacja chirurgiczna byłaby zbyt ryzykowna.
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki	<p>Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej.</p> <p>Wnioskowaną populację stanowią pacjenci z guzem nadnerczy. Określono przy tym poniższe warunki kwalifikacji:</p> <p>Warunkiem ablacji jest pojedynczy guz w nadnerczu lub choroba oligometastatyczna. Wskazania do ablacji występują w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwwskazań do operacji (obciążenia, guzy nieresekcyjne), • braku zgody pacjenta na operację, • wznowy po resekcji, • wystąpienia potrzeby zmniejszenia objawów wywoływanych przez guzy hormonalnie czynne. <p>Ekspert wskazał przy tym, że idealnymi kandydatami do ablacji nadnerczy są zmiany <4cm, które powinny być usunięte operacyjnie, ale operacja nie jest możliwa lub pacjent jej odmawia.</p>
[REDAKTOWANE]	Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej – patrz opinia Prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego.
[REDAKTOWANE]	Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej – patrz opinia Prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego.

Tabela 12. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – wskazanie warunków realizacji przedmiotowego świadczenia (organizacyjne i wymagania techniczne, w tym standardy przygotowania)

Ekspert kliniczny	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	<p>Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej.</p> <p>Ekspert wskazał wymagania dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezbędnego sprzętu – termoablator, igły/anteny/elektrody, tomograf zabiegowy, • wymaganej infrastruktury – badania obrazowe (w tym rezonans magnetyczny lub tomograf komputerowy), pracownia zabiegowa, • wymaganego personelu – lekarz anestezjolog, 2 lekarzy radiologów wyspecjalizowanych w procedurach onkologicznych pod kontrolą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, pielęgniarka anestezjologiczna, pielęgniarka zabiegowa, technik elektroradiologii, • inne – konieczność przeprowadzenia konsultacji przed zabiegiem (z onkologiem, terapeutą, chirurgiem), wykonania badań obrazowych (TK) i badań laboratoryjnych, przeprowadzenia procedury znieczulenia oraz leczenia ewentualnych powikłań.
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki	<p>Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej.</p> <p>Ekspert wskazał wymagania dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezbędnego sprzętu: tomograf komputerowy zabiegowy, aparat do znieczulenia ogólnego, gazy medyczne, zapewnienie w lokalizacji realizacji badań laboratoryjnych i radiologicznych (RTG). • wymaganego personelu: <ul style="list-style-type: none"> o co najmniej dwóch lekarzy posiadających tytuł specjalisty w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej lub posiadających specjalizację II stopnia w dziedzinie radiologii lub rentgenodiagnostyki lub radiodiagnostyki z udokumentowanym

Ekspert kliniczny	Stanowisko
	<p>doświadczeniem w radiologii zabiegowej (samodzielne wykonanie co najmniej 200 zabiegów pod kontrolą TK w obrębie jamy brzusznej),</p> <ul style="list-style-type: none"> o lekarz anestezjolog, o pielęgniarka po przeszkoleniu w zakresie specyfiki zabiegów radiologii interwencyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem zabiegów pod kontrolą TK, o pielęgniarka specjalista w dziedzinie pielęgniarstwa anestezjologicznego i intensywnej opieki lub pielęgniarka po kursie kwalifikacyjnym w dziedzinie pielęgniarstwa anestezjologicznego i intensywnej opieki lub pielęgniarka w trakcie specjalizacji w dziedzinie pielęgniarstwa anestezjologicznego i intensywnej opieki, o technik elektroradiologii po przeszkoleniu w zakresie specyfiki zabiegów radiologii interwencyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem zabiegów pod kontrolą TK. <ul style="list-style-type: none"> • pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> o całodobowa opieka lekarska we wszystkie dni tygodnia na oddziale, na którym pacjent przebywa po zabiegu, o oddział chirurgiczny konieczny w razie wystąpienia powikłań pozabiegowych, o ośrodek ma możliwość zorganizowania posiedzeń wielodyscyplinarnych kwalifikujących do zabiegów ablacji.
[REDACTED]	Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej – patrz opinia Prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego.
[REDACTED]	Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej – patrz opinia Prof. dr hab. n. med. Jerzego Waleckiego.

Tabela 13. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – kraje, w których wnioskowana technologia medyczna jest wykorzystywana i jest finansowana ze środków publicznych

Ekspert kliniczny	Wnioskowana technologia medyczna	Kraj	Wskazania
[REDACTED]	Przezsłonna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0).	USA, Kanada, Japonia, Niemcy, Wielka Brytania, Francja, Holandia, Włochy, Dania, Szwecja, Hiszpania, Portugalia, Australia i wiele innych.	Guzy płuc, kości, wątroby, nadnerczy, nerki, tkanek miękkich.
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki		Większość krajów europejskich, USA, Kanada, Australia, Japonia	Wszystkie wnioskowane wskazania.
[REDACTED]		Większość krajów wysoko rozwiniętych np. Francja, Dania, Niemcy, Wielka Brytania, Irlandia, Japonia, USA, Szwecja.	Wszystkie wnioskowane wskazania.
[REDACTED]		Wielka Brytania, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Grecja, Dania, Szwecja, USA, Japonia, Kanada i inne.	Wszystkie wnioskowane wskazania.

Tabela 14. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – dodatkowe informacje

Ekspert kliniczny	Inne kluczowe uwagi
[REDACTED]	Należy zwrócić uwagę, aby nie ograniczać możliwości rozliczania świadczeń do wąskiej grupy oddziałów. Zabiegi wykonywane są w pracowniach zakładów radiologii, które ze swojej natury wykonują usługi dla wszystkich oddziałów danego szpitala. Ekspert wskazał oddziały, w których jego zdaniem powinna być możliwość rozliczenia przedmiotowego świadczenia (Tabela 10).
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki	Nie wskazano.
[REDACTED]	W opinii eksperta bez termoablacji obecnie nie jest możliwe zapewnienie opieki onkologicznej opartej o aktualne standardy wyznaczane przez międzynarodowe wytyczne. Ekspert zaznaczył, że uważa refundację wnioskowanych procedur za konieczne. Skuteczność termoablacji i jej bezpieczeństwo przekładają się także na efektywność kosztową, co w opinii eksperta zostało docenione w innych krajach wiele lat temu.
[REDACTED]	Zabiegi termoablacji i krioablacji wykonuje się w krajach rozwiniętych od wielu lat. Przykładowo termoablacja guzków płuc jest stosowana od późnych lat 90. XX wieku. Uważam, że absolutnie konieczne włączenie tych wnioskowanych zabiegów do koszyka świadczeń gwarantowanych z odpowiednim finansowaniem. Szeroka obecność zabiegów radiologii interwencyjnej w aktualnych wytycznych powoduje, że bez odpowiedniej dostępności tych procedur nie zapewniamy pacjentom onkologicznym opieki według obecnych standardów.

6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

6.1. Przegląd rekomendacji klinicznych

6.1.1. Metodyka

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących termoablacji guzów nadnerczy w dniach 28.10–02.11.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne na stronach internetowych polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, wybranych organizacji i instytucji zajmujących się EBM i HTA oraz w innych dostępnych źródłach. Podczas wyszukiwania zastosowano następujące słowa kluczowe: *Radiofrequency Ablation, RFA, Thermal Ablation, Electrical Catheter Ablation, Microwaves, MWA, adrenal gland tumor, adrenal tumor, adrenal cancer*.

Wyszukiwanie przeprowadzono na następujących stronach organizacji działających w obszarze zdrowia:

- *American Society of Clinical Oncology* (<https://old-prod.asco.org/practice-patients/guidelines>),
- *National Institute for Health and Care Excellence* (<https://www.nice.org.uk/guidance>),
- *American Cancer Society* (<https://www.cancer.org/>),
- *National Comprehensive Cancer Network* (<https://www.nccn.org/>),
- *National Collaborating Centre for Cancer* (<http://www.wales.nhs.uk/sites3/home.cfm?orgid=432>),
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>),
- *Knowledge Services. NHS Education for Scotland* (<http://www.knowledge.scot.nhs.uk/home.aspx>),
- *National Health and Medical Research Council* (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
- *Department of Health of Australia* (<http://www.health.gov.au/cdnasongs>),
- *New Zealand Guidelines Group* (<http://www.nzgg.org.nz/search>),
- *U.S. Preventive Services Task Force* (<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/recommendations>),
- *Agency for Healthcare Research and Quality* (<http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>),
- *Institute for Clinical Systems Improvement* (<https://www.icsi.org/guideline/>),
- *The Community Guide* (<https://www.thecommunityguide.org/>),
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (<http://kce.fgov.be/>),
- *Sundhedsstyrelsen* (<http://www.irf.dk/>),
- *The Swedish National Board of Health and Welfare* (<http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines>),
- *Istituto Superiore di Sanità* (<https://snlg.iss.it/>),
- *European Society for Medical Oncology* (<http://www.esmo.org/>),
- *GIN Guidelines International Network* (<http://www.g-i-n.net/>, <https://guidelines.ebmportal.com/>),
- *Trip DataBase* (www.tripdatabase.com),
- *National Guideline Clearinghouse* (<http://www.guideline.gov/>),
- *WHO guidelines* (<http://www.who.int/publications/guidelines/en/>),
- *Polskie Lekarskie Towarzystwo Radiologiczne* (<https://pltr.pl/wytyczne-pltr/>),
- *International Agency for Research on Cancer* (<http://publications.iarc.fr/>),
- *Research Gate* (<https://www.researchgate.net/home>),

- *Google Scholar* (<https://scholar.google.com/>),
- Wyszukanie wolnotekstowe (<http://google.com/>).

6.1.2. Charakterystyka rekomendacji dotyczących termoablacji

W opracowaniu ujęto łącznie 2 dokumenty z 2012 i 2021 r. zawierające wytyczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania termoablacji u pacjentów z guzem nadnerczy. Podsumowanie najważniejszych informacji z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania termoablacji u pacjentów z guzem nadnerczy

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
<p>ACTA 2021²³</p> <p>Asian Conference on Tumor Ablation</p> <p>(Azja)</p>	<p>Wytyczne dotyczą ablacji guza nadnerczy.</p> <p>Kluczowe rekomendacje dla ablacji guza nadnerczy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskazania do ablacji (poziom B): obecnie głównymi wskazaniami do termoablacji są guzy czynnościowe (<i>ang. functioning tumors</i>) lub przerzuty do nadnerczy, pacjenci, którzy nie są dobrymi kandydatami do operacji. Dobór chorych powinien odbywać się w oparciu o podejście wielodyscyplinarnego zespołu radiologów interwencyjnych, onkologów chirurgicznych i medycznych, radioterapeutów oraz endokrynologów. Przed zabiegiem konieczne jest wykonanie wielofazowej tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MRI) oraz wykonanie badań laboratoryjnych, w tym morfologii krwi, profilu krzepnięcia i panelu nerkowego. W celu wykluczenia gruczolaków czynnościowych (<i>ang. functioning adenomas</i>) wykonuje się wywiad, badanie przedmiotowe oraz odpowiednie badania biochemiczne, • lokalizacja guza (poziom B): pobranie próbki żyły nadnerczowej jest niezbędne do zlokalizowania czynnościowej masy (<i>ang. functioning mass</i>) przed wykonaniem ablacji, ponieważ w przeciwnym razie nieczynnościowa masa może być poddana ablacji. Pobieranie próbek z żył nadnerczy nie jest rutynową procedurą lokalizacji guza w zespole Cushinga, chyba że w rozpoznaniu różnicowym podejrzewa się obustronną hiperplazję. Pobranie próbki z żyły nadnerczowej nie jest konieczne do lokalizacji czynnościowego guza w przypadku obustronnego guza chromochłonnego (<i>ang. pheochromocytoma</i>). Jest on dobrze widoczny w badaniach obrazowych, • rodzaje znieczulenia (poziom C): wszystkie ablacje powinny być wykonywane w znieczuleniu ogólnym z monitorowaniem ciśnienia tętniczego. Nie zaleca się stosowania świadomej sedacji, ponieważ nie można dobrze kontrolować parametrów życiowych pacjenta, • biopsja masy nadnerczy (poziom C): przezsłonna biopsja nie jest konieczna u chorych z łagodnymi masami czynnościowymi przed ablacją nadnerczy, w przeciwieństwie do ablacji nerek, płuc czy tarczycy, ponieważ sama analiza hormonalna może zastąpić inwazyjną procedurę potwierdzającą rozpoznania histologiczne. U chorych spoza nadnerczowym nowotworem złośliwym (<i>ang. extra-adrenal malignancy</i>) obowiązkowe jest ustalenie czy masa nadnercza jest guzem przerzutowym. Przy biopsji stosuje się świadomą sedację i znieczulenie miejscowe. Najlepszym sposobem obrazowania do biopsji, zwłaszcza w przypadku celowania w małą masę nadnercza, jest tomografia komputerowa. Ultrasonografia może być użyta w przypadku dużych mas nadnercza, które są widoczne sonograficznie, • metoda obrazowania zalecana przy ablacji (poziom B): preferuje się TK niż MRI i USG. MRI zapewnia lepszy kontrast tkanek miękkich niż TK lub USG. Jednak kompatybilna z MRI ablacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA) lub ablacja mikrofalowa (MWA) nie jest powszechnie dostępna. USG nie jest dobrą metodą monitorowania obszaru ablacji ze względu na słabe okno soniczne, które powoduje niedoleczenie lub poważne powłknięcia, • zespolenie nadnerczowo-wątrobowe (<i>ang. adrenohepatic fusion</i>) (poziom C): teoretycznie w zespoleniu nadnerczowo-wątrobowym mogą występować wszystkie rodzaje guzów nadnercza lub wątroby. Dlatego granice guza powinny być odpowiednio zabezpieczone za pomocą ablacji termicznej, aby uniknąć resztkowego lub nawrotowego guza w wątrobie. Po adrenalectomii z powodu zespolenia nadnerczowo-wątrobowego może pozostać nieresekcyjny guz

²³ Park, B. K., Fujimori, M., Shen, S. H., & Pua, U. (2021). Asian Conference on Tumor Ablation Guidelines for Adrenal Tumor Ablation. *Endocrinology and Metabolism*, 36(3), 553.

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
	<p>nadnercza. Ten resztkowy guz może być poddany ablacji termicznej w celu leczenia ratunkowego,</p> <ul style="list-style-type: none"> metody ablacji (poziom B): ablacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA) jest najszersze stosowaną techniką ablacji hipertermicznej guzów litych, w tym zarówno łagodnych, jak i złośliwych guzów nadnercza. Wśród różnych technik ablacji, RFA charakteryzuje się długotrwałym stosowaniem, ugruntowanym profilem bezpieczeństwa i powszechną dostępnością. W porównaniu z techniką ablacji hipertermicznej MWA, igła RFA ma mniejszy rozstaw, ale wzrost temperatury tkanki jest wolniejszy, czas ablacji dłuższy, a objętość ablacji przy użyciu jednej igły mniejsza. Dokładna ocena obszaru ablacji na obrazie monitorującym jest trudna w RFA w porównaniu z krioablacją. Efekt pochłaniania ciepła jest kolejnym słabym punktem RFA, dlatego przed RFA można wykonać embolizację przętętniczą, aby wzmocnić efekt leczenia. <p>Ablacja mikrofalowa (MWA) wykorzystuje częstotliwości od 900 do 2450 MHz, co mieści się pomiędzy promieniowaniem podczerwonym a falami radiowymi. Oferuje wyższą temperaturę tkanek, większą objętość ablacji, szybsze czasy ablacji i mniejszy efekt pochłaniania ciepła w porównaniu do RFA. MWA stosuje się w leczeniu łagodnych i przerzutowych guzów nadnerczy, a także guzów wątroby, nerek i płuc. Stwierdzono, że wyniki tej techniki ablacji są doskonałe, chociaż dane z długoterminowej obserwacji nie są jeszcze dostępne.</p> <ul style="list-style-type: none"> protokół obserwacji (poziom C): w przypadku czynnościowych guzów nadnerczy konieczna może być kontrola obrazowa. Skanowanie radioizotopowe jest przydatne w wykrywaniu przerzutowych guzów chromochłonnych. Tomografia komputerowa jest najczęściej stosowana w celu określenia, czy występuje miejscowa progresja guza lub przerzuty odległe. PET-CT może być konieczna do oceny stanu zaawansowania w przypadkach nawrotowych, wyniki leczenia ablacją nadnerczy (poziom B): zdolność do osiągnięcia pełnej ablacji i sukcesu technicznego jest wysoka, a pełna ablacja wynosi od 92% do 96% i można się spodziewać niskiego odsetka powikłań. Wyniki ablacji zmian przerzutowych nadnerczy nie są natomiast tak dobre w porównaniu z łagodnymi guzami nadnerczy. Wskaźnik kontroli miejscowej waha się od 77% do 80% (mediana 78%), a wynik zależy od wielkości złogów przerzutowych, które są zazwyczaj większe niż ich łagodny odpowiednik, w zakresie od 3,3 do 4,0 cm. Z tego powodu preferuje się krioablację lub MWA z możliwością wytworzenia większej strefy ablacji niż RFA. Całkowite przeżycie pozostaje złe ze względu na zaawansowane stadium onkologiczne choroby przerzutowej, nawet w kontekście oligometastycznych przerzutów do nadnerczy. Ablacja złośliwych pierwotnych guzów nadnerczy, takich jak rak kory nadnerczy jest rzadkością, ponieważ adrenalektomia jest obecnym standardem opieki.
<p>ESMO 2012²⁴</p> <p>European Society for Medical Oncology</p> <p>(Europa)</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczą diagnozy, leczenia i obserwacji raka nadnerczy.</p> <p>Kluczowe rekomendacje dla raka nadnerczy uwzględniające wnioskowaną technologię:</p> <ul style="list-style-type: none"> postępowanie w zaawansowanym/przerzutowym raku kory nadnerczy: w leczeniu pacjentów z małą masą guza i/lub chorobą o powolnym przebiegu wskazana jest monoterapia mitotanem. Zaleca się połączenie jej z terapiami lokoregionalnymi, takimi jak ablacja częstotliwościami radiowymi (RFA). W przypadku bolesnych przerzutów można zastosować paliatywną radioterapię, szczególnie w zmianach kostnych (IV, B). U wybranych pacjentów korzystna może być chemoembolizacja tętnic i ablacja częstotliwościami radiowymi (<i>jakość: V, siła: C</i>), w przerzutowym guzie chromochłonnym/ przyzwojaku: w leczeniu paliatywnym przerzutów korzyści może przynieść leczenie miejscowe z embolizacją i/lub ablacją o częstotliwości radiowej.

6.1.3. Podsumowanie

- W przypadku guzów nadnerczy wskazaniami do wykonywania termoablacji są: guzy czynnościowe, przerzuty do nadnerczy i chorzy, którzy nie są dobrymi kandydatami do zabiegu chirurgicznego (ACTA 2021).
- W przypadku przerzutowego guza chromochłonnego/pryzwojaku termoablację RFA stosuje się głównie paliatywnie w celu łagodzenia bólu (ESMO 2012).

²⁴ Berruti, A., Baudin, E., Gelderblom, H., Haak, H. R., Porpiglia, F., Fassnacht, M., & Pentheroudakis, G. (2012). Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of oncology*, 23, vii131-vii138.

- Każdy przypadek powinien być oceniony przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów (ACTA 2021).
- Metodami obrazowania zalecanymi przy ablacji są: TK i MRI, ale ze względu na dostępność i kompatybilność z termoablacją RFA i MWA preferuje się TK. USG ze względu na słabe okno soniczne nie jest wskazaną metodą do stosowania przy termoablacji RFA i MWA (ACTA 2021).
- Najszerszej stosowaną techniką ablacji termicznej jest ablacja RFA i wskazana jest najczęściej w przypadku guzów litych (łagodnych i złośliwych) i złośliwych guzów nadnercza. Zaletami termoablacji RFA są: długotrwałość stosowania, ugruntowany profil bezpieczeństwa, powszechna dostępność (ACTA 2021).
- Ablacja MWA ma zastosowanie w leczeniu łagodnych i przerzutowych guzów nadnerczy. W porównaniu do RFA oferuje większą objętość ablacji, wyższą temperaturę tkanek, mniejszy efekt pochłaniania ciepła i szybszy czas ablacji (ACTA 2021).

6.2. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

6.2.1. Metodyka

W dniach 07–14.11.2022 r. dokonano przeszukania stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz innych organizacji działających w ochronie zdrowia. Zastosowano następujące słowa kluczowe: *Radiofrequency Ablation, RFA, RF ablation, Thermal Ablation, thermoablation, Electrical Catheter Ablation, Microwaves, MWA Ablation, MWA, adrenal gland tumor, funding, financing, reimbursement, policy.*

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne, wolnotekstowe wyszukiwanie w przeglądarce *google.pl* oraz bazie *tripdatabase.com* odnoszące się do statusu refundacyjnego termoablacji guzów nadnerczy przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA). Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania (<http://www.nice.org.uk/>, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>, <https://www.england.nhs.uk>),
- Szkocja (<http://www.scottishmedicines.org.uk>, <https://www.nss.nhs.scot/>),
- Walia (<http://www.wales.nhs.uk/>, <https://awttc.nhs.wales/>, <https://whssc.nhs.wales/>),
- Irlandia (<http://www.ncpe.ie/>), <https://www.hiqa.ie/>, <https://www.hse.ie/eng/>, <https://www.gov.ie/en/>)
- USA (<https://www.ahrq.gov/>),
- Kanada (<http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>),
- Francja (<http://www.has-sante.fr/>),
- Holandia (<http://www.zorginstituutnederland.nl/>),
- Niemcy (<https://www.g-ba.de/>, <http://www.dimdi.de/dynamic/en/hta/db/index.htm>, <https://www.iqwig.de/>),
- Belgia (<https://kce.fgov.be/en/health-technology-assessment>),
- Dania (<http://www.sst.dk/English/DACEHTA.aspx>),
- Szwecja (<http://www.sbu.se/sv/Publicerat/>),
- Australia (<http://www.health.gov.au>, <http://www.adelaide.edu.au/ahta/>),
- Nowa Zelandia (<http://www.healthsac.net/publications/publications.php>),
- Czechy (<https://www.mzcr.cz/>),
- Słowacja (<https://www.uvzsr.sk/en/>),
- Węgry (<https://ogyei.gov.hu/nyitoidal>).

6.2.2. Charakterystyka rekomendacji refundacyjnych dotyczących termoablacji

W opracowaniu ujęto łącznie 1 dokument opublikowany w 2022 r. zawierający wytyczne refundacyjne dotyczące termoablacji u pacjentów z guzem nadnerczy. Podsumowanie najważniejszych informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Opis rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
Aetna 2022²⁵ (Stany Zjednoczone)	Wytyczne refundacyjne dotyczą RFA raka kory nadnerczy Aetna uznaje RFA za medycznie konieczną w przypadku: <ul style="list-style-type: none">• raka kory nadnerczy nienadającego się całkowitej resekcji chirurgicznej. Ubezpieczyciel pokrywa koszty, jeśli RFA jest uznana za medycznie konieczną wg: <ul style="list-style-type: none">• kodów Aktualnej Terminologii Proceduralnej (ang. <i>Current Procedural Terminology</i>, CPT): 0441T, 20982, 20983, 31641, 32994, 33254, 33256, +33257, +33259, 43229, 43270, 50250, 50593, 55873, 57511, 64600, 67101, 67107, 67108, +93657,• kodów ICD-10:<ul style="list-style-type: none">○ C79.70–C79.72: wtórny nowotwór złośliwy nadnerczy.

6.2.3. Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano i opisano 1 rekomendację refundacyjną dotyczącą zastosowania ablacji prądem o częstotliwości radiowej guzów nadnerczy: Stany Zjednoczone (Aetna 2022). Nie wydano jednolitego dokumentu o zasięgu krajowym w ramach programu Medicare lub Medicaid odnoszącego się do rekomendacji refundacyjnych zastosowania termoablacji guzów nadnerczy przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej lub mikrofal. Towarzystwo ubezpieczeniowe Aetna w ramach oferowanych planów ubezpieczonych wskazuje na objęcie refundacją RFA raka kory nadnerczy. Towarzystwo określiło warunki, w jakich RFA może zostać uznana za medycznie konieczną (na podstawie wskazań klinicznych) oraz kody CPT objęte refundacją.

²⁵ Aetna. (2022). Radiofrequency Tumor Ablation. Pozyskano z: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/400_499/0492.html, dostęp 17.11.2022 r.

7. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

7.1. Metodyka

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono w dniu 3.11.2022 r. w następujących elektronicznych bazach informacji medycznej:

- MEDLINE (via Ovid),
- EMBASE (via Ovid),
- Cochrane Library.

Strategie wyszukiwania dowodów naukowych wraz z wynikami wyszukiwania w poszczególnych bazach oraz diagramy selekcji przedstawiono w Aneksie (Załączniki 2 i 3).

Przegląd dowodów naukowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0) został przeprowadzony zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia i wykluczenia według schematu PICOS.

Tabela 17. Kryteria włączenia i wykluczenia

Kategoria	Opis
Populacja docelowa	pacjenci z guzem nadnerczy (złośliwe lub łagodne)
Interwencja	Termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej
Komparator	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Kliniczne punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem
Typ badania	<ul style="list-style-type: none">• metaanalizy na podstawie wyników przeglądu systematycznego,• przeglądy systematyczne bez metaanaliz
Inne	Brak
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none">• <u>nieadekwatna populacja</u>: pacjenci z innym nowotworem niż guz nadnerczy• <u>nieadekwatne punkty końcowe</u>: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki,• <u>niewłaściwy rodzaj badania</u>: opinie ekspertów, badania z randomizacją, badania quasi-randomizowane, badania obserwacyjne, serie przypadków, opisy przypadków, niesystematyczne przeglądy literatury,• <u>niewłaściwy typ publikacji</u>: artykuły poglądowe, listy do redakcji,• <u>niewłaściwa interwencja</u>: termoablacja inna niż przezskórna oraz termoablacja pod kontrolą innych badań niż tomografia komputerowa, termoablacja inna niż przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA)• przeglądy systematyczne przeprowadzone tylko przez jednego autora (w związku z brakiem możliwości przeprowadzenia co najmniej dwóch niezależnych ocen w zakresie selekcji badań, ekstrakcji danych i oceny ryzyka błędu),• badania <i>in-vitro</i> i na zwierzętach,• publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych,• badania w języku innym niż angielski i polski.

Przeprowadzono dwuetapowy proces selekcji w oparciu o wyżej opisane kryteria włączenia i wyłączenia. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Kolejnym etapem była selekcja na podstawie pełnych tekstów artykułów. Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem trzeciego analityka).

Ocenę jakości przeglądów dokonano na podstawie w skali AMSTAR 2.

Następnie przeprowadzono wyszukiwanie ukierunkowane na badania pierwotne w celu odnalezienia większej liczby danych naukowych z badań pierwotnych pozwalających na pełną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej. Kryteria włączenia w zakresie populacji docelowej, interwencji, komparatora, punktów końcowych były takie same jak w przypadku badań pierwotnych, w zakresie typu badania włączano wyłącznie badania z grupą kontrolną (RCT, quasi-RCT, badania obserwacyjne).

7.2. Charakterystyka włączonych badań

7.2.1. Badania wtórne

Tabela 18. Tabela podsumowująca badania włączone do przeglądu

Lp.	Badanie	Rodzaj badania	Interwencja	Komparator	Ocena jakości w skali AMSTAR 2
	Nadeem 2021	Przełskórny systematyczny (z analizą w grupach)	Przełskórna termoablacja prądem o częstotliwości radiowej [RFA] pod kontrolą badań obrazowych	Brak	Niska

Tabela 19. Tabela charakterystyki badań włączonych do przeglądu

Nadeem 2021																									
Percutaneous image-guided radiofrequency ablation for adrenal tumours: a systematic review																									
Metodyka	Populacja			Interwencja	Punkty końcowe																				
<p>Typ badania: przełskórny systematyczny</p> <p>Cel: Ocena skuteczności techniki przełskórnej termoablacji prądem o częstotliwości radiowej (RFA) pod kontrolą badań obrazowych u pacjentów z guzami nadnerczy</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE, PubMed</p> <p>Okres objęty wyszukiwaniem: do 3. tygodnia stycznia 2020 r.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dowody naukowe (poziom I–IV) opublikowane w języku angielskim 	<p>Pacjenci z guzami nadnerczy: N=292 N=305 guzów, w tym: pierwotnych guzów nadnerczy: N=129 (42,3%), przerzutów: N=176 (57,7%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>N pacjentów</th> <th>Płeć M/K</th> <th>Wiek pacjentów</th> <th>Typ guza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Huang 2019</td> <td>22</td> <td>21/22</td> <td>53±13</td> <td>Przerzuty - 22/22 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Zhou 2018</td> <td>33</td> <td>17/33</td> <td>60,4±9,9</td> <td>Przerzuty - 38/38 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Botsa 2017</td> <td>35</td> <td>14/35</td> <td>NR</td> <td>Przerzuty - 35/35 (100%)</td> </tr> </tbody> </table>			Badanie	N pacjentów	Płeć M/K	Wiek pacjentów	Typ guza	Huang 2019	22	21/22	53±13	Przerzuty - 22/22 (100%)	Zhou 2018	33	17/33	60,4±9,9	Przerzuty - 38/38 (100%)	Botsa 2017	35	14/35	NR	Przerzuty - 35/35 (100%)	<p>Przełskórna termoablacja prądem o częstotliwości radiowej pod kontrolą badań obrazowych</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik sukcesu technicznego²⁷ (ang. <i>technical success rate</i>) Wskaźnik skuteczności techniki pierwotnej (ang. <i>primary technique efficacy rate</i>)²⁸ Wskaźnik skuteczności techniki wtórnej (ang. <i>secondary technique efficacy rate</i>)²⁹ Miejscowa progresja guza (ang. <i>local tumour progression, LTP</i>)³⁰ Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>)
Badanie	N pacjentów	Płeć M/K	Wiek pacjentów	Typ guza																					
Huang 2019	22	21/22	53±13	Przerzuty - 22/22 (100%)																					
Zhou 2018	33	17/33	60,4±9,9	Przerzuty - 38/38 (100%)																					
Botsa 2017	35	14/35	NR	Przerzuty - 35/35 (100%)																					

²⁷ Odnosi się do tego, czy guz był leczony zgodnie z protokołem i czy został całkowicie pokryty strefą ablacji, jak określono w czasie zabiegu

²⁸ Zdefiniowano jako odsetek skutecznie usuniętych guzów w obrazowaniu wzmocnionym kontrastem.

²⁹ Zdefiniowano jako odsetek guzów, które przeszły pomyślnie powtórny ablację po rozpoznaniu miejscowej progresji guza.

³⁰ Zdefiniowano jako pojawienie się ogniska guza na skraju strefy ablacji, po udokumentowaniu przynajmniej jednego badania kontrolnego z kontrastem z zastosowaniem kryteriów badań obrazowych.

<ul style="list-style-type: none"> • Badania obejmujące min. 3 pacjentów (w wieku dowolnym) po przezkórnej RFA z powodu pierwotnych guzów nadnerczy i/lub przerzutów do nadnerczy • Badania oceniające sukces techniczny i wskaźnik skuteczności technicznej RFA <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy literatury, materiały konferencyjne, opinie ekspertów, opisy przypadków, przewodniki techniczne • Badania nieobejmujące ludzi, badania na zwłokach, badania biomechaniczne • Badania, w których nie oceniano zastosowania RFA u pacjentów z guzami nadnerczy <p>Liczba włączonych badań: 15, w tym 4 badania porównawcze retrospektywne, 8 badań retrospektywnych, 1 badanie prospektywne, 1 badanie porównawcze prospektywne z retrospektywną grupą kontrolną, 1 seria przypadków</p> <p>Ocena jakości włączonych badań: Narzędzie MINORS do oceny badań bez randomizacji (ang. <i>Methodological Index for Non-Randomized Studies</i>)</p>	Liu 2016	36	19/36	52,2±10,4	APA ²⁶ - 36/36 (100%)		
	Yang 2016	7	4/7	Średnia: 54	APA - 7/7 (100%)		
	Hasegawa 2015	35	25/35	64,7±9,6	Przerzuty - 41/41 (100%)		
	Lee 2014	24	11/24	Średnia: 49	APA - 24/24 (100%)		
	Yamakado 2012	9	5/9	59,1±11,9	Przerzuty - 6/9 (66,7%) Funkcjonalny gruczolak (gruczolak produkujący kortyzol oraz APA) - 2/9 (22,2%) Rak nadnerczy - 1/9 (11,1%)		
	Wolf 2012	18	12/18	61±14	Przerzuty - 16/19 (84,2%) Guz chromochłonny - 2/19 (10,5%) APA - 1/19 (5,3%)		
	Brook 2011	14	7/14	56±8,4	Przerzuty - 1/14 (7,1%) APA - 9/14 (64,3%) Gruczolaki wydzielające kortyzol - 2/14 (14,3%) Gruczolaki wydzielające testosteron - 1/14 (7,1%) Guz chromochłonny - 1/14 (7,1%)		
	Mendiratta-Lala 2011	13	6/13	Średnia: 54,1	APA - 10/13 (76,9%) Gruczolaki wydzielające		

²⁶ Gruczolak produkujący aldosteron.

					kortyzol - 1/13 (7,7%) Gruzołaki wydzielające testosteron - 1/13 (7,7%) Guz chromochłonny - 1/13 (7,7%)		
Liu 2010	24	11/24	Średnia: 51,5	APA - 24/24 (100%)			
Carrafiello 2008	6	2/6	67,2	Przerzuty - 6/6 (100%)			
Arima 2007	4	0/4	39	Gruzołak kory nadnerczy - 4/4 (100%)			
Mayo-Smith 2004	12	10/12	58	Przerzuty - 11/13 (84,6%) Guz chromochłonny - 1/13 (7,7%) APA - 1/13 (7,7%)			

7.2.2. Badania pierwotne

Tabela 20. Tabela podsumowująca włączone badania do przeglądu

Lp.	Badanie	Rodzaj badania	Interwencja	Komparator	Ocena jakości wg skali ROBIS-I
1.	Liu 2016	Badanie retrospektywne porównawcze	Przezkórna termoablacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA) pod kontrolą CT	Laparoskopowa adrenalectomia	Poważne ryzyko błędu systematycznego ³¹
2.	Sarwar 2016	Badanie retrospektywne porównawcze	Przezkórna termoablacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA) pod kontrolą CT	Laparoskopowa adrenalectomia	Krytyczne ryzyko błędu systematycznego ³²

³¹ Ocena za pomocą narzędzia Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I). Pozyskano z: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/home/current-version-of-robins-i>, dostęp z 12.12.2022 r.

³² Ocena za pomocą narzędzia Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I). Pozyskano z: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/home/current-version-of-robins-i>, dostęp z 12.12.2022 r.

3.	Yang 2016	Badanie retrospektywne porównawcze	Przezkórna termoaablacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA) pod kontrolą CT	Laparoskopowa adrenalectomia	Poważne ryzyko błędu systematycznego ³³
----	-----------	------------------------------------	---	------------------------------	--

Tabela 21. Tabela charakterystyki badań włączonych do przeglądu

Liu 2016				
Radiofrequency ablation compared with laparoscopic adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma				
Metodyka	Populacja	RFA	Adrenalectomia	Punkty końcowe
Badanie retrospektywne porównawcze w grupie kolejno włączanych pacjentów w okresie od sierpnia 2004 do sierpnia 2012	<p>Pacjenci z gruczolakiem produkującym aldosteron</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek: 18-80 lat gruczolak <4 cm <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Obustronne gruczolaki nadnerczy Liczne guzy nadnerczy Nowotwory współdzielające hormony Inne współistniejące choroby nadnerczy Potencjalnie złośliwe nowotwory Heterogeniczny wzór wzmocnienia kontrastu Całkowite wypłukiwanie kontrastu <60% w obrazowaniu opóźnionym Potwierdzone poważne zajęcie naczyń lub tkanek Brak dostępu przezkórnego do lokalizacji guza Odmowa poddania się adrenalectomii laparoskopowej i RFA 	Przezkórna termoaablacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA) pod kontrolą CT	Laparoskopowa adrenalectomia	<ul style="list-style-type: none"> Sukces techniczny – skuteczne laparoskopowe usunięcie nadnercza w laparoskopowej adrenalectomii i skuteczna przezkórna ablacja gruczolaka nadnercza w ablacji prądem o częstotliwości radiowej Natychmiastowy sukces leczenia – biochemiczne rozwiązanie pierwotnego hiperaldosteronizmu przy prawidłowym stosunku aldosteronu do reniny poniżej 750 pmol/l na ng na ml na godzinę Rozwiązanie problemu pierwotnego aldosteronizmu – znormalizowany stosunek aldosteronu do reniny Rozwiązanie problemu nadciśnienia tętniczego – ciśnienie skurczowe poniżej 140 mmHg i ciśnienie rozkurczowe poniżej 90 mmHg bez leków hipotensyjnych

³³ Ocena za pomocą narzędzia Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I). Pozyskano z: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/home/current-version-of-robins-i>, dostęp z 12.12.2022 r.

				przez co najmniej 1 rok po leczeniu <ul style="list-style-type: none"> • Długość pobytu w szpitalu • Przyjmowanie paracetamolu • Przyjmowanie leków na nadciśnienie • Wyniki biochemiczne aldosteronizmu (ARR, PRA, PAC) • Nawrót nadciśnienia tętniczego • Powikłania
Charakterystyka pacjentów				
Liczebność		36	27	Różnica statystycznie nieistotna
Wiek (średnia [SD])		52,2 (10-4)	50,7 (10-3)	Różnica statystycznie nieistotna
Płeć (M:K)		19:17 (52,8%)	9:18 (33,3%)	Różnica statystycznie nieistotna
Skala ASA fitness		I – 14 II – 21 III – 1	I – 15 II – 12 III – 0	Różnica statystycznie nieistotna
Choroby współistniejące	Choroby układu krążenia	2	0	Różnica statystycznie nieistotna
	Choroby naczyń mózgowych	4	2	Różnica statystycznie nieistotna
	Choroby układu oddechowego	2	0	Różnica statystycznie nieistotna
	Zaburzenia czynności nerek	3	3	Różnica statystycznie nieistotna
	Cukrzyca	11	6	Różnica statystycznie nieistotna
	Otyłość	2	3	Różnica statystycznie nieistotna
Wcześniejsze leczenie chirurgiczne		4	4	Różnica statystycznie nieistotna
Kliniczne nadciśnienie	Nadciśnienie w wywiadzie rodzinnym	11	8	Różnica statystycznie nieistotna

	Czas trwania (średnia [SD])	8,8 (5,8) lat	7,3 (5,6) lat	Różnica statystycznie	nieistotna
	Stosowanie spironolaktonu (N)	36	27	Różnica statystycznie	nieistotna
	Liczba stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych (mediana [zakres])	1 (1-4)	1 (1-4)	Różnica statystycznie	nieistotna
Hipokaliemia		36	27	Różnica statystycznie	nieistotna
Gruzołak	Rozmiar w mm (średnia [SD])	16 (5) mm	14 (5) mm	Różnica statystycznie	nieistotna
Lokalizacja	Lewe	19	15	Różnica statystycznie	nieistotna
	Prawe	17	12	Różnica statystycznie	nieistotna
Sarwar 2016					
Clinical Outcomes following Percutaneous Radiofrequency Ablation of Unilateral Aldosterone-Producing Adenoma: Comparison with Adrenalectomy					
Metodyka	Populacja	RFA	Adrenaektomia	Punkty końcowe	
Badanie porównawcze retrospektywne, dwuośrodkowe, pacjenci rekrutowani do badania w okresie od kwietnia 2008 do września 2013	<p>Pacjenci z jednostronnym gruczolakiem nadnercza produkującym aldosteron.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, u których wykonano pobranie próbek żył nadnerczowych (ang. <i>adrenal venous sampling, AVS</i>) w ośrodku referencyjnym AVS; Pacjenci z jednostronnym pierwotnym aldosteronizmem (definiowany jako wskaźnik lateralizacji $\geq 4,0$ wg obowiązujących wytycznych) Pacjenci, którzy przeszli RFA lub adrenaektomię <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jeśli żyły nadnerczy nie zostały pomyślnie zacewnikowane (współczynnik selektywności < 2), nie było możliwe zidentyfikowanie guza w badaniach obrazowych wskaźnik lateralizacji wynosił < 4 utracono pacjenta z okresu obserwacji 	Przejskórna termoablacja prądem o częstoœliwoœci radiowej (RFA)	Laparoskopowa adrenaektomia	<ul style="list-style-type: none"> Długość hospitalizacji Zmniejszenie liczby przyjmowanych leków Brak odpowiedzi na leczenie – pacjenci, którzy nie mogli zaprzestać przyjmowania leków lub u których nie można było zmniejszyć liczby przyjmowanych leków lub pacjenci, u których nie można było zmniejszyć dawki leków Zmiana ciśnienia tętniczego krwi Zmiana stę¿enia potasu w surowicy Wyleczenie – pacjenci z prawidłowym ciśnieniem, niewymagający żadnego leku przeciwnadciśnieniowego po leczeniu Powikłania wg. Society of Interventional Radiology 	

Charakterystyka pacjentów				
Liczebność	12	32		
Długość okresu obserwacji (średnia [SD])	463 (470) dni	299 (339) dni	0,59	
Wiek (średnia [SD])	51 (11)	50 (11)	0,68	
Płeć (M:K)	4:12 (33%)	19:32 (59%)	0,18	
Przedoperacyjne ciśnienie tętnicze	145/94 (±19/13) mmHg	144/89 (±10/8) mmHg	0,92	
Liczba przyjmowanych leków (średnia [SD])	3,0 (1,3)	2,7 (0,89)	0,38	
Zwężenie tętnicy nerkowej	Brak	Brak	-	
Liczba pacjentów z otyłością (BMI≥25)	3	14	0,31	
Potas w surowicy (średnia [SD])	3,2 (0,6) mEq/L	3,5 (0,6) mEq/L	0,65	
Yang 2016				
Comparison of radiofrequency ablation versus laparoscopic adrenalectomy for benign aldosterone-producing adenoma				
Metodyka	Populacja	RFA	Adrenalectomia	Punkty końcowe
Badanie retrospektywne porównawcze, pacjenci włączani w okresie wrzesień 2009-wrzesień 2013.	Pacjenci z pojedynczym gruczolakiem nadnercza produkującym aldosteron. Grupę badaną stanowiło 7 pacjentów, którzy przeszli RFA pod kontrolą CT, do których dopasowano 18 pacjentów z guzami <25 mm którzy przeszli adrenalectomię, i stanowili grupę kontrolną.	Przezskórna termoablacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA) N=7	Laparoskopowa adrenalectomia: N=13 pacjentów Zaotrzewnowa adrenalectomia: N= 5 pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> Pomiar ciśnienia tętniczego przed i po leczeniu Poziom potasu i aldosteronu przed i po leczeniu Przyjmowanie leków Odpowiedź całkowita – brak dodatniego wzmocnienia kontrastowego w obszarze resztkowej zmiany nadnerczy, w kontrolnym CT w grupie RFA. W grupie adrenalectomii wykazanie w CT kompletności usunięcia nadnerczy. Ocena nasilenia bólu wg VAS w okresie 1 dnia po operacji Powikłania w okresie 30 dni po zabiegu Długość hospitalizacji Czas operacji
Liczebność		7	18	-
Wiek (średnia [zakres])		54 (29–74)	45 (20–69)	0,175

Płeć (M:K)	4 (57,1%): 3 (42,9%)	7 (38,9 %):11 (61,1 %)	0,659
BMI (średnia [zakres])	25 (20,4–29,4)	24 (19,6–35,1)	0,673
Wielkość guza (średnia [zakres])	19 (11–25) mm	18 (8–25) mm	0,128
Lateralność: lewe: prawe (liczba pacjentów)	5:2	10:8	0,467
Ciśnienie skurczowe (średnia [SD])	153 (17) mmHg	163 (15) mmHg	0,174
Ciśnienie rozkurczowe (średnia [SD])	92 (15) mmHg	98 (10) mmHg	0,212
Liczba przyjmowanych leków przeciwnadciśnieniowych (średnia [SD])	3,4 (0,8)	2,8 (1,3)	0,270
Liczba pacjentów przyjmujących antagonistów mineralokortykosteroidów	4 (57,1%)	8 (44,4%)	0,673
Liczba pacjentów przyjmujących dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe	7 (100%)	16 (88,9%)	1,000
Hipokaliemia (liczba pacjentów)	7 (100%)	18 (100%)	0,355
Najniższy zmierzony poziom potasu w surowicy (średnia [zakres])	2,3 (1,9-2,8)	2,4 (1,5-3,6)	0,446
Stosowanie suplementów potasu (liczba pacjentów)	6 (86%)	10 (56%)	0,656
Poziom aldosteronu (średnia [SD])	525 (248)	609 (474)	0,663

7.3. Wyniki

7.3.1. Badania wtórne

Tabela 22. Wyniki badań wtórnych

Badanie	Interwencja vs Komparator	Punkt końcowy	Synteza ilościowa/jakościowa	Populacja	Wynik
Skuteczność					
Nadeem 2021	RFA	Skumulowany wskaźnik sukcesu technicznego	15 badań	Pacjenci z guzami nadnerczy: N=292	99% (302/305 guzów)
			5 badań: Huang 2019, Zhou 2018, Botsa 2017, Hasegawa 2015, Carrafiello 2008	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=131	97,9% (139/142 guzów)
			6 badań: Liu 2016, Yang 2016, Lee 2014, Mendiratta-Lala 2011, Liu 2010, Arima 2007	Pacjenci z guzami pierwotnymi nadnerczy: N=108	100% (108/108 guzów)
		Skumulowany wskaźnik skuteczności pierwotnej	15 badań	Pacjenci z guzami nadnerczy: N=292	95,1% (290/305 guzów)
			5 badań: Huang 2019, Zhou 2018, Botsa 2017, Hasegawa 2015, Carrafiello 2008	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=131	92,3% (132/142 guzów)
			6 badań: Liu 2016, Yang 2016, Lee 2014, Mendiratta-Lala 2011, Liu 2010, Arima 2007	Pacjenci z guzami pierwotnymi nadnerczy: N=108 ³⁴	98,1% (106/108 guzów)
		Skumulowany wskaźnik sukcesu drugiego	15 badań	Pacjenci z guzami nadnerczy: N=292	99,7% (304/305 guzów)
			Wskaźnik skuteczności techniki wtórnej	3 badania: Zhou 2018, Botsa 2017, Hasegawa 215)	Pacjenci z guzami nadnerczy: N=103
		5 badań: Huang 2019, Zhou 2018, Botsa 2017, Hasegawa 2015, Carrafiello 2008		Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=131	100% (14/14 guzów)
		Miejscowa progresja guza (LTP) po 3 miesiącach	Huang 2015	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=22	15,8% (3/19 guzów)
Botsa 2017	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=35		22,8% (8/35 guzów)		

³⁴ Dwóch pacjentów odmówiło ponownego leczenia i zdecydowało się na leczenie objawów z pomocą farmakoterapii.

Badanie	Interwencja vs Komparator	Punkt końcowy	Synteza ilościowa/jakościowa	Populacja	Wynik
		Miejscowa progresja guza (LTP) po 6 miesiącach	Huang 2015	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=22	26,3% (5/19 guzów)
		Miejscowa progresja guza (LTP) po 1 roku	Huang 2015	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=22	26,3% (5/19 guzów)
			Hasegawa 2015	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=35	30,8% (12/39 guzów)
		Miejscowa progresja guza (LTP) po 2 latach	Zhou 2018	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=33	24,2% (8/33 guzów)
		Miejscowa progresja guza (LTP) po 3 latach	Hasegawa 2015	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=35	43,6% (17/39 guzów)
		Miejscowa progresja guza (LTP) po 5 latach	Hasegawa 2015	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=35	43,6% (17/39 guzów)
		Miejscowa progresja guza (LTP) po 46 miesiącach			0% (0/13 guzów)
		Miejscowa progresja guza (LTP) po 91 miesiącach	Wolf 2012	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=18	5,3% (1/19 guzów)
		Średni okres bez nawrotu nowotworu	Zhou 2018	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=33	27,4 miesięcy
		Mediana czasu do progresji nowotworu	Hasegawa 2015	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=35	8,6+-8,5 miesięcy
		Przeżycie całkowite – 6 miesięcy	Huang 2019	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=22	81,8% (8/22 guzów)
		Przeżycie całkowite – 1 rok	Huang 2019	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=22	50% (11/22 guzów)
			Hasegawa 2015	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=35	65,7% (23/35 guzów)
		Przeżycie całkowite – 18 mies.	Botsa 2017	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=35	62,9% (22/35 guzów)
		Przeżycie całkowite – 2 lata	Huang 2019	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=22	31,8% (7/22 guzów)
		Przeżycie całkowite – 3 lata	Hasegawa 2015	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=35	28,6% (10/35 guzów)
		Przeżycie całkowite – 5 lat			22,9% (8/35 guzów)
		Mediana czasu przeżycia	Huang 2019	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=22	14 miesięcy
			Botsa 2017	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=35	14 miesięcy
Bezpieczeństwo					
Nadeem 2021	RFA	Odsetek powikłań śródzabiegowych łącznie	15 badań	Pacjenci z guzami nadnerczy: N=268	30,2% (81/268 pacjentów)

Badanie	Interwencja vs Komparator	Punkt końcowy	Synteza ilościowa/jakościowa	Populacja	Wynik
		Odsetek powikłań śródzabiegowych	5 badań: Huang 2019, Zhou 2018, Botsa 2017, Hasegawa 2015, Carrafiello 2008	Pacjenci z przerzutami nadnerczy: N=131	37,4% (49/131 pacjentów)
		Odsetek powikłań śródzabiegowych	6 badań: Liu 2016, Yang 2016, Lee 2014, Mendiratta-Lala 2011, Liu 2010, Arima 2007	Pacjenci z guzami pierwotnymi nadnerczy: N=108	22,6% (19/84 pacjentów)
		Przełom nadciśnieniowy ³⁵	15 badań	Pacjenci z guzami nadnerczy: N=268	18,3% (49/268 pacjentów)
		Odma opłucnowa i/lub krwiak opłucnej			4,5% (12/268 pacjentów)
		Krwiaki zaotrzewnowe			3,4% (9/268 pacjentów)
		Arytmia			1,12% (3/268 pacjentów)
		Krwawienie miejscowe			1,12% (3/268 pacjentów)
		Zawał mięśnia sercowego			0,37% (1/268 pacjentów)
		Nieznane powikłanie			1,49% (4/268 pacjentów)
Wnioski i ograniczenia					
Nadeem 2021	RFA	<p>Wnioski: Wyniki wskazują, że przezkórna RFA pod kontrolą badań obrazowych jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia guzów nadnerczy. Jednakże ze względu na ograniczone dowody, zarówno pod względem ilościowym, jak i jakościowym autorzy są zdania, że niezbędne są dalsze badania ze szczegółowo zdefiniowanymi kryteriami doboru pacjentów oraz długoterminowymi wynikami dla RFA. Wyniki sukcesu technicznego i wskaźnik skuteczności techniki były lepsze w podgrupie pacjentów z pierwotnymi guzami nadnerczy w porównaniu z podgrupą pacjentów z przerzutowym guzem nadnerczy (wielkość guzów przerzutowych była większa niż pierwotnych: 3,3 vs 1,4). Nie jest jasne, czy odsetek powikłań po zabiegach RFA wynika z tego, że pacjenci mają ogólnie więcej chorób współistniejących niż pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym, czy też jest to spowodowane samą procedurą. Niemniej jednak powikłania śródzabiegowe były łatwe do opanowania. Minimalnie inwazyjne terapie guzów nadnerczy można rozważyć u pacjentów, którzy nie są kandydatami do operacji lub u pacjentów, którzy odmawiają zabiegu chirurgicznego.</p> <p>Ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak RCT; • Włączone badania w przeważającej części miały charakter retrospektywny; • Heterogeniczność badań pod względem: kryteriów doboru pacjentów oraz charakterystyki guzów przed zastosowaną interwencją; • Niekompletność danych tj. zastosowanej aparatury do RFA, zastosowanej techniki, ogólnej opieki onkologicznej, różnic w typie nowotworów, mogła mieć wpływ na wyniki i zgłaszane powikłania; • Brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy porównawczej; • Mała wielkość próby; • Brak wyników OS w badaniach z populacją pierwotnych guzów nadnerczy. 			

³⁵ Zdefiniowany jako skurczowe ciśnienie krwi > 180 mmHg.

7.3.2. Badania pierwotne

Tabela 23. Tabela wyników badania Liu 2016

Liu 2016				
Radiofrequency ablation compared with laparoscopic adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma				
Punkt końcowy	Interwencja N=36	Komparator N=27	Analiza statystyczna	
Okres obserwacji (mediana [zakres])	6,1 (1,9–9,5) lat	5,3 (2,2–10,6)	0,223	
Sukces techniczny	36 (100%)	26 (96%)	0,244	
Konieczność zmiany na drugą metodę leczenia	0	1	nd	
Długość pobytu w szpitalu (mediana [SD])	2 (1) dni	4 (1) dni	<0,001	
Liczba osób przyjmujących doustnie paracetamol	13	23	<0,001	
Dawka paracetamolu (średnia [zakres])	0 (0–5,7) g	4 (0–9,5) g	<0,001	
Czas powrotu do codziennej/normalnej aktywności (mediana [zakres])	3 (1–14) dni	7 (3–60) dni	<0,001	
Czas powrotu do pracy (mediana [zakres])	4 (1–28) dni	14 (3–90) dni	0,006	
Natychmiastowy (biochemiczny) sukces leczenia	33	27	0,18	
Rozwiązanie problemu nadciśnienia tętniczego w ciągu 1 roku (liczba pacjentów)	19	21	0,041	
Zaprzestanie przyjmowania leków na nadciśnienie w ciągu 1 roku (liczba pacjentów)	19	21	0,115	
Zmniejszenie liczby lub dawki przyjmowanych leków w ciągu 1 roku (liczba pacjentów)	13	4		
Przyjmowanie takiej samej liczby lub dawki leków w ciągu 1 roku (liczba pacjentów)	4	2		
Zwiększenie liczby lub dawki przyjmowanych leków w ciągu 1 roku (liczba pacjentów)	0	0		
Koszty (średnia [SD])	6612 (1692) €	9450 (781) €	<0,001	
Długość zabiegu (średnia [SD])	12 (0,9) min.	124 (34) min.	<0,001	
Rozwiązanie problemu pierwotnego aldosteronizmu (liczba pacjentów)	33	27	0,180	
Aldosteronizm pierwotny	ARR (pmol/l/ng/ml/h) (mediana [zakres])	173 (12–12 957)	83 (10–393)	0,088
	PRA (ng/ml/h) (mediana [zakres])	1,3 (0,07–5,7)	1,2 (0,38–5,9)	0,882

	PAC (pmol/l) (mediana [zakres])	163 (50–907)	85 (50–230)	0,006
Rozwiązanie problemu nadciśnienia tętniczego (liczba pacjentów)		13	19	0,007
Zaprzestanie przyjmowania leków na nadciśnienie w najdłuższym okresie obserwacji (liczba pacjentów)		13	19	0,021
Zmniejszenie liczby lub dawki przyjmowanych leków w najdłuższym okresie obserwacji (liczba pacjentów)		9	6	
Przyjmowanie takiej samej liczby lub dawki leków w najdłuższym okresie obserwacji (liczba pacjentów)		13	2	
Zwiększenie liczby lub dawki przyjmowanych leków w najdłuższym okresie obserwacji (liczba pacjentów)		1	0	
Nawrót nadciśnienia tętniczego po 1 roku (liczba pacjentów)		6/19	2/21	0,089
Bezpieczeństwo				
Zgon		0	0	-
Ciężkie powikłania	Krwawienie śródoperacyjne	0	1	0, 677
	Zakażony krwiałk zaotrzewnowy	1	0	
Lekkie powikłania	Niedodma płuc	0	1	0,403
	Odma płucna	3	0	
	Zakażenie dróg moczowych	0	2	
	Krwiałk zaotrzewnowy	3	0	
	Przełom nadciśnieniowy	3	2	
Podsumowanie				
<p>Podsumowanie: W badaniu wykazano, że leczenie RFA pacjentów z gruczolakami produkującymi aldosteron wiązało się z krótszym czasem operacji, szybszym powrotem do zdrowia, mniejszym zapotrzebowaniem na środki przeciwbólowe i krótszym pobytem w szpitalu w porównaniu z adrenalectomią laparoskopową, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Jednak RFA była gorsza od adrenalectomii laparoskopowej w zakresie ustępowania pierwotnego hiperaldosteronizmu i nadciśnienia tętniczego. Niezależnie od krótkoterminowych korzyści, niepełne usunięcie gruczolaka jest głównym problemem po RFA. Pod względem kosztów laparoskopowa adrenalectomia była droższa niż RFA. Jednak biorąc pod uwagę mniejszą skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego, długoterminowy koszt leczenia RFA może być wyższy niż adrenalectomii laparoskopowej. Niemniej jednak RFA można uznać za dobrą alternatywę dla operacji u pacjentów, którzy nie kwalifikują się lub niechętnie poddają się operacji, pod warunkiem zaakceptowania ryzyka powtórnej operacji i długoterminowej obserwacji do wystąpienia nawrotu pierwotnego hiperaldosteronizmu.</p> <p>Ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie posturografii i tomografii komputerowej do klasyfikacji podtypów pierwotnego hiperaldosteronizmu. Coraz więcej danych sugeruje, że posturografia ma niską czułość (44–56%) i ograniczoną specyficzność (71–75%) w podklasyfikacji APA rozrostu jednostronnego lub obustronnego. • Ki ka badań wykazało również, że dokładność obrazowania nadnerczy w lateralizacji źródła hiperaldosteronizmu jest słaba, ponieważ wiele gruczolaków lub obustronnych zmian nie można wykryć za pomocą CT i MRI, a przypadkowe guzy nadnerczy są częste u pacjentów w podeszłym wieku. 				

Tabela 24. Tabela wyników badania Sarwar 2016

Sarwar 2016						
Clinical Outcomes following Percutaneous Radiofrequency Ablation of Unilateral Aldosterone-Producing Adenoma: Comparison with Adrenalectomy						
Punkt końcowy	RFA N=12		Adrenaektomia N=32		Analiza statystyczna	
Okres obserwacji (mediana [SD])	463 (470) dni po leczeniu		299 (339) dni po leczeniu		-	
Długość hospitalizacji (średnia [SD]; zakres)	0,6 (0,8) dni; zakres: 0–2 dni		1,7 (1,4) dni; zakres: 0–7 dni		0,01	
Pacjenci wyleczeni z nadciśnienia	2 (17%)		12 (38%)		0,28	
Zmniejszenie liczby przyjmowanych leków (liczba pacjentów)	7 (58%)		13 (40%)		0,29	
Zmniejszenie dawki leku (liczba pacjentów)	2 (17%)		2 (6%)		0,29	
Brak odpowiedzi na leczenie (liczba pacjentów)	1 (8%)		5 (16%)		1,0	
	Przed procedurą	Po procedurze	Przed procedurą	Po procedurze	RFA przed vs po	Adrenaektomia przed vs po
Ciśnienie tętnicze krwi (średnia [SD])	145/94 (19/13) mmHg	129/81 (11/11) mmHg	144/89 (10/8) mmHg	128/85 (13/12) mmHg	0,02/0,001	< 0,0001/0,07
Poziom potasu	3,2 (0,6) mEq/L	4,2 (0,1) mEq/L	3,5 (0,6)	4,3 (0,6)	0,0004	<0,0001
Liczba leków przeciwnadciśnieniowych (średnia [SD])	3 (1,3)	1,75 (1,6)	2,7 (0,88)	1,1 (1,1)	0,008	<0,0001
Bezpieczeństwo						
Ciężkie powikłania	0		2		Nie szacowano	
Lekkie powikłania	0		3		Nie szacowano	
Pooperacyjne migotanie przedsionków z przyspieszoną częstością komór wymagające przyjęcia na oddział intensywnej terapii	2		0		Nie szacowano	
Powtórna hospitalizacja 7 dni od wypisu	1 (8,33%)		2 (6,25%)		Nie szacowano	
Podsumowanie						
Podsumowanie:						
W badaniu wykazano, że u pacjentów z jednostronnym gruczolakiem produkującym aldosteron potwierdzonym badaniem AVS stosując RFA można osiągnąć wyniki podobne do zabiegu adrenaektomii z mniejszą chorobowością zabiegową.						
Ograniczenia:						
<ul style="list-style-type: none"> • Mała liczba pacjentów; • Krótki okres obserwacji; • Śródzabiegowa utrata krwi została subiektywnie oszacowana przez lekarzy, ale nie wystąpiły istotne klinicznie powikłania krwotoczne lub konieczność transfuzji krwi w żadnej z badanych grup. • Heterogeniczność pacjentów wynikająca z faktu, że różni lekarze kierowali pacjentów na leczenie, ponadto pacjenci nie byli losowo przydzielani do grup. 						

- 20% pacjentów utracono z obserwacji (z badania wykluczano pacjentów utraconych z okresu obserwacji)
- Różne okresy obserwacji pacjentów w grupach

Tabela 25. Tabela wyników badania Yang 2016

Yang 2016 Comparison of radiofrequency ablation versus laparoscopic adrenalectomy for benign aldosterone-producing adenoma			
Punkt końcowy	RFA N=7	Adrenalectomia N=18	Analiza statystyczna
Zmiana ciśnienia skurczowego przed i po leczeniu (średnia [SD])	31,14 (12,35)	28,67 (24,71)	0,804
Zmiana ciśnienia rozkurczowego przed i po leczeniu (średnia [SD])	19,29 (8,44)	12,83 (15,82)	0,321
Zmniejszenie liczby przyjmowanych leków w porównaniu do stanu przed zabiegiem (średnia [SD])	2,00 (1,5)	1,50 (1,47)	0,428
Zmiana stężenia potasu w surowicy w porównaniu do stanu przed zabiegiem (średnia [SD])	-1,79 (0,45)	1,65 (1,27)	0,788
Zmiana stężenia aldosteronu w surowicy w porównaniu do stanu przed zabiegiem (średnia [SD])	442,83 (272,20)	447,3 (314,79)	0,983
Odpowiedź całkowita (liczba pacjentów)	100%	94%	Nie oszacowano
Czas zabiegu (średnia [SD])	105 (34) min.	194 (58) min.	<0,001
Długość hospitalizacji (średnia [SD])	2,9 (1,7) dni	4,2 (1,5) dni	0,075
Nasilenie bólu 1 dzień po zabiegu wg skali VAS (średnia [SD]; zakres)	2,0 (1,16); zakres: 1–4	4,22 (1,44); zakres: 2–7	<0,001
Bezpieczeństwo			
śródooperacyjny przełom nadciśnieniowy	1	0	Nie oszacowano
Podsumowanie			
<p>Podsumowanie: RFA pod kontrolą CT może być skuteczną i bezpieczną metodą leczenia małych gruczolaków nadnerczy produkujących aldosteron. Procedura może być alternatywą o niskiej inwazyjności dla pacjentów niekwalifikujących się do laparoskopowej adrenalectomii lub odmawiających tego leczenia.</p> <p>Ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie o charakterze retrospektywnym, obejmujące małą populację; • Brak losowego przydziału pacjentów do grup; • RFA przeprowadzane było wyłącznie w znieczuleniu ogólnym, co ograniczało kwalifikację pacjentów do tej procedury, którzy nie kwalifikowali się do znieczulenia ogólnego; • Przeprowadzono wyłącznie jedną sesję RFA, jednakże część pacjentów może wymagać więcej sesji z uwagi na wciąż występujące nadciśnienie tętnicze po pierwotnej RFA; • W grupie RFA nie przeprowadzono histopatologicznego potwierdzenia rozpoznania. 			

7.4. Ocena pewności dowodów naukowych (GRADE) dla wybranych punktów końcowych z badań pierwotnych

Tabela 26. Tabela podsumowująca wyniki dla wybranych punktów końcowych z badań włączonych do analizy

Punkt końcowy	Populacja (liczba i typ badań)	Efekt względny (95% CI)	Różnica bezwzględna (różnica ryzyka z RFA) (95% CI)	Liczba zdarzeń		Pewność danych	Interpretacja
				Ryzyko w grupie RFA	Ryzyko w grupie LA		
Nasilenie bólu po zabiegu wg skali VAS	25 (1 badanie obserwacyjne)	MD -2,22 (-3,31; -1,13)	-	2,0 (1,16)*	4,22 (1,44)*	⊕○○○ Very low ^{a,b,c,d,e}	Skala od 1 do 10 – niższa liczba pkt. oznacza mniejszy ból. Średnie nasilenie bólu po zabiegu wg skali VAS było o 2,22 pkt. niższe w grupie RFA w porównaniu z grupą LA. <i>Na podstawie danych mamy bardzo słabe przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>
Długość hospitalizacji	88 (2 badania obserwacyjne)	MD -1,92 (-2,4; -1,45)	-	-	-	⊕○○○ Very low ^{b,d,f,g}	Średnia różnica długości hospitalizacji wyniosła 1,92 dni, co oznacza, że pobyt w szpitalu był krótszy w grupie RFA w porównaniu z grupą LA. <i>Na podstawie danych mamy bardzo słabe przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>
Zaprzestanie przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych	107 (2 badania obserwacyjne)	OR 0,32 (0,13; 0,82)	27% mniej (41,8 mniej do 4,9 mniej)	21/48 (43,8%)	33/59 (55,9%)	⊕○○○ Very low ^{b,d,f}	Prawdopodobieństwo zaprzestania przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych po RFA jest o 68% mniejsze niż po LA. W grupie po przebytej RFA 27% mniej pacjentów ma szansę na zaprzestanie przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych. <i>Na podstawie danych mamy bardzo słabe przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>

Punkt końcowy	Populacja (liczba i typ badań)	Efekt względny (95% CI)	Różnica bezwzględna (różnica ryzyka z RFA) (95% CI)	Liczba zdarzeń		Pewność danych	Interpretacja
				Ryzyko w grupie RFA	Ryzyko w grupie LA		
Zmniejszenie liczby lub dawki przyjmowanych leków	107 (2 badania obserwacyjne)	OR 1.75 (0.67; 4,57)	13,4% więcej (10 mniej do 31 więcej)	22/48 (45,8%%)	19/59 (32,2%)	⊕○○○ Very low ^{b,d,e,f,h,i}	Zastosowanie RFA może nie mieć wpływu na zmniejszenie liczby lub dawki przyjmowanych leków w porównaniu z LA. <i>Na podstawie danych mamy bardzo słabe przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>
Odpowiedź całkowita na leczenie oceniona za pomocą CT	25 (1 badanie obserwacyjne)	OR 0.78 (0.03; 21,36)	1,5% mniej (60,7 mniej do 5,3 więcej)	7/7 (100%)	17/18 (94,4%)	⊕○○○ Very low ^{b,d,f,h,j}	Zastosowanie RFA może nie mieć wpływu na odpowiedź całkowitą w porównaniu z LA. <i>Na podstawie danych mamy bardzo słabe przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>
Odpowiedź na leczenie	44 (1 badanie obserwacyjne)	OR 0,49 (0,05; 4,70)	11,8% mniej (63,1 mniej do 11,8 więcej)	11/12 (91,7%)	27/32 (84,4%)	⊕○○○ Very low ^{b,d,f,j}	Zastosowanie RFA może nie mieć wpływu na odpowiedź na leczenie w porównaniu z LA. <i>Na podstawie danych mamy bardzo słabe przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>
Ciężkie powikłania	132 (3 badania obserwacyjne)	OR 1,31 (0,28; 6,20)	1,1% więcej (2,8 mniej do 16,2 więcej)	2/55 (3,6%)	3/77 (3,9%)	⊕○○○ Very low ^{b,d,f,h,j,k}	Zastosowanie RFA może nie mieć wpływu na występowanie ciężkich powikłań porównaniu z LA. <i>Na podstawie danych mamy bardzo słabe przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego.</i>

Punkt końcowy	Populacja (liczba i typ badań)	Efekt względny (95% CI)	Różnica bezwzględna (różnica ryzyka z RFA) (95% CI)	Liczba zdarzeń		Pewność danych	Interpretacja
				Ryzyko w grupie RFA	Ryzyko w grupie LA		
<p>CI: przedział ufności; MD: średnia różnica; RR: ryzyko względne; *średnia (SD)</p> <p>Klasyfikacja danych naukowych wg GRADE:</p> <p><i>Wysoka pewność – Pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego; dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.</i></p> <p><i>Umiarkowana pewność – Umiarkowane przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego; nowe dane o wyższej jakości prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą zmienić to oszacowanie.</i></p> <p><i>Niska pewność – Ograniczone przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego; prawdziwy efekt może znacznie się różnić od zaobserwowanego; dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie.</i></p> <p><i>Bardzo niska pewność – Bardzo słabe przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego, prawdziwy efekt prawdopodobnie znacznie się różni od zaobserwowanego.</i></p> <p>Wyjaśnienie przypisów:</p> <p>a. RFA przeprowadzane było wyłącznie w znieczuleniu ogólnym, co ograniczało kwalifikację pacjentów do tej procedury, którzy nie kwalifikowali się do znieczulenia ogólnego</p> <p>b. Autorzy nie zastosowali odpowiednich metod statystycznych, aby kontrolować czynniki zakłócające</p> <p>c. W grupie RFA nie przeprowadzono histopatologicznego potwierdzenia rozpoznania</p> <p>d. Wiarygodność zewnętrzna ograniczona ze względu na komparator</p> <p>e. Mała liczba pacjentów w obu grupach</p> <p>f. Zbyt mała liczba pacjentów badaniach, aby móc wykazać efekt (nie osiągnięto OIS)</p> <p>g. Brak możliwości oceny błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem ze względu na małą liczbę badań</p> <p>h. Średni okres obserwacji w poszczególnych grupach był różny</p> <p>i. Wyniki między badaniem Liu 2016 i Sarwar 2016 niespójne oraz nieistotne statystycznie, jednakże $I^2=4\%$</p> <p>j. 95% przedział ufności (CI) przecina linię braku efektu/szeroki przedział ufności</p> <p>k. Różnice w oszacowanej wielkości efektu pomiędzy badaniami Liu 2016, Sarwar 2016 i Yang 2016</p>							

7.5. Podsumowanie

W ramach analizy danych naukowych odnaleziono jeden przegląd systematyczny oraz 3 badania pierwotne. Poniżej przedstawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych.

W ramach przeglądu systematycznego Nadeem 2021, który obejmował 15 badań o łącznej liczbie 292 pacjentów z guzami pierwotnymi lub wtórnymi nadnerczy wykazano, że:

- Skumulowany **wskaźnik sukcesu technicznego** z 15 badań wyniósł 99% a wyniki były nieco lepsze u pacjentów pierwotnymi guzami (100%) w porównaniu z podgrupą pacjentów z wtórnymi guzami (97,9%), co może wynikać z faktu, że wielkość guzów pierwotnych była mniejsza.
- Oceniano **przeżycie całkowite** w różnych punktach czasowych w poszczególnych badaniach, które w okresie 1 roku wahało się od 50% do 65,7%, a w okresie 5 lat od leczenia wyniosło 22,9% (Hasegawa 2015).
- **Mediana czasu przeżycia** oceniana w dwóch badaniach wynosiła 14 miesięcy.
- Oceniano **progresję miejscową guza** w różnych punktach czasowych w poszczególnych badaniach co uniemożliwiło dokonanie analizy zbiorczej. Jednakże wyniki na przestrzeni 3 miesięcy do 91 miesięcy mieściły się w zakresie od 15,8% progresji miejscowych guza do 5,1%. Najwyższe wskaźniki progresji miejscowej guza odnotowano w punkcie czasowym po 3 latach i po 5 latach (43,6%).

3 badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniały populację pacjentów z gruczolakami nadnercza produkującymi aldosteron (Liu 2016, Sarwar 2016, Yang 2016). W badaniach analizowano zróżnicowane punkty końcowe, do najistotniejszych z nich należą:

- **Nasilenie bólu po zabiegu wg skali VAS** (1 badanie), było niższe w grupie pacjentów leczonych RFA w porównaniu z pacjentami, którzy przeszli laparoskopową adrenalektomię [MD=2,22; (95%CI: 3,31;1,13)]; jednakże dane z badania charakteryzują się bardzo niską pewnością.
- **Długość hospitalizacji** oceniono w 3 badaniach. W badaniu Liu 2016 w grupie pacjentów leczonych RFA pacjenci istotnie statystycznie krócej byli hospitalizowani niż pacjenci po laparoskopowej adrenalektomii (mediana 2 vs 4 dni, $p<0,001$). Metaanaliza dwóch badań wykazała, że średnia różnica długości hospitalizacji wyniosła -1,92 dni (95%CI: -2,40; -1,45), co oznacza, że pobyt w szpitalu był istotnie statystycznie krótszy w grupie RFA w porównaniu z grupą leczoną laparoskopową adrenalektomią. Jednakże dane naukowe charakteryzują się bardzo niską pewnością. Prawdopodobieństwo **zaprzestania przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych** po RFA jest istotnie statystycznie o 34% mniejsze niż po laparoskopowej adrenalektomii (metaanaliza dwóch badań). Jednakże dane naukowe charakteryzują się bardzo niską pewnością.
- Więcej pacjentów w grupie po laparoskopowej adrenalektomii **doświadczyło zmniejszenia liczby lub dawki przyjmowanych leków** przeciwnadciśnieniowych, jednakże różnica była nieistotna statystycznie. W badaniu Yang 2016 oceniono średnie zmniejszenie liczby przyjmowanych leków, jednakże różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie (2,00 vs 1,50; $p=0,428$).
- **Odpowiedź na leczenie** była oceniana w dwóch badaniach, jednakże ze względu na różnice w definicjach nie było możliwe połączenie wyników za pomocą metaanalizy. W badaniu Yang 2016 wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odpowiedzi całkowitej na leczenie ocenianej za pomocą CT. Również w badaniu Sarwar 2016 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odpowiedzi na leczenie.
- Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w **częstości występowania ciężkich powikłań** po zabiegu (metaanaliza 3 badań). Jednakże dane z badania charakteryzują się bardzo niską pewnością

-
- Analizując wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych procedur medycznych należy wziąć pod uwagę ich specyfikę i ograniczenia w możliwości przeprowadzenia eksperymentalnych badań klinicznych oraz badań na dużych populacjach.

8. Przegląd analiz ekonomicznych

8.1. Metodyka

Efektywność ekonomiczną zastosowania przezkórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy oceniono na podstawie wyników przeglądu systematycznego analiz/badań ekonomicznych oraz raportów HTA. Kryteria włączenia/wykluczenia badań z przeglądu zostały opracowane zgodnie ze schematem PICOS (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej).

W wyniku analizy zebranego materiału dowodowego oraz opinii ekspertów w niniejszym raporcie odstąpiono od przeprowadzania modelowania ekonomicznego ze względu na:

- niewielką liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia guzów nadnerczy metodą termoablacji (wg eksperta od 10 do 30 pacjentów/rocznie),
- zróżnicowane typy guzów nadnerczy (łagodne lub złośliwe), które można poddać leczeniu wnioskowanym świadczeniem,
- brak możliwości wiarygodnego określenia wszystkich potencjalnych wariantów leczenia systemowego pacjentów z guzem nadnerczy. W analizowanym wskazaniu leczenie systemowe opiera się na wielu różnych schematach lekowych dostępnych dla pacjentów zarówno w ramach programów lekowych, jak i katalogu chemioterapii. Przerzuty do nadnerczy mogą być efektem rozwoju szeregu nowotworów pierwotnych, dla których istnieją różne schematy lekowe stosowane w praktyce klinicznej,
- ponadto uwzględnienie w analizie kosztów leczenia systemowego oznaczałoby konieczność uwzględnienia indywidualnych preferencji pacjenta, kosztów związanych z uzyskaniem lub brakiem uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz ewentualnej wznowy nowotworu i pojawienia się przerzutów,
- nie ma także możliwości określenia odsetków pacjentów, którzy stosują określone schematy leczenia (przy tak małej liczbie pacjentów jest to tym bardziej utrudnione). Ponadto nie jest możliwe określenie, ile czasu w danym roku pacjent korzysta z leczenia systemowego przed zabiegiem termoablacji guzów nadnerczy.

Uwzględniając powyższe, uznano, że wyniki analizy ekonomicznej byłyby obciążone zbyt dużą niepewnością, aby można było na jej podstawie dokonać wiarygodnego wnioskowania o interwencji ocenianej.

Tabela 27. Kryteria włączenia i wykluczenia dla analizy efektywności ekonomicznej

Zmienna	Opis
Populacja docelowa	Chorzy z guzem nadnerczy
Interwencja	Termoablacja
Komparator	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono
Metodyka badań klinicznych	Badania ekonomiczne, analizy HTA
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • doniesienia naukowe w języku innym niż polski i angielski, • abstrakty konferencyjne / publikacje z brakiem dostępu do pełnego tekstu, • inne badania nie spełniające kryteriów analizy ekonomicznej, • analizy kosztów korzyści (ang. <i>cost benefit analysis</i>, CBA).

Pierwotne źródło informacji dotyczących wyników stanowią następujące typy analiz ekonomicznych:

- analiza użyteczności kosztów (ang. *cost utility analysis*, CUA),
- analiza efektywności kosztów (ang. *cost effectiveness analysis*, CEA),
- analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*, CMA),
- analiza konsekwencji kosztów (ang. *cost consequences analysis*, CCA),

obejmujące zastosowanie termoablacji w leczeniu guzów nadnerczy. W analizie efektywności ekonomicznej wyszukiwano przeglądy systematyczne oraz pierwotne badania ekonomiczne (publikacje pełnotekstowe) oraz raporty oceny technologii medycznych (pełne raporty lub streszczenia). Analizy CBA zgodnie z wytycznymi AOTMiT nie są rekomendowane w polskich warunkach i w związku z tym nie zostały włączone do niniejszego opracowania.

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono w dniu 08.11.2022 r. w następujących elektronicznych bazach informacji medycznej:

- MEDLINE (*via Ovid*),
- EMBASE (*via Ovid*),
- *The Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (dostęp z <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>),
- rejestr analiz kosztów-efektywności CEAR - *Center for the Evaluation of Value and Risk in Health* (<https://cear.tuftsmedicalcenter.org/>).

Strategie wyszukiwania dowodów naukowych wraz z wynikami wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w rozdziale 14 (załącznik 4 i 5).

Proces selekcji przeprowadzono dwuetapowo w oparciu o wyżej opisane kryteria włączenia i wykluczenia. W pierwszym etapie analizowano tytuły oraz streszczenia, na podstawie których została opracowana lista badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy ekonomicznej. W drugiej kolejności przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne wersje publikacji, uwzględniając przy tym wszystkie kryteria włączenia do analizy. Następnie ustalono ostateczną listę badań, które poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności opisywanych wyników. Selekcja artykułów na podstawie pełnych tekstów została przeprowadzona przez dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności opinii ostateczną decyzję podejmowano na drodze konsensusu z udziałem trzeciego analityka.

8.2. Wyniki i podsumowanie

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych/analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania przezsokrnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Obecnie przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy nie jest finansowana ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Przedmiotowe świadczenia nie znajdują się w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.

9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

9.2.1. Metodyka

Niniejsza analiza dotyczy oceny konsekwencji finansowych z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w przypadku wprowadzenia zmian do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tekst jednolity: Dz.U. z 2017 poz. 2295 ze zm.).

Przedstawione w niniejszej analizie konsekwencje finansowe wprowadzenia proponowanych zmian stanowią koszt inkrementalny, czyli różnicę w kosztach pomiędzy scenariuszem „nowym” a „istniejącym”. W analizie wpływu na budżet płatnika (ang. *Budget Impact Analysis*, BIA) zastosowano podejście przyjęte w obowiązujących wytycznych³⁶, zgodnie z którym analiza przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, a przedstawiane koszty nie są dyskontowane. Analiza oceny konsekwencji finansowych została przeprowadzona w 5-letnim horyzoncie czasowym. Dane kosztowe odzwierciedlają szacunkowe koszty poniesione przez płatnika publicznego związane z udzielaniem świadczeń.

Scenariusz „istniejący” – przedstawia szacowane koszty NFZ w perspektywie 5-letniej związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu terapiami alternatywnymi (komparatorami). W ramach scenariusza istniejącego świadczenie przezkórna termoablacja pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0) nie jest finansowane ze środków publicznych.

Scenariusz „nowy” – przedstawia szacowane koszty NFZ w perspektywie 5-letniej związane z finansowaniem ze środków publicznych analizowanego świadczenia tj. przezkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0).

Oszacowania kosztów w ramach analizy wpływu na budżet płatnika dokonano przy uwzględnieniu najbardziej prawdopodobnych wartości paramentów wejściowych – analiza podstawowa oraz w ramach analizy wrażliwości (wariant: minimalny i maksymalny).

9.2.2. Założenia analizy

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego przyjęto założenia na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych i opinii ekspertów klinicznych, umożliwiających oszacowanie kosztów całkowitych

³⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2016). *Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0.* Pozyskano z: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf, dostęp 23.11.2022 r.

w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” analizy podstawowej oraz wariantu minimalnego i maksymalnego. W niniejszej analizie uwzględniono następujące zmienne:

- liczebność populacji w 5-letnim horyzoncie czasowym wraz z określeniem populacji w wariacie minimalnym i maksymalnym,
- współczynnik liczby procedur w przeliczeniu na pacjenta/rok wynikający ze specyfiki populacji oraz wskazań medycznych w oparciu o dane literaturowe oraz konsultacje z ekspertem klinicznym,
- udział procentowy poszczególnych terapii alternatywnych (komparatorów) wskazanych przez ekspertów klinicznych,
- koszt świadczenia przezkórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nadnerczy w oparciu o dane z Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej opracowanej przez Konsultanta Krajowego ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej,
- wartość punktową oraz wartość punktu rozliczeniowego leczenia paliatywnego przyjęto w oparciu o obwieszczenie Prezesa AOTMiT z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna³⁷,
- średnia liczba dni hospitalizacji w ramach leczenia paliatywnego na podstawie danych sprawozdawczych NFZ za lata 2019–2021 – średni czas hospitalizacji w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne (5.15.00.0000146) wynosi 41 dni.

Uwzględnione zmienne oraz ich wartości przyjęte w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Założenia dotyczące zmiennych uwzględnionych w analizie umożliwiających oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ)

Zmienna	Wartość
Liczebność populacji w analizie podstawowej	Szczegółowe dane: podpunkt 9.2.3 poniżej*
Liczebność populacji w wariacie minimalnym	1. rok: 5, 2. rok: 10, 3. rok: 15, 4. rok: 20, 5. rok: 25*
Liczebność populacji w wariacie maksymalnym	1. rok: 10, 2. rok: 20, 3. rok: 30, 4. rok: 40, 5. rok: 50*
Odsetek pacjentów stosujących poszczególne terapie alternatywne – scenariusz „istniejący”	Teleradioterapia stereotaktyczna – 20% Leczenie paliatywne – 80%
Współczynnik liczby procedur termoablacji na pacjenta/rok	1,0*
Koszt świadczenia termoablacji	18 217 zł**
Koszt teleradioterapii stereotaktycznej	14 571 zł^^
Koszt leczenia paliatywnego/dzień	343 zł#
Średni czas leczenia paliatywnego na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	41 dni##
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odczucia bólu w wyniku zastosowania termoablacji (zmniejszenie stosowania leków przeciwbólowych)	20%*
Koszt leczenia systemowego	Odstąpiono od obliczenia

* na podstawie opinii ekspertów klinicznych; ** na podstawie Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej; ^ wartość produktu rozliczeniowego NFZ 5.51.01.0008053 – 81.65 wartebroplastyka, pomniejszony o 20%^{38,39}; ^^ wartość produktu rozliczeniowego NFZ 5.07.01.0000056 – Teleradioterapia stereotaktyczna, 14 571 pkt (1 pkt = 1 zł)⁴⁰; # Koszt opieki leczenia paliatywnego przyjęto na podstawie taryfy świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym) – 6,10 pkt

³⁷ Obwieszczenie Prezesa AOTMiT z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna; pozyskano z [AOTMiT Obwieszczenie Prezesa - opieka paliatywna](#) dostęp 01.12.2022

³⁸ Zarządzenie nr 127/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne – załącznik 1A

³⁹ Zarządzenie nr 127/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne – załącznik 7

⁴⁰ Zarządzenie nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne – załącznik 1D

(1 pkt = 56,19 zł)⁴¹; ## średni czas pobytu na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne przyjęto na podstawie danych sprawozdawczych NFZ jako średnią wartość z lat 2019–2021.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

W ramach niniejszej analizy odstąpiono od obliczenia kosztu leczenia systemowego z uwagi na:

- niewielką liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia metodą przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0) (10 pacjentów w 1. roku analizy),
- zróżnicowane typy guzów nadnerczy (łagodne lub złośliwe), które można poddać leczeniu wnioskowanym świadczeniem,
- brak możliwości wiarygodnego określenia w analizie wszystkich potencjalnych wariantów leczenia systemowego pacjentów z guzem nadnerczy biorąc pod uwagę:
 - leczenie systemowe w analizowanym wskazaniu opiera się na wielu różnych schematach lekowych dostępnych dla pacjentów zarówno w ramach programów lekowych, jak i katalogu chemioterapii,
 - konieczność uwzględnienia indywidualnych preferencji pacjenta, kosztów związanych z uzyskaniem lub brakiem uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz ewentualnej wznowy nowotworu i pojawienia się przerzutów,
 - konieczność określenia odsetków pacjentów, którzy stosują określone schematy leczenia (przy tak małej liczbie pacjentów jest to tym bardziej utrudnione), jak również konieczność uwzględnienia leczenia systemowego nie tylko w scenariuszu „istniejącym”, ale również w scenariuszu „nowym”,
 - trudność w określeniu, ile czasu w danym roku pacjent korzysta z leczenia systemowego przed zabiegiem termoablacji guzów nadnerczy.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia w ramach scenariusza „istniejącego” oraz „nowego” odstąpiono od obliczenia kosztu leczenia systemowego stosowanego w leczeniu guzów nadnerczy, u pacjentów którzy potencjalnie kwalifikują się do zabiegu termoablacji.

9.2.3. Liczba pacjentów – scenariusz „istniejący” oraz „nowy”

Liczba pacjentów w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” jest identyczna. Pacjenci w scenariuszu „istniejącym” stanowią populację objętą obecnie dostępnymi metodami terapeutycznymi wskazanymi przez ekspertów klinicznych:

- teleradioterapią stereotaktyczną lub,
- leczeniem paliatywnym.

W ramach scenariusza „nowego” przedstawiono potencjalną populację, która kwalifikuje się do leczenia metodą przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0) wg określonych kryteriów włączenia i wykluczenia na podstawie wskazań medycznych. Populacja docelowa ma charakter populacji otwartej. Założono, że świadczenie przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej jest nowym rozwiązaniem, w którym niezbędna jest edukacja personelu medycznego, aktualizacja wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz dostosowanie placówek do minimalnych wymagań dotyczących niezbędnego sprzętu oraz infrastruktury, w związku z czym trudnym jest określenie momentu osiągnięcia

⁴¹ Obwieszczenie Prezesa AOTMiT z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna; pozyskano z: [AOTMiT Obwieszczenie Prezesa - opieka paliatywna](#) dostęp 01.12.2022

stabilizacji w zakresie liczby pacjentów. Oszacowanie populacji w wariacie minimalnym i maksymalnym przedstawiono w zaokrągleniu do liczb całkowitych.

Tabela 29. Prognozowana liczba pacjentów z guzami nadnerczy w ramach scenariusza „istniejącego” oraz kwalifikująca się do świadczenia przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej w ramach scenariusza „nowego”

Lp.	Rok	Scenariusz „istniejący” / „nowy”		
		Wariant minimalny	Analiza podstawowa	Wariant maksymalny
1	2023 – 1. rok	5	10	10
2	2024 – 2. rok	10	15	20
3	2025 – 3. rok	15	20	30
4	2026 – 4. rok	20	25	40
5	2027 – 5. rok	25	30	50
Razem		75	100	150

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie opinii ekspertów klinicznych]

9.2.4. Wyniki analizy – wariant podstawowy – scenariusz „istniejący” oraz „nowy”

Oszacowania kosztów w scenariuszu „nowym” oraz „istniejącym” dokonano zgodnie z przyjętymi w analizie założeniami (Tabela 28). Koszty scenariusza „nowego” stanowią iloczyn liczby pacjentów, współczynnika liczby procedur przypadających na pacjenta w ciągu roku, kosztu świadczenia przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej oraz kosztów związanych z leczeniem paliatywnym. Koszty scenariusza „istniejącego” zostały oszacowane na podstawie iloczynu liczby pacjentów, odsetków pacjentów stosujących poszczególne terapie alternatywne i ich kosztów.

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty NFZ w związku z objęciem finansowaniem ze środków publicznych analizowanego świadczenia.

Tabela 30. Wyniki analizy w wariacie podstawowym – szacunkowe koszty finansowania przez NFZ świadczenia przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (scenariusz „nowy”) oraz terapii alternatywnych (scenariusz „istniejący”)

Lp.	Rok	Koszty
Scenariusz „istniejący”		
1	2023 – 1. rok	141 567 zł
2	2024 – 2. rok	212 350 zł
3	2025 – 3. rok	283 134 zł
4	2026 – 4. rok	353 917 zł
5	2027 – 5. rok	424 701 zł
Razem		1 415 670 zł
Scenariusz „nowy”		
1	2023 – 1. rok	294 595 zł
2	2024 – 2. rok	441 892 zł
3	2025 – 3. rok	589 190 zł
4	2026 – 4. rok	736 487 zł
5	2027 – 5. rok	883 785 zł
Razem		2 945 950 zł
Koszty inkrementalne		
1	2023 – 1. rok	153 028 zł
2	2024 – 2. rok	229 542 zł

Lp.	Rok	Koszty
3	2025 – 3. rok	306 056 zł
4	2026 – 4. rok	382 570 zł
5	2027 – 5. rok	459 084 zł
Razem		1 530 280 zł

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

9.2.5. Analiza wrażliwości

W związku z ograniczeniami wynikającymi z przyjętych założeń oraz wynikami analizy podstawowej dokonano szacowania kosztów finansowania ze środków publicznych w ramach analizy wrażliwości w ramach wariantu minimalnego i maksymalnego. Podstawę różnic w porównaniu z analizą podstawową stanowiły przyjęte przez Agencję założenia dotyczące liczebności populacji oszacowane na podstawie opinii ekspertów. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości – szacunkowe koszty finansowania przez NFZ świadczenia przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (scenariusz „nowy”) oraz terapii alternatywnych (scenariusz „istniejący”)

Lp.	Rok	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Scenariusz „istniejący”			
1	2023 – 1. rok	70 783 zł	141 567 zł
2	2024 – 2. rok	141 567 zł	283 134 zł
3	2025 – 3. rok	212 350 zł	424 701 zł
4	2026 – 4. rok	283 134 zł	566 268 zł
5	2027 – 5. rok	353 917 zł	707 835 zł
Razem		1 061 752 zł	2 123 504 zł
Scenariusz „nowy”			
1	2023 – 1. rok	147 297 zł	294 595 zł
2	2024 – 2. rok	294 595 zł	589 190 zł
3	2025 – 3. rok	441 892 zł	883 785 zł
4	2026 – 4. rok	589 190 zł	1 178 380 zł
5	2027 – 5. rok	736 487 zł	1 472 975 zł
Razem		2 209 462 zł	4 418 924 zł
Koszty inkrementalne			
1	2023 – 1. rok	76 514 zł	153 028 zł
2	2024 – 2. rok	153 028 zł	306 056 zł
3	2025 – 3. rok	229 542 zł	459 084 zł
4	2026 – 4. rok	306 056 zł	612 112 zł
5	2027 – 5. rok	382 570 zł	765 140 zł
Razem		1 147 710 zł	2 295 420 zł

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

9.2.6. Ograniczenia analizy

- Zmienne uwzględnione w modelu analizy bazują głównie na opiniach eksperckich jako najlepszym dostępnym źródle danych wobec braku:
 - danych historycznych dotyczących finansowania przedmiotowego świadczenia,
 - szczegółowych danych epidemiologicznych,

- danych kosztowych odnoszących się do oszacowań wartości poszczególnych procedur/ świadczeń,
- Mała liczebność populacji docelowej może potencjalnie zwiększać niepewność oszacowań kosztów związanych z finansowaniem ze środków publicznych przedmiotowego świadczenia.
- Wobec zróżnicowanego postępowania terapeutycznego pacjentów z guzem nadnerczy kwalifikujących się do przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej, brak możliwości szczegółowego określenia wszystkich możliwych schematów postępowania i określenia kosztów tych terapii w obu scenariuszach.
- Brak szczegółowej wyceny wnioskowanego świadczenia w analizowanym wskazaniu.
- Przyjęto w obliczeniach kosztów opieki paliatywnej wycenę punktową bazującą na obwieszczeniu Prezesa AOTMiT z 2016 roku. Nie uwzględniono możliwości negocjacji wartości punktowej świadczeń w ramach opieki paliatywnej.
- Brak możliwości określenia czasu osiągnięcia stabilizacji rocznej liczby pacjentów od momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych świadczenia przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nadnerczy.
- Z uwagi na ograniczone dane oraz niski odsetek powikłań po zabiegu przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej w guzach nadnerczy odstąpiono od oszacowania kosztów leczenia powikłań.
- W niniejszej analizie, w celu obliczenia kosztu inkrementalnego, nie uwzględniono odpowiedzi pacjentów na leczenie. W odnalezionych danych naukowych sukces techniczny rozumiany jako skuteczna przezskórna ablacja guza oszacowano na >97%.

9.2.7. Podsumowanie

Niniejsza analiza stanowi oszacowanie przewidywanych skutków finansowych wprowadzenia proponowanych zmian do rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. Obecnie świadczenie obejmujące przezskórna termoablację przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0) nie jest finansowane ze środków NFZ. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w 5-letnim horyzoncie czasowym. W jej ramach porównano scenariusz „istniejący” zakładający finansowanie terapii alternatywnych (komparatorów) oraz brak finansowania świadczenia przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej oraz scenariusz „nowy” zakładający objęcie finansowaniem wnioskowanego świadczenia.

- Potencjalna populacja w scenariuszu „nowym” to pacjenci, którzy kwalifikują się do leczenia metodą przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy wg określonych kryteriów włączenia i wykluczenia na podstawie wskazań medycznych.
- Pacjenci w scenariuszu „istniejącym” stanowią populację otrzymującą dostępne obecnie metody terapeutyczne wskazane przez ekspertów klinicznych: teleradioterapię stereotaktyczną oraz leczenie paliatywne.
- Prognozowana liczba pacjentów w analizowanym wskazaniu w ramach scenariusza „istniejącego” oraz „nowego” kwalifikująca się do przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy jest identyczna i wynosi: 10 (1. rok), 15 (2. rok), 20 (3. rok), 25 (4. rok), 30 (5. rok).
- Prognozowana liczba świadczeń w ciągu roku wynosi 1,0 zabieg na pacjenta.
- Objęcie finansowaniem przedmiotowego świadczenia wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy w ramach wariantu podstawowego.

- Koszty inkrementalne wariantu podstawowego wynoszą odpowiednio:
 - 1. rok: 153 028 zł,
 - 2. rok: 229 542 zł,
 - 3. rok: 306 056 zł,
 - 4. rok: 382 570 zł,
 - 5. rok: 459 084 zł.
- Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości zarówno w wariacie minimalnym, jak i maksymalnym również wskazują na dodatkowe koszty płatnika publicznego w przypadku objęcia finansowaniem świadczenia przezskórna termoablację przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (ICD-10: C74, C79.7, D35.0).

10. Dostępność zasobów

W ramach opracowania dokonano analizy możliwości polskiego systemu ochrony zdrowia w kontekście wykonalności wprowadzenia zmian związanych z objęciem finansowaniem ze środków publicznych świadczenia „Przeszkórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy”. Wzięto pod uwagę m.in. wymagania i dostępność zasobów w zakresie personelu i wyposażenia niezbędnego do realizacji ww. świadczenia. Dane źródłowe uzyskano od ekspertów klinicznych, wykorzystano także zasoby Bazy Analiz Systemowych i Wdrożeniowych.

Kwalifikacja do zabiegu termoablacji odbywa się w ramach specjalistycznych konsultacji w ramach panelu interdyscyplinarnego z udziałem co najmniej: onkologa, radiologa zabiegowego i chirurga. Przed zabiegiem wykonuje się badania laboratoryjne i obrazowe – w przypadku guzów nadnerczy jest to badanie TK.

Obecnie zabiegi ablacji pod kontrolą technik obrazowania wykonuje się w pracowniach tomografii komputerowej dysponujących tomografami komputerowymi umożliwiającymi kontrolę położenia elektrod/anten podczas zabiegu. W opinii ekspertów obecnie liczba urządzeń tego typu w Polsce wynosi kilkanaście egzemplarzy (spośród ogółem 706 tomografów komputerowych dostępnych w Polsce w 2020 r.⁴²). Jest to istotne ograniczenie redukujące liczbę pracowni, w których możliwe jest obecnie wykonanie świadczeń termoablacji. Eksperti wskazują przy tym na potencjalne rozszerzenie w przyszłości zakresu pracowni wykonujących zabiegi ablacyjne o pracownie rezonansu magnetycznego. W przypadku kontroli zabiegu rezonansem magnetycznym wskazane jest, zdaniem ekspertów, posiadanie przez pracownię również urządzenia w wariacie zabiegowym, nie jest to jednak wymóg obligatoryjny, jak ma to miejsce w przypadku tomografu komputerowego (z uwagi na możliwość wykonania procedury dowolnym urządzeniem MR). Według danych z 2020 r. w Polsce funkcjonowały ogółem 433 urządzenia do rezonansu magnetycznego⁴³.

Niezależnie od rodzaju ośrodka wykonującego zabieg termoablacji istotnym czynnikiem limitującym szybkie wdrożenie tych świadczeń jest ograniczona dostępność zespołów zabiegowych doświadczonych w ich realizacji. Zespół niezbędny dla wykonania termoablacji powinien obejmować: lekarza anestezjologa, 2 lekarzy radiologów wyspecjalizowanych w procedurach onkologicznych pod kontrolą TK lub MR pielęgniarkę anestezjologiczną, pielęgniarkę zabiegową i technika elektroradiologii.

Kluczowe wymagania oraz ich dostępność przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Warunki realizacji wskazane w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej

Nazwa	Wymagania
Wymagania formalne	<ul style="list-style-type: none"> • oddział szpitalny o profilu radiologia
Personel medyczny*	<ol style="list-style-type: none"> 1) Co najmniej dwóch lekarzy posiadających tytuł specjalisty w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej lub posiadających specjalizację II stopnia w dziedzinie radiologii lub rentgenodiagnostyki lub radiodiagnostyki z następującym udokumentowanym doświadczeniem w radiologii zabiegowej: <ol style="list-style-type: none"> a. Samodzielne wykonanie co najmniej 200 zabiegów pod kontrolą TK w obrębie jamy brzusznej; 2) Lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii. 3) Pielęgniarka po przeszkoleniu w zakresie specyfiki zabiegów radiologii interwencyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem zabiegów pod kontrolą TK. 4) Pielęgniarka anestezjologiczna (tj. pielęgniarka, która ukończyła specjalizację w dziedzinie pielęgniarstwa anestezjologicznego i intensywnej opieki, lub pielęgniarka, która ukończyła kurs kwalifikacyjny w dziedzinie pielęgniarstwa anestezjologicznego i intensywnej opieki, lub pielęgniarka w trakcie specjalizacji w dziedzinie pielęgniarstwa anestezjologicznego i intensywnej opieki). 5) Technik elektroradiologii po przeszkoleniu w zakresie specyfiki zabiegów radiologii interwencyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem zabiegów pod kontrolą TK.
Organizacja udzielania świadczeń	<ol style="list-style-type: none"> 1) Całodobowa opieka lekarska we wszystkie dni tygodnia na oddziale, na którym pacjent przebywa po zabiegu

⁴² Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/sprzet-medyczny/>, dostęp: 30.11.2022

⁴³ Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/sprzet-medyczny/>, dostęp: 30.11.2022

Nazwa	Wymagania
Zapewnienie realizacji badań	W lokalizacji: <ol style="list-style-type: none"> 1) Tomograf komputerowy zabiegowy (z fluoroskopią TK). 2) Aparat do znieczulenia ogólnego 3) Gazy medyczne 4) Oddział chirurgiczny konieczny w razie wystąpienia pow. kł. pozabiegowych Dostęp do: <ol style="list-style-type: none"> 1) badań laboratoryjnych 2) RTG
<p>* W trakcie realizacji zlecenia otrzymano od eksperta weryfikację wymogów dot. personelu ([REDACTED]). Ekspert po konsultacji z innymi specjalistami zaproponował następującą modyfikację wymogów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Co najmniej dwóch lekarzy: <ol style="list-style-type: none"> a) Co najmniej jeden lekarz posiadający tytuł specjalisty w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej lub posiadający specjalizację II stopnia w dziedzinie radiologii lub rentgenodiagnostyki lub radiodiagnostyki oraz b) Lekarz posiadający tytuł specjalisty w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej lub posiadający specjalizację II stopnia w dziedzinie radiologii lub rentgenodiagnostyki lub radiodiagnostyki lub posiadający tytuł specjalisty w dziedzinie chirurgii ogólnej lub chirurgii onkologicznej lub lekarz w trakcie specjalizacji w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej. 2) Co najmniej jeden z lekarzy wykonujących zabieg powinien mieć udokumentowane doświadczenie samodzielne wykonanie co najmniej 200 zabiegów pod kontrolą TK w obrębie jamy brzusznej. 3) Lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii. 	

Zgodnie z opinią ekspertów obecne zasoby systemowe stanowią istotne ograniczenie w kontekście zdolności do wykonywania zabiegów termoablacji we wskazaniu uwzględnionym w niniejszym opracowaniu. Ograniczenia związane są przede wszystkim z brakiem finansowania ww. świadczeń ze środków publicznych skutkującym brakiem zasadności zwiększania zasobów w zakresie procedur ablacyjnych. W rezultacie liczba wykonywanych zabiegów w pierwszych latach od rozpoczęcia finansowania wnioskowanego świadczenia będzie niewielka. W kolejnych latach, wraz z przewidywanym wzrostem liczby specjalistów wykwalifikowanych w zabiegach termoablacji oraz przekonanych o słuszności zastosowania tej terapii, a także dostępności niezbędnego sprzętu, liczba wykonywanych zabiegów będzie rosła. Istotnym aspektem związanym ze zwiększeniem liczby zabiegów będzie aktualizacja i rozpowszechnienie wytycznych klinicznych wskazujących na zasadność wykonywania termoablacji i ich adaptacja w warunkach polskich. W opinii ekspertów roczna liczba zabiegów ustabilizuje się w ciągu 5–10 lat.

11. Podsumowanie końcowe

- Kliniczne wskazania do ablacji guza dzielą się na ablacje wykonywane w celu wyleczenia (tj. osiągnięcia celu, jakim jest całkowita eradykacja wszystkich znanych komórek nowotworowych w obrębie guza(-ów) i bez innych znanych ognisk nowotworowych w organizmie) lub paliatywne (w celu złagodzenia objawów choroby).
- Analizowane świadczenie odnosi się do termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą obrazowania tj. tomografii komputerowej. Obrazowanie stosowane jest w celu planowania zabiegu, właściwego celowania w trakcie zabiegu, monitorowania, modyfikacji śródzabiegowej i oceny odpowiedzi na leczenie.
- Wskazuje się, że w badaniach klinicznych oceniających stosowanie ablacji guzów należy oceniać następujące kategorie punktów końcowych: wyniki kliniczne istotne dla pacjenta (czy nastąpiła poprawa kliniczna np. kontroli guza, przeżycia pacjentów, jakości życia lub złagodzenia bólu?), sukces techniczny (czy guz był leczony zgodnie z protokołem i czy został całkowicie pokryty strefą ablacji?), skuteczność techniki (czy guz został skutecznie usunięty?), zachorowalność (czy uniknięto struktur krytycznych i powikłań?)⁴⁴.
- Analizując wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych procedur medycznych należy wziąć pod uwagę ich specyfikę i ograniczenia w możliwości przeprowadzenia eksperymentalnych badań klinicznych oraz badań na dużych populacjach.
- W badaniach włączonych do analizy wskazano, że sukces techniczny wnioskowanego świadczenia wynosi co najmniej 97%, a w niektórych badaniach sięgał 100%.
- Wykazano korzystny profil bezpieczeństwa z niewielkim odsetkiem pacjentów, u których wystąpiły powikłania.
- Na podstawie opinii ekspertów klinicznych, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz analizy danych naukowych pochodzących z przeglądów systematycznych można wnioskować, że populacja docelowa pacjentów kwalifikujących się do metod ablacyjnych w leczeniu guzów nowotworowych (pierwotnych lub wtórnych) powinna być ściśle wyselekcjonowana. Pacjenci, powinni spełniać następujące kryteria kwalifikacji do wnioskowanego świadczenia: pacjenci niekwalifikujący się do resekcji chirurgicznej ze względu na stan zaawansowania lub choroby współtowarzyszące lub pacjent odmawiający leczenia chirurgicznego, zmiany <4 cm, wznowy po resekcji, wystąpienia potrzeby zmniejszenia objawów wywoływanych przez guzy hormonalnie czynne.
- W badaniach porównujących techniki ablacyjne z resekcją chirurgiczną podkreśla się przewagę przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej ze względu na mniejszą inwazyjność, krótszy okres rekonwalescencji (i pobytu w szpitalu) oraz niewielki odsetek powikłań.
- Metoda przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej stanowi dodatkową opcję terapeutyczną dla pacjentów obecnie leczonych paliatywnie lub poddanych leczeniu systemowemu lub radioterapią stereotaktyczną.
- Ekspert kliniczny w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej wskazuje, że stosowanie wnioskowanego świadczenia pozwoli na obniżenie kosztów leczenia powikłań bardziej obciążających metod terapeutycznych. Mniejsze będą również koszty leczenia systemowego i paliatywnego oraz hospitalizacji (poprzez zmniejszanie liczby hospitalizacji i czasu trwania).
- Oszacowana liczba pacjentów na podstawie opinii ekspertów klinicznych kwalifikujących się do świadczenia jest niewielka i w perspektywie 5 lat waha się w granicach od 10 do 30 pacjentów/rocznie.

⁴⁴ Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau et al.; International Working Group on Image-guided Tumor Ablation; Interventional Oncology Sans Frontières Expert Panel; Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology.; Standard of Practice Committee of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update. *Radiology*. 2014 Oct;273(1):241-60. doi: 10.1148/radiol.14132958. Epub 2014 Jun 13. PMID: 24927329; PMCID: PMC4263618.

- Kluczowym elementem realizacji świadczenia jest: dostępność personelu medycznego posiadającego doświadczenie w wykonywaniu tego typu zabiegów pod kontrolą obrazowania oraz dostępność do sprzętu do termoablacji oraz tomografu komputerowego zabiegowego.
- Analizowane świadczenie opieki zdrowotnej wymaga wyceny.

12. Piśmiennictwo

Akty prawne	
Dz.U. 2015 poz. 581	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2015 poz. 581 z późn. zm.).
Wytyczne praktyki klinicznej	
ACTA 2021	Park, B. K., Fujimori, M., Shen, S. H., & Pua, U. (2021). Asian Conference on Tumor Ablation Guidelines for Adrenal Tumor Ablation. <i>Endocrinology and Metabolism</i> , 36(3), 553.
ESMO 2012	Berruti, A., Baudin, E., Gelderblom, H., Haak, H. R., Porpiglia, F., Fassnacht, M., & Pentheroudakis, G. (2012). Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. <i>Annals of oncology</i> , 23, vii131-vii138.
Pozostałe	
ACS 2018	American Cancer Society. Pozyskano: https://www.cancer.org/cancer/adrenal-cancer/causes-risks-prevention/what-causes.html . Dostęp: 4.11.2022.
ACS 2018	American Cancer Society. Pozyskano: https://www.cancer.org/cancer/adrenal-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html . Dostęp: 4.11.2022.
ACS 2019	American Cancer Society. Pozyskano: https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/treating-non-small-cell/radiofrequency-ablation.html . Dostęp: 3.11.2022.
Aetna 2022	Aetna. (2022). Radiofrequency Tumor Ablation. Pozyskano z: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/400_499/0492.html , dostęp 17.11.2022 r.
Ahmed 2014	Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update. <i>Radiology</i> . 2014;273(1):241-260. doi:10.1148/radiol.14132958
ASC 2018	American Cancer Society. Pozyskano z: https://www.cancer.org/cancer/adrenal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html . Dostęp: 3.11.2022.
ASC 2018	American Cancer Society. Pozyskano z: https://www.cancer.org/cancer/adrenal-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html . Dostęp: 4.11.2022.
Berruti 2012	Berruti, A., Baudin, E., Gelderblom, H., Haak, H. R., Porpiglia, F., Fassnacht, M., & Pentheroudakis, G. (2012). Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. <i>Annals of oncology</i> , 23, vii131-vii138.
Corso 2021	Corso, C. R., Acco, A., Bach, C., Bonatto, S. J. R., de Figueiredo, B. C., & de Souza, L. M. (2021). Pharmacological profile and effects of mitotane in adrenocortical carcinoma. <i>British journal of clinical pharmacology</i> , 87(7), 2698–2710. https://doi.org/10.1111/bcp.14721 . Pozyskano z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33382119/ . Dostęp: 23.11.2022.
CRUK 2022	Cancer Research UK. Pozyskano: https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/adrenal-gland-cancer/adrenal-cortical-cancer . Dostęp: 3.11.2022.
Park 2021	Park, B. K., Fujimori, M., Shen, S. H., & Pua, U. (2021). Asian Conference on Tumor Ablation Guidelines for Adrenal Tumor Ablation. <i>Endocrinology and Metabolism</i> , 36(3), 553.
Rangamuwa 2021	Rangamuwa, K., Leong, T., Weeden, C., Asselin-Labat, M. L., Bozinovski, S., Christie, M., John, T., Antippa, P., Irving, L., & Steinfort, D. (2021). Thermal ablation in non-small cell lung cancer: a review of treatment modalities and the evidence for combination with immune checkpoint inhibitors. <i>Translational lung cancer research</i> , 10(6), 2842–2857. https://doi.org/10.21037/tlcr-20-1075 . Dostęp: 28.10.2022.
Reinfuss 2011	Reinfuss, M., Byrski, E., Walasek, T., & Blecharz, P. (2011). Postęp w technicach radioterapii i jego implikacje kliniczne. <i>Nowotwory. Journal of Oncology</i> , 61(3), 211-223.
Reshko 2021	Reshko LB., Gaskins J.T., Silverman C.L., Dunlap N.E. (2021). Stereotactic body radiation therapy (SBRT) of adrenal gland metastases in oligometastatic and oligoprogressive disease. <i>Pract Oncol Radiother</i> 2021;26(3):325-340. DOI: 10.5603/RPOR.a2021.0055.
Skrzypczyńska 2021	Skrzypczyńska, I., Maciejczyk, A. (2021). Radioterapia stereotaktyczna w leczeniu nowotworów płuca. <i>Nojszewska, E. (Red.), Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze</i> , ISBN: 978-83-953359-1-4, s. 48-56.
Torti 2022	Torti JF, Correa R. Rak nadnerczy. (2022). StatPearls [Internet]. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546580/ . Dostęp: 4.11.2022.
Videtic 2014	Videtic G. M. (2014). The role of stereotactic radiotherapy in the treatment of oligometastases. <i>Current oncology reports</i> , 16(7), 391. https://doi.org/10.1007/s11912-014-0391-3
Walecki 2021	Walecki J. Konsultant Krajowy ds. Radiologii i Diagnostyki Obrazowej. Karta świadczenia zdrowotnego dot. termoablacji guzów nadnerczy przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej.

13. Spis tabel

Tabela 1. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia medyczna w przedmiotowym wskazaniu powinna być finansowana ze środków publicznych.....	24
Tabela 2. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – oszacowanie liczby pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanej technologii medycznej w 1., 2. i 3. roku od wprowadzenia do koszyka świadczeń gwarantowanych w zakresie leczenia szpitalnego oraz liczby pacjentów w kolejnych latach będącą wartością docelową po ustabilizowaniu się liczby pacjentów w populacji w Polsce.....	25
Tabela 3. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – oszacowanie rocznej liczby świadczeń zdrowotnych w przeliczeniu na jednego pacjenta w Polsce w przedmiotowym wskazaniu.....	25
Tabela 4. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – szacowana wartość 1 świadczenia u 1 pacjenta w przypadku wprowadzenia do koszyka świadczeń gwarantowanych w Polsce w przedmiotowym wskazaniu.....	25
Tabela 5. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – technologie obecnie stosowane w Polsce w przedmiotowym wskazaniu	26
Tabela 6. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – technologie, które w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię medyczną	26
Tabela 7. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – najtańsza oraz najbardziej skuteczna technologia medyczna stosowana w Polsce w przedmiotowym wskazaniu.....	27
Tabela 8. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wskazaniach wymienionych przez eksperta.....	27
Tabela 9. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – określenie priorytetu zdrowotnego, skutków następstw określonych wskazań oraz istotności wnioskowanej technologii medycznej	28
Tabela 10. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – wskazanie profilu lub rodzaju komórki organizacyjnej, w której przedmiotowa technologia medyczna powinna być realizowana.....	30
Tabela 11. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – wskazanie proponowanych kryteriów kwalifikacji do świadczenia obejmującego zastosowanie przedmiotowej technologii w określonym wskazaniu.....	31
Tabela 12. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – wskazanie warunków realizacji przedmiotowego świadczenia (organizacyjne i wymagania techniczne, w tym standardy przygotowania)	31
Tabela 13. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – kraje, w których wnioskowana technologia medyczna jest wykorzystywana i jest finansowana ze środków publicznych	32
Tabela 14. Opinia eksperta ws. ocenianej technologii medycznej – dodatkowe informacje.....	33
Tabela 15. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania termoablacji u pacjentów z guzem nadnerczy	35
Tabela 16. Opis rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.....	38
Tabela 17. Kryteria włączenia i wykluczenia	39
Tabela 18. Tabela podsumowująca badania włączone do przeglądu.....	41
Tabela 19. Tabela charakterystyki badań włączonych do przeglądu	41
Tabela 20. Tabela podsumowująca włączone badania do przeglądu.....	43
Tabela 21. Tabela charakterystyki badań włączonych do przeglądu	44
Tabela 22. Wyniki badań wtórnych	49
Tabela 23. Tabela wyników badania Liu 2016	52
Tabela 24. Tabela wyników badania Sarwar 2016.....	54
Tabela 25. Tabela wyników badania Yang 2016.....	55
Tabela 26. Tabela podsumowująca wyniki dla wybranych punktów końcowych z badań włączonych do analizy	56
Tabela 27. Kryteria włączenia i wykluczenia dla analizy efektywności ekonomicznej.....	61
Tabela 28. Założenia dotyczące zmiennych uwzględnionych w analizie umożliwiających oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ).....	64
Tabela 29. Prognozowana liczba pacjentów z guzami nadnerczy w ramach scenariusza „istniejącego” oraz kwalifikująca się do świadczenia przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej w ramach scenariusza „nowego”	66
Tabela 30. Wyniki analizy w wariantach podstawowym – szacunkowe koszty finansowania przez NFZ świadczenia przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (scenariusz „nowy”) oraz terapii alternatywnych (scenariusz „istniejący”)	66

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości – szacunkowe koszty finansowania przez NFZ świadczenia przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu guzy nowotworowe nadnerczy (scenariusz „nowy”) oraz terapii alternatywnych (scenariusz „istniejący”)	67
Tabela 32. Warunki realizacji wskazane w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej	70
Tabela 33. Ocena jakości wytycznych praktyki klinicznej wg AGREE II	77
Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 3.11.2022 r.)	77
Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Embase <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 3.11.2022 r.)	78
Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 3.11.2022 r.)	79
Tabela 37. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 23.11.2022 r.)	79
Tabela 38. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 23.11.2022 r.)	81
Tabela 39. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 23.11.2022 r.)	83
Tabela 40. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 08.11.2022 r.)	86
Tabela 41. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 08.11.2022 r.)	86
Tabela 42. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 08.11.2022 r.)	87
Tabela 43. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Centre for Reviews and Dissemination (data wyszukiwania 09.11.2022 r.)	88
Tabela 44. Skala AMSTAR 2 dla badań wtórnych (ocena: TAK=1, CZĘŚCIOWO TAK=0,5, NIE=0)	91
Tabela 45. Ryzyko błędu systematycznego w zgromadzonym materiale dowodowym w odniesieniu do poszczególnych punktów końcowych w badaniach pierwotnych	92
Tabela 46. Kategorie dowodów wg ACTA	93
Tabela 47. Kategorie jakości dowodów naukowych wg ESMO	93
Tabela 48. Profil dowodów naukowych dla wybranych punktów końcowych z badań pierwotnych	94

14. Aneks

Załącznik 1. Ocena jakości wytycznych praktyki klinicznej wg AGREE II

Tabela 33. Ocena jakości wytycznych praktyki klinicznej wg AGREE II

Nazwa wytycznych	Ocena AGREE w Domenie III Jakość i rzetelność procesu tworzenia wytycznych
ACTA 2021	23%
ESMO 2012	11%

Ocena AGREE przeprowadzona przez dwóch analityków.

Załącznik 2. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE *via* Ovid (data wyszukiwania 3.11.2022 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Radiofrequency Ablation/	39 707
2	("Radiofrequency ablation" or "Radio Frequency Ablation" or "Radio-Frequency Ablation" or RFA).ab,kw,ti.	20 281
3	1 or 2	47 287
4	exp Microwaves/	19 268
5	(Microwave or "Micro Wave" or "Micro Waves" or "Microwave ablation" or "Micro wave ablation" or "Micro Waves ablation" or MWA).ab,kw,ti.	42 921
6	4 or 5	46 425
7	(thermoablation or "thermo ablation" or "thermal ablation").ab,kw,ti.	4 291
8	3 or 6 or 7	93 929
9	exp Adrenal Gland Neoplasms/	30 058
10	("Adrenal Gland Neoplasm" or "Adrenal Gland Neoplasms" or "Adrenal Neoplasm" or "Adrenal Neoplasms" or "Adrenal Cancer" or "Adrenal Cancers" or "Cancer of the Adrenal Gland" or "Adrenal Gland Cancer" or "Adrenal Gland Cancers").ab,kw,ti.	1 231
11	9 or 10	30 285
12	exp Adenoma/	106 786
13	(adenoma or adenomas).ab,kw,ti.	76 889
14	12 or 13	140 303
15	exp Adrenal Glands/	69 405
16	("Adrenal gland" or "adrenal glands").ab,kw,ti.	27 483
17	15 or 16	83 693
18	14 and 17	3 513
19	exp Myelolipoma/	565
20	(Myelolipoma or Myelolipomas).ab,kw,ti.	1 182
21	19 or 20	1 244
22	exp Adrenocortical Adenoma/	1 419
23	("Adrenocortical Adenoma" or "Adrenocortical Adenomas" or "Adrenal Cortical Adenoma" or "Adrenal Cortical Adenomas" or aldosteronoma or aldosteronomas or incidentaloma or incidentalomas).ab,kw,ti.	1 934
24	22 or 23	2 796
25	exp Pheochromocytoma/	16 512
26	(Pheochromocytoma or Pheochromocytomas or "Extra-Adrenal Pheochromocytoma" or "Extra-Adrenal Pheochromocytomas" or "Extra Adrenal Pheochromocytoma" or "Extra Adrenal Pheochromocytomas").ab,kw,ti.	18 901
27	25 or 26	24 024

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
28	11 or 18 or 21 or 24 or 27	43 190
29	8 and 28	166
30	exp "Systematic Review"/	210 924
31	"systematic review".ab,pt,ti.	274 519
32	(systematic* and review*).ab,pt,ti.	362 602
33	30 or 31 or 32	367 688
34	29 and 33	7

Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Embase *via* Ovid (data wyszukiwania 3.11.2022 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp radiofrequency ablation/	41 841
2	("Radiofrequency ablation" or "Radio Frequency Ablation" or "Radio-Frequency Ablation" or RFA).ab,kw,ti.	42 218
3	1 or 2	60 538
4	exp microwave radiation/	28 313
5	(Microwave or "Micro Wave" or "Micro Waves" or "Microwave ablation" or "Micro wave ablation" or "Micro Waves ablation" or MWA).ab,kw,ti.	52 102
6	4 or 5	56 899
7	(thermoablation or "thermo ablation" or "thermal ablation").ab,kw,ti.	8 024
8	3 or 6 or 7	119 851
9	exp Adrenal Gland Neoplasms/	47 070
10	("Adrenal Gland Neoplasm" or "Adrenal Gland Neoplasms" or "Adrenal Neoplasm" or "Adrenal Neoplasms" or "Adrenal Cancer" or "Adrenal Cancers" or "Cancer of the Adrenal Gland" or "Adrenal Gland Cancer" or "Adrenal Gland Cancers").ab,kw,ti.	1 672
11	9 or 10	47 561
12	exp adenoma/	130 773
13	(adenoma or adenomas).ab,kw,ti.	125 020
14	12 or 13	176 504
15	exp adrenal gland/	62 024
16	("Adrenal gland" or "adrenal glands").ab,kw,ti.	35 686
17	15 or 16	81 719
18	14 and 17	5 288
19	exp myelolipoma/	1 515
20	(Myelolipoma or Myelolipomas).ab,kw,ti.	1 757
21	19 or 20	2 096
22	exp Adrenocortical Adenoma/	5 761
23	("Adrenocortical Adenoma" or "Adrenocortical Adenomas" or "Adrenal Cortical Adenoma" or "Adrenal Cortical Adenomas" or aldosteronoma or aldosteronomas or incyentaloma or incyentalomas).ab,kw,ti.	2 897
24	22 or 23	7 119
25	exp Pheochromocytoma/	23 397
26	(Pheochromocytoma or Pheochromocytomas or "Extra-Adrenal Pheochromocytoma" or "Extra-Adrenal Pheochromocytomas" or "Extra Adrenal Pheochromocytoma" or "Extra Adrenal Pheochromocytomas").ab,kw,ti.	26 226
27	25 or 26	34 106
28	11 or 18 or 21 or 24 or 27	61 076
29	8 and 28	517
30	exp "Systematic Review"/	376 886
31	"systematic review".ab,pt,ti.	387 793
32	(systematic* and review*).ab,pt,ti.	546 303

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
33	30 or 31 or 32	670 371
34	29 and 33	21

Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 3.11.2022 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Radiofrequency Ablation] explode all trees	1 730
2	("Radiofrequency ablation" or "Radio Frequency Ablation" or "Radio-Frequency Ablation" or RFA):ti,ab,kw	2 839
3	#1 or #2	3 959
4	MeSH descriptor: [Microwaves] explode all trees	231
5	(Microwave or "Micro Wave" or "Micro Waves" or "Microwave ablation" or "Micro wave ablation" or "Micro Waves ablation" or MWA):ti,ab,kw	914
6	#4 or #5	960
7	(thermoablation or "thermo ablation" or "thermal ablation"):ti,ab,kw	360
8	#3 or #6 or #7	4 982
9	MeSH descriptor: [Adrenal Gland Neoplasms] explode all trees	125
10	("Adrenal Gland Neoplasm" or "Adrenal Gland Neoplasms" or "Adrenal Neoplasm" or "Adrenal Neoplasms" or "Adrenal Cancer" or "Adrenal Cancers" or "Cancer of the Adrenal Gland" or "Adrenal Gland Cancer" or "Adrenal Gland Cancers"):ti,ab,kw	118
11	#9 or #10	143
12	MeSH descriptor: [Adenoma] explode all trees	1 680
13	(adenoma or adenomas):ti,ab,kw	3 994
14	#12 or #13	4 373
15	MeSH descriptor: [Adrenal Glands] explode all trees	339
16	("Adrenal gland" or "adrenal glands"):ti,ab,kw	727
17	#15 or #16	842
18	#14 and #17	50
19	MeSH descriptor: [Myelolipoma] explode all trees	1
20	(Myelolipoma or Myelolipomas):ti,ab,kw	7
21	#19 or #20	7
22	MeSH descriptor: [Adrenocortical Adenoma] explode all trees	11
23	("Adrenocortical Adenoma" or "Adrenocortical Adenomas" or "Adrenal Cortical Adenoma" or "Adrenal Cortical Adenomas" or aldosteronoma or aldosteronomas or incydentaloma or incydentalomas):ti,ab,kw	21
24	#22 or #23	21
25	MeSH descriptor: [Pheochromocytoma] explode all trees	65
26	(Pheochromocytoma or Pheochromocytomas or "Extra-Adrenal Pheochromocytoma" or "Extra-Adrenal Pheochromocytomas" or "Extra Adrenal Pheochromocytoma" or "Extra Adrenal Pheochromocytomas"):ti,ab,kw	165
27	#25 or #26	165
28	#11 or #18 or #21 or #24 or #27	283
29	#8 and #28	5

Tabela 37. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 23.11.2022 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Radiofrequency Ablation/	39 886
2	("Radiofrequency ablation" or "Radio Frequency Ablation" or "Radio-Frequency Ablation" or RFA).ab,kw,ti.	20 368
3	1 or 2	47 502
4	exp Microwaves/	19 327

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
5	(Microwave or "Micro Wave" or "Micro Waves" or "Microwave ablation" or "Micro wave ablation" or "Micro Waves ablation" or MWA).ab,kw,ti.	43 047
6	4 or 5	46 552
7	(thermoablation or "thermo ablation" or "thermal ablation").ab,kw,ti.	4 328
8	3 or 6 or 7	94 281
9	exp Adrenal Gland Neoplasms/	30 104
10	("Adrenal Gland Neoplasm" or "Adrenal Gland Neoplasms" or "Adrenal Neoplasm" or "Adrenal Neoplasms" or "Adrenal Cancer" or "Adrenal Cancers" or "Cancer of the Adrenal Gland" or "Adrenal Gland Cancer" or "Adrenal Gland Cancers").ab,kw,ti.	1 234
11	9 or 10	30 333
12	exp Adenoma/	106 955
13	(adenoma or adenomas).ab,kw,ti.	77 053
14	12 or 13	140 541
15	exp Adrenal Glands/	69 424
16	("Adrenal gland" or "adrenal glands").ab,kw,ti.	27 544
17	15 or 16	83 759
18	14 and 17	3 520
19	exp Myelolipoma/	567
20	(Myelolipoma or Myelolipomas).ab,kw,ti.	1 183
21	19 or 20	1 245
22	exp Adrenocortical Adenoma/	1 423
23	("Adrenocortical Adenoma" or "Adrenocortical Adenomas" or "Adrenal Cortical Adenoma" or "Adrenal Cortical Adenomas" or aldosteronoma or aldosteronomas or incyidentaloma or incyidentalomas).ab,kw,ti.	1 937
24	22 or 23	2 802
25	exp Pheochromocytoma/	16 534
26	(Pheochromocytoma or Pheochromocytomas or "Extra-Adrenal Pheochromocytoma" or "Extra-Adrenal Pheochromocytomas" or "Extra Adrenal Pheochromocytoma" or "Extra Adrenal Pheochromocytomas").ab,kw,ti.	18 947
27	25 or 26	24 070
28	11 or 18 or 21 or 24 or 27	43 261
29	8 and 28	166
30	Randomized controlled trials as Topic/	158 959
31	Randomized controlled trial/	581 532
32	Random allocation/	106 896
33	Double blind method/	173 700
34	Single blind method/	32 317
35	Clinical trial/	53 538
36	exp Clinical Trials as Topic/	378 622
37	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36	1 300 072
38	(clinic\$ adj trial\$1).tw.	454 710
39	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	192 869
40	Placebos/	35 924
41	Placebo\$.tw.	241 100
42	Randomly allocated.tw.	34 855
43	(allocated adj2 random).tw.	828
44	38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43	750 375
45	37 or 44	1 638 681
46	Case report.tw.	378 234
47	Letter/	1 200 157

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
48	Historical article/	368 898
49	Review of reported cases.pt.	0
50	Review, multicase.pt.	0
51	46 or 47 or 48 or 49 or 50	1 928 955
52	45 not 51	1 600 218
53	Epidemiologic studies/	9 196
54	exp case control studies/	1 371 568
55	exp cohort studies/	2 419 955
56	Case control.tw.	148 233
57	(cohort adj (study or studies)).tw.	292 417
58	Cohort analy\$.tw.	10 967
59	(Follow up adj (study or studies)).tw.	54 841
60	(observational adj (study or studies)).tw.	149 545
61	Longitudinal.tw.	305 879
62	Retrospective.tw.	699 063
63	Cross sectional.tw.	478 386
64	Cross-sectional studies/	447 780
65	53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64	3 648 850
66	52 or 65	4 903 949
67	29 and 66	59

Tabela 38. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 23.11.2022 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp radiofrequency ablation/	42 104
2	("Radiofrequency ablation" or "Radio Frequency Ablation" or "Radio-Frequency Ablation" or RFA).ab,kw,ti.	42 376
3	1 or 2	60 847
4	exp microwave radiation/	28 425
5	(Microwave or "Micro Wave" or "Micro Waves" or "Microwave ablation" or "Micro wave ablation" or "Micro Waves ablation" or MWA).ab,kw,ti.	52 287
6	4 or 5	57 113
7	(thermoablation or "thermo ablation" or "thermal ablation").ab,kw,ti.	8 086
8	3 or 6 or 7	120 403
9	exp Adrenal Gland Neoplasms/	47 177
10	("Adrenal Gland Neoplasm" or "Adrenal Gland Neoplasms" or "Adrenal Neoplasm" or "Adrenal Neoplasms" or "Adrenal Cancer" or "Adrenal Cancers" or "Cancer of the Adrenal Gland" or "Adrenal Gland Cancer" or "Adrenal Gland Cancers").ab,kw,ti.	1 674
11	9 or 10	47 670
12	exp adenoma/	131 092
13	(adenoma or adenomas).ab,kw,ti.	125 398
14	12 or 13	177 020
15	exp adrenal gland/	62 105
16	("Adrenal gland" or "adrenal glands").ab,kw,ti.	35 771
17	15 or 16	81 844
18	14 and 17	5 300
19	exp myelolipoma/	1 516
20	(Myelolipoma or Myelolipomas).ab,kw,ti.	1 763
21	19 or 20	2 103
22	exp Adrenocortical Adenoma/	5 772

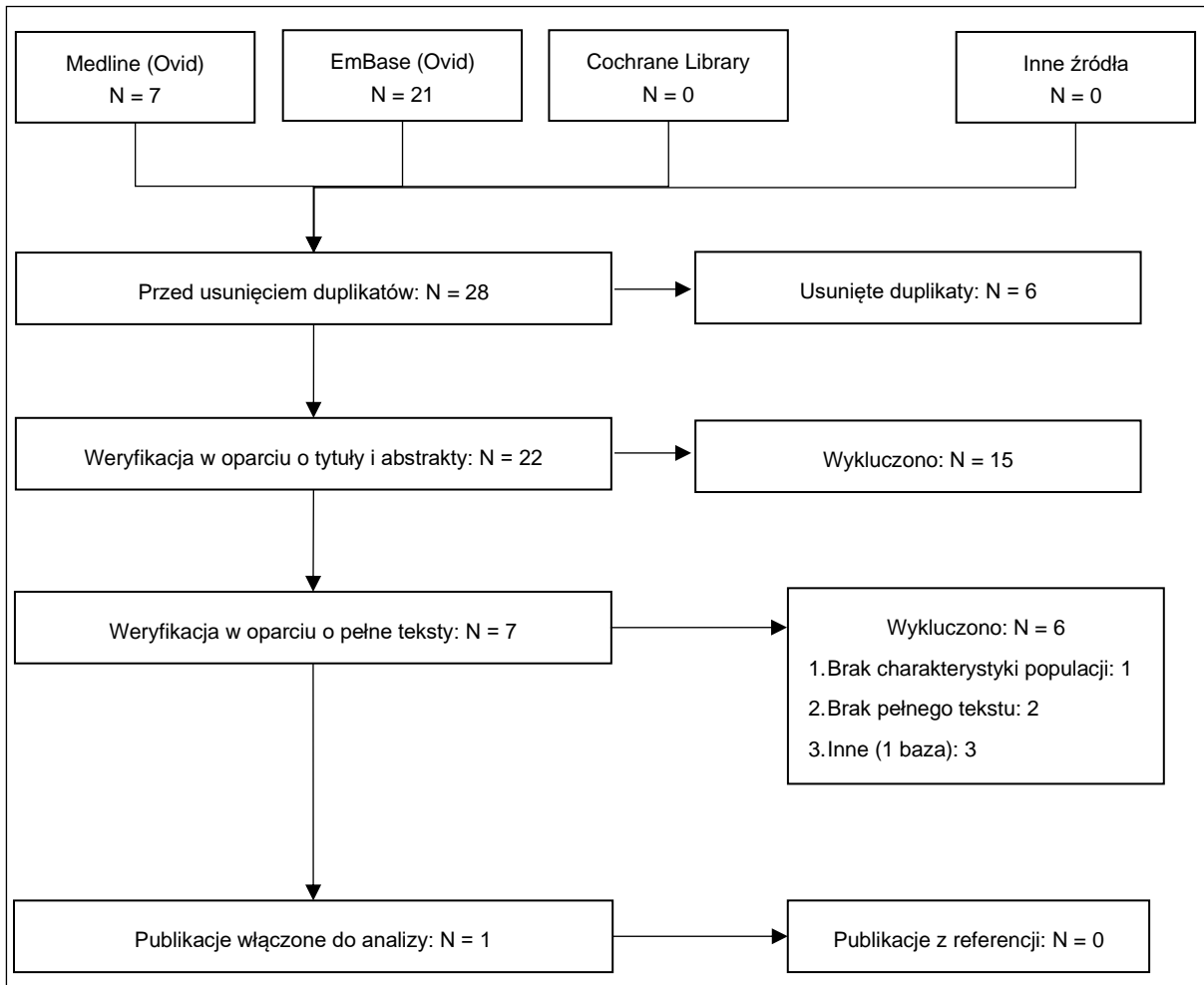
Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
23	("Adrenocortical Adenoma" or "Adrenocortical Adenomas" or "Adrenal Cortical Adenoma" or "Adrenal Cortical Adenomas" or aldosteronoma or aldosteronomas or incyentaloma or incyentalomas).ab,kw,ti.	2 899
24	22 or 23	7 133
25	exp Pheochromocytoma/	23 458
26	(Pheochromocytoma or Pheochromocytomas or "Extra-Adrenal Pheochromocytoma" or "Extra-Adrenal Pheochromocytomas" or "Extra Adrenal Pheochromocytoma" or "Extra Adrenal Pheochromocytomas").ab,kw,ti.	26 275
27	25 or 26	34 189
28	11 or 18 or 21 or 24 or 27	61 224
29	8 and 28	522
30	Randomized controlled trials as Topic/	174 246
31	Randomized controlled trial/	737 833
32	Random allocation/	91 725
33	Double blind method/	176 245
34	Single blind method/	46 272
35	Clinical trial/	1 049 349
36	exp Clinical Trials as Topic/	409 807
37	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36	1 945 207
38	(clinic\$ adj trial\$1).tw.	1 538 437
39	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	556 796
40	Placebos/	331 828
41	Placebo\$.tw.	786 074
42	Randomly allocated.tw.	91 879
43	(allocated adj2 random).tw.	2 862
44	38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43	2 375 221
45	37 or 44	3 647 629
46	Case report.tw.	942 020
47	Letter/	1 170 269
48	Historical article/	1
49	Review of reported cases.pt.	0
50	Review, multicase.pt.	0
51	46 or 47 or 48 or 49 or 50	2 102 648
52	45 not 51	3 544 339
53	Epidemiologic studies/	237 279
54	exp case control studies/	213 758
55	exp cohort studies/	922 709
56	Case control.tw.	355 251
57	(cohort adj (study or studies)).tw.	839 960
58	Cohort analy\$.tw.	47 150
59	(Follow up adj (study or studies)).tw.	246 370
60	(observational adj (study or studies)).tw.	532 944
61	Longitudinal.tw.	1 002 011
62	Retrospective.tw.	2 105 756
63	Cross sectional.tw.	1 150 715
64	Cross-sectional studies/	389 892
65	53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64	5 622 190
66	52 or 65	8 492 206
67	29 and 66	129

Tabela 39. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 23.11.2022 r.)

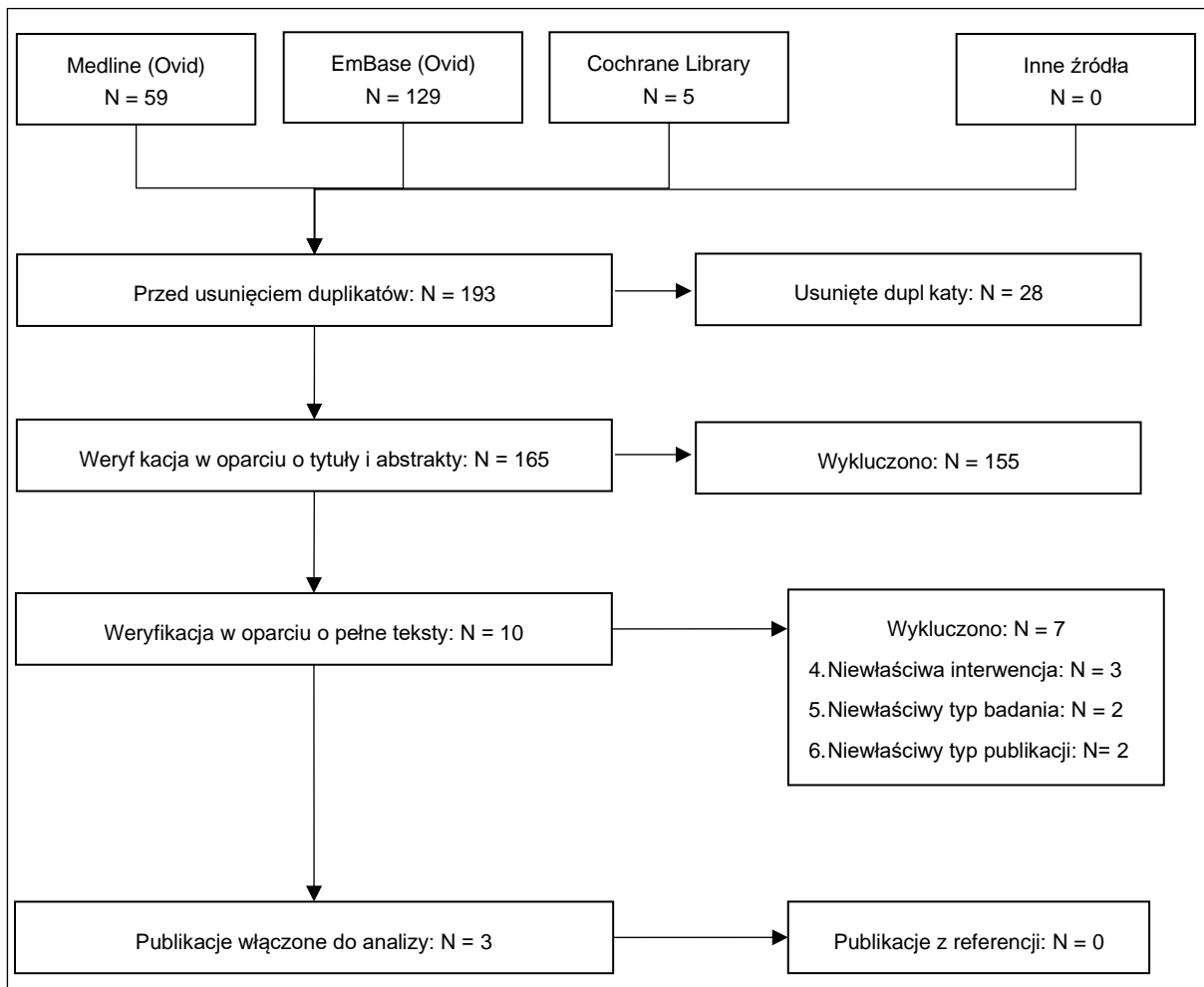
Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Radiofrequency Ablation] explode all trees	1 730
2	("Radiofrequency ablation" or "Radio Frequency Ablation" or "Radio-Frequency Ablation" or RFA):ti,ab,kw	2 839
3	#1 or #2	3 959
4	MeSH descriptor: [Microwaves] explode all trees	231
5	(Microwave or "Micro Wave" or "Micro Waves" or "Microwave ablation" or "Micro wave ablation" or "Micro Waves ablation" or MWA):ti,ab,kw	914
6	#4 or #5	960
7	(thermoablation or "thermo ablation" or "thermal ablation"):ti,ab,kw	360
8	#3 or #6 or #7	4 982
9	MeSH descriptor: [Adrenal Gland Neoplasms] explode all trees	125
10	("Adrenal Gland Neoplasm" or "Adrenal Gland Neoplasms" or "Adrenal Neoplasm" or "Adrenal Neoplasms" or "Adrenal Cancer" or "Adrenal Cancers" or "Cancer of the Adrenal Gland" or "Adrenal Gland Cancer" or "Adrenal Gland Cancers"):ti,ab,kw	118
11	#9 or #10	143
12	MeSH descriptor: [Adenoma] explode all trees	1 680
13	(adenoma or adenomas):ti,ab,kw	3 994
14	#12 or #13	4 373
15	MeSH descriptor: [Adrenal Glands] explode all trees	339
16	("Adrenal gland" or "adrenal glands"):ti,ab,kw	727
17	#15 or #16	842
18	#14 and #17	50
19	MeSH descriptor: [Myelolipoma] explode all trees	1
20	(Myelolipoma or Myelolipomas):ti,ab,kw	7
21	#19 or #20	7
22	MeSH descriptor: [Adrenocortical Adenoma] explode all trees	11
23	("Adrenocortical Adenoma" or "Adrenocortical Adenomas" or "Adrenal Cortical Adenoma" or "Adrenal Cortical Adenomas" or aldosteronoma or aldosteronomas or incydentaloma or incydentalomas):ti,ab,kw	21
24	#22 or #23	21
25	MeSH descriptor: [Pheochromocytoma] explode all trees	65
26	(Pheochromocytoma or Pheochromocytomas or "Extra-Adrenal Pheochromocytoma" or "Extra-Adrenal Pheochromocytomas" or "Extra Adrenal Pheochromocytoma" or "Extra Adrenal Pheochromocytomas"):ti,ab,kw	165
27	#25 or #26	165
28	#11 or #18 or #21 or #24 or #27	283
29	#8 and #28	5

Załącznik 3. Diagram selekcji badań wtórnych i pierwotnych

Badania wtórne



Badania pierwotne



Załącznik 4. Strategie wyszukiwania publikacji analiz ekonomicznych

Tabela 40. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE *via* Ovid (data wyszukiwania 08.11.2022 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Radiofrequency Ablation/	39 739
2	("Radiofrequency ablation" or "Radio Frequency Ablation" or "Radio-Frequency Ablation" or RFA).ab,kw,ti.	20 299
3	1 or 2	47 329
4	exp Microwaves/	19 276
5	(Microwave or "Micro Wave" or "Micro Waves" or "Microwave ablation" or "Micro wave ablation" or "Micro Waves ablation" or MWA).ab,kw,ti.	42 923
6	4 or 5	46 427
7	(thermoablation or "thermo ablation" or "thermal ablation").ab,kw,ti.	4 295
8	3 or 6 or 7	93 970
9	exp Adrenal Gland Neoplasms/	30 075
10	("Adrenal Gland Neoplasm" or "Adrenal Gland Neoplasms" or "Adrenal Neoplasm" or "Adrenal Neoplasms" or "Adrenal Cancer" or "Adrenal Cancers" or "Cancer of the Adrenal Gland" or "Adrenal Gland Cancer" or "Adrenal Gland Cancers").ab,kw,ti.	1 232
11	9 or 10	30 303
12	exp Adenoma/	106 824
13	(adenoma or adenomas).ab,kw,ti.	76 940
14	12 or 13	140 365
15	exp Adrenal Glands/	69 407
16	("Adrenal gland" or "adrenal glands").ab,kw,ti.	27 495
17	15 or 16	83 705
18	14 and 17	3 513
19	exp Myelolipoma/	565
20	(Myelolipoma or Myelolipomas).ab,kw,ti.	1 180
21	19 or 20	1 242
22	exp Adrenocortical Adenoma/	1 419
23	("Adrenocortical Adenoma" or "Adrenocortical Adenomas" or "Adrenal Cortical Adenoma" or "Adrenal Cortical Adenomas" or aldosteronoma or aldosteronomas or incydentaloma or incydentalomas).ab,kw,ti.	1 935
24	22 or 23	2 797
25	exp Pheochromocytoma/	16 521
26	(Pheochromocytoma or Pheochromocytomas or "Extra-Adrenal Pheochromocytoma" or "Extra-Adrenal Pheochromocytomas" or "Extra Adrenal Pheochromocytoma" or "Extra Adrenal Pheochromocytomas").ab,kw,ti.	18 916
27	25 or 26	24 039
28	11 or 18 or 21 or 24 or 27	43 211
29	8 and 28	166
30	(economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or "health technology assessment").ab,ti.	691 869
31	29 and 30	0

Tabela 41. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE *via* Ovid (data wyszukiwania 08.11.2022 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp radiofrequency ablation/	41 921

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
2	("Radiofrequency ablation" or "Radio Frequency Ablation" or "Radio-Frequency Ablation" or RFA).ab,kw,ti.	34 200
3	1 or 2	52 585
4	exp microwave radiation/	28 336
5	(Microwave or "Micro Wave" or "Micro Waves" or "Microwave ablation" or "Micro wave ablation" or "Micro Waves ablation" or MWA).ab,kw,ti.	46 840
6	4 or 5	51 640
7	(thermoablation or "thermo ablation" or "thermal ablation").ab,kw,ti.	6 804
8	3 or 6 or 7	106 009
9	exp Adrenal Gland Neoplasms/	47 091
10	("Adrenal Gland Neoplasm" or "Adrenal Gland Neoplasms" or "Adrenal Neoplasm" or "Adrenal Neoplasms" or "Adrenal Cancer" or "Adrenal Cancers" or "Cancer of the Adrenal Gland" or "Adrenal Gland Cancer" or "Adrenal Gland Cancers").ab,kw,ti.	1 367
11	9 or 10	47 277
12	exp adenoma/	130 809
13	(adenoma or adenomas).ab,kw,ti.	104 646
14	12 or 13	156 161
15	exp adrenal gland/	62 047
16	("Adrenal gland" or "adrenal glands").ab,kw,ti.	30 805
17	15 or 16	76 859
18	14 and 17	4 866
19	exp myelolipoma/	1 514
20	(Myelolipoma or Myelolipomas).ab,kw,ti.	1 492
21	19 or 20	1 831
22	exp Adrenocortical Adenoma/	5 759
23	("Adrenocortical Adenoma" or "Adrenocortical Adenomas" or "Adrenal Cortical Adenoma" or "Adrenal Cortical Adenomas" or aldosteronoma or aldosteronomas or incydentaloma or incydentalomas).ab,kw,ti.	2 398
24	22 or 23	6 622
25	exp Pheochromocytoma/	23 415
26	(Pheochromocytoma or Pheochromocytomas or "Extra-Adrenal Pheochromocytoma" or "Extra-Adrenal Pheochromocytomas" or "Extra Adrenal Pheochromocytoma" or "Extra Adrenal Pheochromocytomas").ab,kw,ti.	21 705
27	25 or 26	29 597
28	11 or 18 or 21 or 24 or 27	55 479
29	8 and 28	492
30	(economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or health technology assessment or "health technology assessment").ab,ti.	906 522
31	29 and 30	3

Tabela 42. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 08.11.2022 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Radiofrequency Ablation] explode all trees	1 730
2	((("Radiofrequency ablation" or "Radio Frequency Ablation" or "Radio-Frequency Ablation" or RFA)):ti,ab,kw	2 839
3	#1 or #2	3 959
4	MeSH descriptor: [Microwaves] explode all trees	231
5	((("Microwave or "Micro Wave" or "Micro Waves" or "Microwave ablation" or "Micro wave ablation" or "Micro Waves ablation" or MWA)):ti,ab,kw	914

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
6	#4 or #5	960
7	((thermoablation or "thermo ablation" or "thermal ablation")):ti,ab,kw	360
8	#3 or #6 or #7	4 982
9	MeSH descriptor: [Adrenal Gland Neoplasms] explode all trees	125
10	(("Adrenal Gland Neoplasm" or "Adrenal Gland Neoplasms" or "Adrenal Neoplasm" or "Adrenal Neoplasms" or "Adrenal Cancer" or "Adrenal Cancers" or "Cancer of the Adrenal Gland" or "Adrenal Gland Cancer" or "Adrenal Gland Cancers")):ti,ab,kw	118
11	#9 or #10	143
12	MeSH descriptor: [Adenoma] explode all trees	1 680
13	((adenoma or adenomas)):ti,ab,kw	3 994
14	#12 or #13	4 373
15	MeSH descriptor: [Adrenal Glands] explode all trees	339
16	(("Adrenal gland" or "adrenal glands")):ti,ab,kw	727
17	#15 or #16	842
18	#14 and #17	50
19	MeSH descriptor: [Myelolipoma] explode all trees	1
20	((Myelolipoma or Myelolipomas)):ti,ab,kw	7
21	#19 or #20	7
22	MeSH descriptor: [Adrenocortical Adenoma] explode all trees	11
23	(("Adrenocortical Adenoma" or "Adrenocortical Adenomas" or "Adrenal Cortical Adenoma" or "Adrenal Cortical Adenomas" or aldosteronoma or aldosteronomas or incydentaloma or incydentalomas)):ti,ab,kw	21
24	#22 or #23	21
25	MeSH descriptor: [Pheochromocytoma] explode all trees	65
26	((Pheochromocytoma or Pheochromocytomas or "Extra-Adrenal Pheochromocytoma" or "Extra-Adrenal Pheochromocytomas" or "Extra Adrenal Pheochromocytoma" or "Extra Adrenal Pheochromocytomas")):ti,ab,kw	165
27	#25 or #26	165
28	#11 or #18 or #21 or #24 or #27	283
29	#8 and #28	5
30	((economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or "health technology assessment")):ti,ab,kw	72 620
31	#29 and #30	0

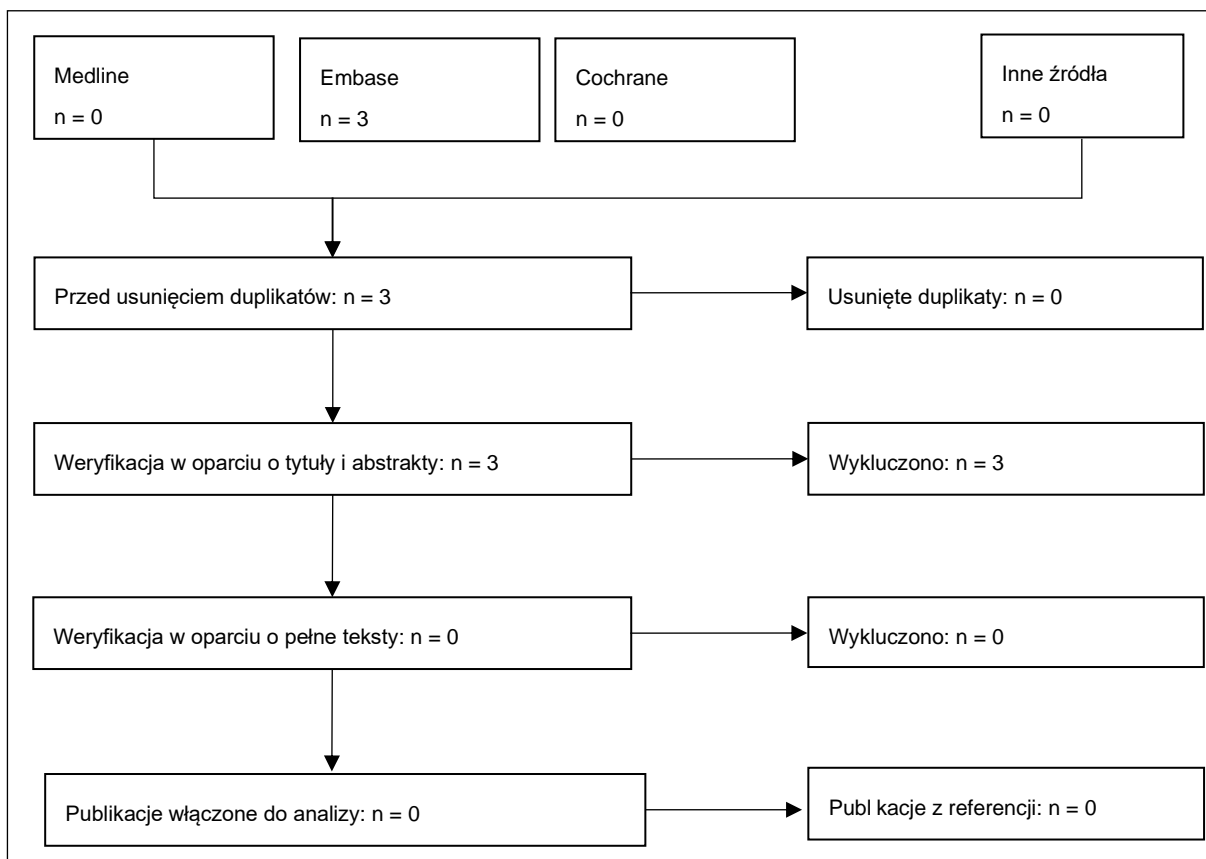
Tabela 43. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Centre for Reviews and Dissemination (data wyszukiwania 09.11.2022 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH DESCRIPTOR Thermoablation EXPLODE ALL TREES	0
2	MeSH DESCRIPTOR Adrenal Glands EXPLODE ALL TREES	6
3	#1 and #2	0
4	(economic* OR economical OR economics OR economic OR costs OR costly OR costing OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR price OR prices OR pricing OR cost-consequences OR "cost consequences" OR "cca" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR "cma" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR "cea" OR cost-utility OR "cost utility" OR cua OR "economic review" OR pharmacoeconomic OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models" OR hta OR "health technology assessment")	19 802
5	#3 and #4	0

Dodatkowo przeszukano bazę:

- Rejestr analiz kosztów-efektywności CEAR (ang. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*) CEA Registry - Center for the Evaluation of Value and Risk in Health (tuftsmedicalcenter.org):
 - Słowa kluczowe: Thermoablation, Adrenal gland
 - Liczba wyników: 0 (data wyszukiwania 09.11.2022)

Załącznik 5. Diagramy selekcji analiz ekonomicznych



Załącznik 6. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Tabela 44. Skala AMSTAR 2 dla badań wtórnych (ocena: TAK=1, CZĘŚCIOWO TAK=0,5, NIE=0)

Pytanie	Badanie
	Nadeem 2021
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	1
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	0,5
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	1
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	0,5
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	1
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	1
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?	0
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	0
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	1
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	0
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?	0
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub innej kumulacji wyników?	0
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	1
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	0
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	0
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	1
Podsumowanie wyników (maksymalna liczba punktów wynosi: 16)	8

Tabela 45. Ryzyko błędu systematycznego w zgromadzonym materiale dowodowym w odniesieniu do poszczególnych punktów końcowych w badaniach pierwotnych

Badanie i punkt końcowy		Ryzyko błędu wynikające z występowania czynników zakłócających	Ryzyko błędu wynikające z selekcji badanych	Ryzyko błędu wynikające z klasyfikacji interwencji	Ryzyko błędu wynikające z odchyłeń od interwencji	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Ryzyko błędu wynikające z metod pomiaru wyników	Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Ryzyko ogółem
Liu 2016 Przezkórna termoablacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA) pod kontrolą CT	Punkt końcowy: Zaprzestanie przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych Zmniejszenie liczby lub dawki przyjmowanych leków Ciężkie powikłania	Poważne ryzyko	Brak informacji	Brak informacji	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Brak informacji	Poważne ryzyko
Sarwar 2016 Przezkórna termoablacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA) pod kontrolą CT	Punkty końcowe: Długość hospitalizacji Zaprzestanie przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych Zmniejszenie liczby lub dawki przyjmowanych leków Odpowiedź na leczenie Ciężkie powikłania	Krytyczne ryzyko	Krytyczne ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Brak informacji	Krytyczne ryzyko
Yang 2016 Przezkórna termoablacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA) pod kontrolą CT	Punkt końcowy: Nasilenie bólu po zabiegu Długość hospitalizacji Odpowiedź całkowita na leczenie oceniona za pomocą CT Ciężkie powikłania	Poważne ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Brak informacji	Poważne ryzyko

Załącznik 7. Wykaz kategorii rekomendacji i jakości dowodów naukowych

Tabela 46. Kategorie dowodów wg ACTA

Jakość dowodów naukowych	
A	Jasne uzasadnienie zaleceń: wielokrotne badania z randomizacją, z wystarczającą liczbą badań lub wyniki badań opartych o metaanalizy. (Zalecenie oparte na wysokim poziomie wiarygodności).
B	Wiarygodne podstawy do sformułowania zaleceń: badania kohortowe lub badania z grupą kontrolną. (Zalecenie oparte na umiarkowanym poziomie wiarygodności).
C	Możliwe podstawy do sformułowania zaleceń: badania z randomizacją lub opis przypadków i badania obserwacyjne przeprowadzone w małej instytucji. (Zalecenie oparte na niskim poziomie wiarygodności).
D	Zalecenia oparte na opinii ekspertów lub doświadczeniu klinicznym. (Zalecenie oparte na bardzo niskim poziomie wiarygodności).

[Źródło: Park, B. K., Fujimori, M., Shen, S. H., & Pua, U. (2021). Asian Conference on Tumor Ablation Guidelines for Adrenal Tumor Ablation. *Endocrinology and Metabolism*, 36(3), 553.]

Tabela 47. Kategorie jakości dowodów naukowych wg ESMO

Jakość dowodów naukowych	
I	Dowód z przynajmniej jednego dużego badania RCT o wysokiej jakości metodycznej (niski potencjał błędu) lub z meta-analizy z poprawnie przeprowadzonych badań randomizowanych bez stwierdzonej heterogeniczności
II	Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w których podejrzewane jest wystąpienie błędu (niższa jakość metodyczna) lub meta-analiza takich badań lub badań z heterogenicznością
III	Prospektywne badania kohortowe
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania typu <i>case-control</i>
V	Badania bez grupy kontrolnej, studium przypadku, opinie eksperckie
Siła zalecenia	
A	Silne dowody na skuteczność z dużą korzyścią kliniczną, silna rekomendacja
B	Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, stosowanie zalecane w większości przypadków/ogólnie zalecane
C	Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub szkód (efekty niepożądane, koszt) stosowanie opcjonalne
D	Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub za negatywnymi wynikami, stosowanie w większości przypadków nie zalecane
E	Silne dowody przeciwko skuteczności a bo za negatywnymi wynikami, nigdy nie zalecane

[Źródło: Opracowano na podstawie: SOPs/Instructions for Authors and templates for standard ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores; ESMO Guidelines Committee, September 2022, <https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/1>.]

Załącznik 8. Profil dowodów naukowych dla wybranych punktów końcowych z badań pierwotnych

Tabela 48. Profil dowodów naukowych dla wybranych punktów końcowych z badań pierwotnych

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RFA	LA	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Nasilenie bólu po zabiegu wg skali VAS											
1	observational studies	serious ^{a,b,c}	not serious	serious ^d	serious ^e	none	2 (1,16)	4,22 (1,44)	MD -2,22 pkt. (-3,31; -1,13)	Nie szacowano	⊕○○○ Very low
Długość hospitalizacji											
2	observational studies	serious ^{b,d}	not serious	serious ^d	serious ^f	none	-	-	MD -1,92 dni (-2,4; -1,45)	Nie szacowano	⊕○○○ Very low
Zaprzestanie przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych											
2	observational studies	serious ^{b,d}	not serious	serious ^d	serious ^f	none	21/48 (43,8%)	33/59 (55,9%)	OR 0,32 (0,13; 0,82)	270 fewer per 1000 (from 418 fewer to 49 fewer)	⊕○○○ Very low
Zmniejszenie liczby lub dawki przyjmowanych leków											
2	observational studies	very serious ^{b,e,h}	serious ⁱ	serious ^d	serious ^f	none	22/48 (45,8%%)	31/59 (52,5%)	OR 1,75 (0,67; 4,57)	134 more per 1000 (from 100 fewer to 310 more)	⊕○○○ Very low
Odpowiedź całkowita na leczenie (assessed with: CT)											
1	observational studies	serious ^{b,d,h}	not serious	serious ^d	serious ^{fi}	none	7/7 (100,0%)	17/18 (94,4%)	OR 0,78 (0,03; 21,36)	15 fewer per 1000 (from 607 fewer to 53 more)	⊕○○○ Very low
Odpowiedź na leczenie											

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RFA	LA	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
1	observational studies	serious ^{b,d}	not serious	serious ^d	serious ^{fj}	none	11/12 (91,7%)	27/32 (84,4%)	OR 0,49 (0,05; 4,70)	118 fewer per 1000 (from 631 fewer to 118 more)	⊕○○○ Very low
Ciężkie powikłania											
3	observational studies	serious ^{b,d,h}	serious ^{i,k}	serious ^d	serious ^{f,h,j}	none	2/55 (3,6%)	3/77 (3,9%)	OR 1,31 (0,28; 6,20)	11 more per 1000 (from 28 fewer to 162 more)	⊕○○○ Very low
<p>CI: przedział ufności; MD: średnia różnica; RR: ryzyko względne; OR : iloraz szans *średnia (SD)</p> <p>Klasyfikacja danych naukowych wg GRADE:</p> <p>Wysoka pewność – Pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego; dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.</p> <p>Umiarkowana pewność – Umiarkowane przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego; nowe dane o wyższej jakości prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą zmienić to oszacowanie.</p> <p>Niska pewność – Ograniczone przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego; prawdziwy efekt może znacznie się różnić od zaobserwowanego; dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie.</p> <p>Bardzo niska pewność – Bardzo słabe przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do zaobserwowanego, prawdziwy efekt prawdopodobnie znacznie się różni od zaobserwowanego.</p> <p>Wyjaśnienie przypisów:</p> <p>a. RFA przeprowadzane było wyłącznie w znieczuleniu ogólnym, co ograniczało kwalifikację pacjentów do tej procedury, którzy nie kwalifikowali się do znieczulenia ogólnego</p> <p>b. Autorzy nie zastosowali odpowiednich metod statystycznych, aby kontrolować czynniki zakłócające</p> <p>c. W grupie RFA nie przeprowadzono histopatologicznego potwierdzenia rozpoznania</p> <p>d. Wiarygodność zewnętrzna ograniczona ze względu na komparator</p> <p>e. mała liczba pacjentów w obu grupach</p> <p>f. Zbyt mała liczba pacjentów badaniach, aby móc wykazać efekt (nie osiągnięto OIS)</p> <p>g. Brak możliwości oceny błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem ze względu na małą liczbę badań</p> <p>h. Średni okres obserwacji w poszczególnych grupach był różny</p> <p>i. Wyniki między badaniem Liu 2016 i Sarwar 2016 niespójne oraz nieistotne statystycznie, jednakże I²=4%</p> <p>j. 95% przedział ufności (CI) przecina linii braku efektu/szeroki przedział ufności</p> <p>k. Różnice w oszacowanej wielkości efektu pomiędzy badaniami Liu 2016, Sarwar 2016 i Yang 2016</p>											

