

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Endoskoopiline submukoosne dissektsioon
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1385
Kuupäev	04.05.2020

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses kirjeldatud Endoskoopilise submukoosse dissektsiooni (edaspidi ESD) näidustused baseeruvad ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) ESD ravijuhisele aastast 2015 (Pimentel-Nunes P et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2015 Sep;47(9):829-54. doi: 10.1055/s-0034-1392882. Epub 2015 Aug 28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26317585>.)

- Söögitoru lamerakulised vähid, mis ei haara visuaalsel hinnangul ilmselgelt submukoosat

Sama soovitus on välja toodud nii ESMO (European Society for Medical Oncology) söögitoru vähi ravijuhises aastal 2016 (Lordick et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl5):v50-v57), kui ka aastal 2019 ilmunud AGA (American Gastroenterological Association) ESD ravijuhises (Draganov PV et al. AGA Institute Clinical Practice Update: Endoscopic Submucosal Dissection in the United States Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019;17:16–25).

- Barretti söögitoru korral nähtavate lesioonide eemaldamiseks, mida ei ole võimalik eemaldada EMR-iga (mukosektoomiaga)

See tõlge ESGE juhises välja toodud näidustusest Barretti söögitoru kohta on ebatäpne. Juhise alusel võib ESDd kaaluda nähtavate lesioonide puhul, mille suurus on > 15mm, mis tõuseb halvasti allasüstimisel või millel on risk submukoosa invasioonile. Hiljuti ilmunud AGA ESD ravijuhises lisandub sellele veel düsplaasia retsidiivi ravi pärast endoskoopilist eemaldamist ja täiendav resektsioon juhul, kui mukoosaresektsioon (EMR) ei olnud täielik.

Ettevaatlikute soovitude põhjus (inglise keeles „may be considered“) on suurte EMR ja ESD võrdlevate kontrollitud ja randomiseeritud uuringute puudus, mille põhjuseks on väike Barretti söögitoru esinemissagedus Aasia riikides, kus on pärit enamuse ESD uuringutest. Nagu ka teiste näidustuste puhul on suur ESD eelis lesioonide eemaldamine ühes tükis, mis teeb histoloogilise preparaati paremini hinnatavaks.

- Mao pindmiste neoplaasiate (madala või raske astme düsplaasia, väga madala lümfisõlmede metastaaside riskiga adenokartsinoom) endoskoopiline eemaldamine

Siin tuleks näidustust täpsustada lesioonide suuruse ja histoloogia suhtes

- Düsplastiline lesioon: ESD näidustatud sõltumata lesiooni suurusest
 - Intramukosaalne diferentseeritud adenokartsinoom suurusega > 2 cm
 - Intramukosaalne diferentseeritud adenokartsinoom haavandiga < 3 cm
 - Intramukosaalne mitte diferentseeritud adenokartsinoom < 2 cm
 - Diferentseeritud adenokartsinoom pindmise submukoosainfiltratsiooniga < 3 cm
- Käärsoole ja pärasoole neoplaasiate eemaldamine, millel esineb visuaalsel hinnangul submukoosse pindmise invasiooni risk või mis pole mukosektoomia abil eemaldatavad.
- Siin tuleks näidustust täpsustada, ESGE juhise sõnastus: Käärsoole ja pärasoole neoplaasiate eemaldamine, millel esineb visuaalsel hinnangul submukoosse pindmise invasiooni risk või mis pole mukosektoomia abil **optimaalselt ja radikaalselt** eemaldatavad.

See täpsustav sõnastus puudutab eriti suuremaid, > 2 cm läbimõõduga, lamedaid düsplastilisi lesioone. Lesioonid läbimõõduga > 2 cm ei ole üldjuhul mukoosareseksiooniga (EMR) ühes tükis eemaldatavad, vaid on EMR tehnikaga ainult tükkidena eemaldatavad (piece meal resection). ESD seevastu võimaldab ka suuremate lesioonide eemaldamist ühes tükis. Selle meetodi suur eelis on oluliselt väiksem retsidiivi risk: EMR tükkidena (piece meal): 10 – 20 % vs. ESD 1 – 2%. See väiksem retsidiivi risk jälle tähendab väiksemat vajadust korduvatele protseduuridele, samas on retsidiivi endoskoopiline ravi keerulisem, mõnikord isegi võimatu ja vajab kirurgilist operatiivset ravi.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Diagnooside koodid vajavad täiendamist: C15, C16, C18, D12, D13.0, D13.1, C19, C20, K22.8 (Barretti söögitoru)

Kirjeldus on põhimõtteliselt õige, aga seda võiks täiendada järgnevalt:

Söögitoru, mao ja pära/jämesoole pahaloomulised kasvaja moodustasid Tervise Arengu Instituudi statistika alusel aastal 2016 umbes 15-16% (umbes 1300 juhtumit) kõikidest Eestis esmakordselt diagnoositud pahaloomulistest kasvajadest (https://www.tai.ee/images/Vahihaigestumus_Eestis_2016.pdf). Varased seedetrakti kasvaja ja nende prekantseroossed eelastad (düsplastilised lesioonid) on üldjuhul asümptomaatilised. Nende õigeaegne eemaldamine hoiab ära vähki haigestumise või väldib kasvaja edasiarenemist. Otsustavad punktid on siin:

- nagu välja toodud: laialdane gastrointestinaalse endoskoopia levik, mis võimaldab prekantseroosseid lesioone ja varaseid pahaloomulisi kasvajaid varem diagnoosida
- prekantseroose lesiooni täielik endoskoopiline eemaldamine hoiab ära vähki haigestumise
- ainult mukoosat või pindmist submukoosat haarava pahaloomulise söögitoru, mao ja pärasoole/jämesoole kasvaja juhul on lümfaatilise või hematoogeense

metastaseerumise risk äärmiselt väike, seega on nende täielik endoskoopiline eemaldamine üldjuhul kuratiivne.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluses esitatud uuringud ja metaanalüüsid on võetud aastal 2015 ilmunud ESGE (Euroopa gastrointestinaalse Endoskoopia Ühingu) ESD ravijuhisest. Selle ravijuhise koostamisel osalesid ekspert- endoskopistid erinevatest Euroopa riikidest, teostati süstemaatilist Medline-i ja teiste andmebaaside kirjanduse otsingut otsinguterminitega: „ESD and neoplasia“. Tulemused sorteeriti organite suhtes (söögitoru, magu, jäme-/pärasool), leitud artikleid hinnati tõenduse (evidence) ja soovitus tugevuse (strength of recommendation) GRADE süsteemi abil. GRADE süsteem on rahvusvaheliselt tunnustatud ja laialt kasutatud meditsiiniliste soovitusete tõenduse hindamissüsteem.

Kokkuvõtvalt on seega esitatud uuringud adekvaatsed ja asjakohased.

Hiljuti ilmunud metanalüüs (Daoud DC et al: Comparing outcomes for endoscopic submucosal dissection between Eastern and Western countries: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2018 June 21; 24(23): 2518-2536.) kinnitab põhimõtteliselt ESGE ravijuhises esitatud tulemusnäitajaid, kuid viitab asjaolule, et ESD tulemused Aasia riikides on üldjuhul paremad kui ESD tulemused Lääne riikides. Kuna ESDd arendati Jaapanis ja see levis alles viimase 5 – 10 aasta jooksul Lääne riikidesse on enamus uuringutest just Aasia riikides (Jaapanis) teostatud. Seega on tavaliselt metanalüüsi tulemused paremad kui tavapraktika tulemused Lääne/Euroopa riikides. ESD laialdasema kasutusevõtmisega on kindlasti oodata ka Lääne/Euroopa riikide tulemuste paranemist.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	239 uuringut, 216 aasia riikidest, 23 lääne riikidest. 84318 patsienti, 82183 aasia riikidest, 2135 lääne riikidest. Söögitoru: kokku 5597 lesiooni, 5276 aasia riikidest, 321 lääne riikidest Magu: kokku 59966 lesiooni, 59173 aasia riikidest, 793 lääne riikidest Pära-/jämesool: 23934 lesiooni, 22839 aasia riikidest, 1095 lääne riikidest
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Endoskoopiline submukoone dissektsioon
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Tulemused Aasia riikides vs tulemused Lääne riikides. Olulised erinevused paksudes tähtedes
Uuringu pikkus	
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Uuringutes en bloc resektsiooni õnnestumine:
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	- keskmiselt 94.4% (95%CI: 93.7%-95.0%). - Aasia riikides 95.1% (95%CI: 94.4%-95.7%) - Lääne riikides 85.3% (95%CI:81.3%-89.0%)

<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>a. Kuratiivne reseksioon b. R0-reseksioon c. Tüsistuste esinemissagedus d. Retsidiivi esinemissagedus e. Protseduuri aeg</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>a. Kuratiivne reseksioon (R0-reseksioon, ei esine invasiooni vere- ega lümfisoontesse: - keskmiselt 81.4% (95%CI: 79.6%-83.1%) - Aasia riikides 82.3% (95%CI: 80.6%-84.1 %) - Lääne riikides 71.3% (95%CI: 61.1%-80.5%)</p> <p>b. R0-reseksioon: - keskmiselt 88.0% (95%CI: 86.7%-89.3%). - Aasia riikides 89.5% (95%CI: 88.3%-90.6%) - Lääne riikides 74.4% (95%CI: 67.3%-80.9%)</p> <p>c. Tüsistused: - Verejooks: Aasia riikides 2.85% (95%CI: 2.44%-3.28%), Lääne riikides 4.03% (95%CI: 2.61%-5.70) - Perforatsioon: Aasia riikides 3.11% (95%CI: 2.79%-3.46%), Lääne riikides 3.38% (95%CI: 1.83%-5.29%) - Perforatsioon, mis vajab kirurgilist ravi: Aasia riikides 0.01% (95%CI: 0%-0.05%), Lääne riikides 0.53% (95%CI: 0.10%-1.16%)</p> <p>d. Retsidiivi esinemissagedus: - keskmiselt 0.74% (95%CI: 0.48%-1.05%). - Aasia riikides 0.69% (95%CI: 0.42%-1.00%) - Lääne riikides 1.82% (95%CI: 0.84%-3.07%)</p> <p>e. Protseduuri aeg: Aasia riikides 77 min, Lääne riikides 110 min</p>

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Andmed ravi ohutuse kohta/tüsistuse liigi ja esinemissageduse kohta on asjakohased ja korrektsed. Lisada võiks raskete kõrvaltoimete alla perforatsioonid, mis vajavad kirurgilist ravi (Daoud DC et al: Comparing outcomes for endoscopic submucosal

dissection between Eastern and Western countries: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2018 June 21; 24(23): 2518-2536.):

keskmiselt 0.74% (95% CI: 0.48%-1.05%).

- Aasia riikides 0.69% (95% CI: 0.42%-1.00%)

- Lääne riikides 1.82% (95% CI: 0.84%-3.07%)

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on korrektsed ja asjakohased. Lisada võiks siia veel aastal 2019 American Gastroenterological Association-i (AGA) poolt esitatud kliinilise praktika soovitused: Draganov PV et al. AGA Institute Clinical Practice Update: Endoscopic Submucosal Dissection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019;17:16–25.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Nagu taotluses kirjeldatud on varaste seedetrakti pahaloomuliste kasvajate ainuke tõenduspõhine alternatiivravi kirurgiline ravi/operatsioon. Arvestatav osa varasematest seedetrakti neoplaasiatest on suuremad kui 15 – 20 mm. Sellised lesioonid ei ole tavalise mukoosa reseksiooni (EMR) abil ühes osas, ja seega onkoloogiliselt radikaalselt eemaldatavad.

ESGE ravijuhises ja ka onkoloogilistes ravijuhistes (taotlus punkt 5.2) kinnitavad ESD adekvaatse radikaalse ravimeetodina varaste seedetrakti pahaloomuliste kasvajate osas.

Aastal 2019 ilmunud metanalüüs (*Abdelfatah MM et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection versus surgery in early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019 Apr;31(4):418-424.*) näitab näiteks varase maovähi suhtes ESD ja kirurgilise ravi võrdluses sarnast 5 aasta elulemust (5-year overall survival) ja haiguse spetsiifilist elulemust (disease specific survival): 96 vs. 96% ja 99.4 versus 99.2%. Haigusevaba elulemus (disease free survival) samuti erinevust ei näidanud 95.9 vs 98.5% odds ratio 1.86 (0.57-6.0) P=0.3.

ESDga ravitud patsientidel esinesid sagedamini retsidiivid (recurrence rate [40/2943 (1.4%) vs. 12/3116 (0.4) risk ratio (RR) 2.5 (1.3-4.8) P=0.005]), samuti sagedamini sünkroonsed ja metakroonsed lesioonid ([1.5 vs. 0.1% RR 5.7 (1.5-21.9) P=0.01] [16/1082 (1.5%) vs. 1/1485 (0.1%) RR 10.1 (5.9-17.1) P=0.0001].) Põhjuseks on siin asjaolu, et kirurgilisel ravil eemaldatakse kas 2/3 maost või terve magu, seega kõik prekantserroossed lesioonid.

ESD eelis võrreldes kirurgilise raviga on väiksem tüsistuste esinemissagedus (relative risk [RR] 0.41; 95 % CI 0.22-0.76) ja lühem haiglaravi (standardized mean difference -2.02; 95 % confidence interval [CI] -2.64 to -1.39) (*Meng FS et al. Comparison of endoscopic resection and gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: a meta-analysis. Surg Endosc. 2016 Sep;30(9):3673-83.*)

Teiste näidustuste kohta (söögitoru lamerakuline ja adenokartsinoom, pära-/jämesoole adenokartsinoom) puuduvad hetkel suured pikaajalised ESD ja kirurgiliste onkoloogiliste ravitulemuste (5 aastat elulemus, disease free survival) võrdlevad uuringud.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses kajastatud ravijuhendid on asjakohased ja toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud tegevuste kirjeldus on asjakohane. Täpsustada tahaks personalinõuet: ilmtingimata on protseduuri läbiviimiseks vaja ühte endoskopiisti (arsti) ja vähemalt ühte endoskoopiaõde, keeruliste protseduuride puhul võib optimaalsete tööprotsesside tagamiseks vajalikuks osutada teise endoskoopiaõde kaasamine (teine õde valmistab ette vajalikud tarvikud).

Minu meelest ei pea protseduuri ka anesteesia vajadusel teostama operatsioonitoas. Tavaliselt on igas endoskoopia üksuses üks protseduurituba anesteesia jaoks vajalike aparaatidega, mis võimaldab endoskoopiliste protseduuride läbiviimist narkoosis. Ülemise seedetrakti EDS protseduure teostatakse tavaliselt narkoosis. Seega kokkuvõtvalt ruumi ja personali vajadus:

Ülemise seedetrakti ESD:

- Endoskoopia protseduurituba, mis on varustatud anesteesiaks vajalike aparaatidega
- Endoskopiist ja vähemalt 1, parem 2 endoskoopiaõde
- Anestesioloog ja anesteesiaõde

Alumise seedetrakti ESD:

- Endoskoopia protseduurituba, mis on varustatud anesteesiaks vajalike aparaatidega
- Endoskopiist ja vähemalt 1, parem 2 endoskoopiaõde
- Vajadusel anestesioloog ja anesteesiaõde

Protseduuri läbiviimise aeg:

Protseduuri läbiviimise aeg sõltub suures osas endoskopiisti kogemusest ning eemaldatava leiooni suurusest ja asukohast. Taotluses esitatud hinnanguline ESD keskmine kestvus on 3 tundi. See on kindlasti protseduuri juurutamise algfaasis adekvaatne hinnang, kogemuse suurenedes võib protseduuri aeg lühendada. Ühes metanalüüsis (*Daoud DC et al: Comparing outcomes for endoscopic submucosal dissection between Eastern and Western countries: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2018 June 21; 24(23): 2518-2536.*) oli Lääne riikides teostatud uuringutel keskmine protseduuri läbiviimise aeg 110 min (Aasia riikides 77 min).

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluse andmed on suures osas asjakohased, aluseks Euroopa Gastrointestinaalse Endoskoopia Ühingu (ESGE) ESD kurrikulumi soovitusel (*Pimentel-Nunes P et al. Curriculum for endoscopic submucosal dissection training in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. Endoscopy 2019; 51.*)

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

ESD tuleb kindlasti läbi viia haiglaravi tingimustes. Tagatud peab olema piisava väljaõppega personali ja aparatuuri olemasolu: ekspert-endoskopiist ja endoskoopiaõde, võimalike tüsistuste raviks seedetrakti haiguste operatiivses ravis kogenud kirurg, anesteesia brigaad.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

9.3. Raviarve eriala

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Arvestades Eesti „väiksusega“ ja protseduuri keerulisusega on see kindlasti kriitiline punkt. Nagu eelpool kirjeldatud, peaks teenuse osutaja olema kogenud endoskopiist, kellel on pädevus seedetrakti kasvajate endoskoopilise diagnostika, EMR-i (mukosektoomia) ja protseduuri tüsistuste (verejooks, perforatsioon) endoskoopilise ravi alal. Seega on need miinimumnõuded sarnased nendega, mis on vajalikud jämesoolevähi sõeluuringu koloskoopia osutamiseks. **Lisaks** on ESGE kurikulumi alusel vaja eraldi ESD väljaõpet:

1. ESD kursus (nt paaripäevane koolitus), mis algab ex vivo mudelitel ja loomudelitel, millel teostatakse vähemalt 20 protseduuri
2. Praktikum ESD keskuses (välismaal, kuna Eestis seda keskust veel ei ole), osaleda vähemalt 20 ESD protseduuril

ESGE soovitus, mille kohaselt peaks esimesed 10 protseduuri teostama ESD eksperdi supervisiooni all, on Eesti tingimustes keeruline täita, sest sobilike patsientide arv on väike ning kohalikku ESD eksperti hetkel veel ei ole.

Arvestades väikese patsientide arvuga ja puuduva kogemusega Eestis on soovitatav kontrollida teenust osutavate arstide pädevust ja süvendada erinevate haiglate endoskopiistide koostööd, nt luua Eesti Gastrointestinaalse Endoskoopia Ühingu ESD töörühm. See saaks kontrollida ESD teostatavate arstide pädevust (nt. endoskopiist, kes osaleb jämesoolevähi sõeluuringu koloskoopia programmis pluss vähemalt üks läbitud ESD kursus ja vähemalt üks läbitud praktikum ESD keskuses) ja korraldada Eesti tasandil täiendõpet. Lisaks soovitab ESGE luua prospektiivset registrit ESD tulemuste kontrollimiseks (*Pimentel-Nunes P et al. Curriculum for endoscopic submucosal dissection training in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. Endoscopy 2019; 51*), milles on registreeritud järgnevad andmed: lesiooni endoskoopiline klassifikatsioon, lokalisatsioon, suurus. Eemaldamise tehnika, „en bloc“ resektsioonide arv, tüsistused, protseduuri teostamiseks kuluv aeg, R0 resektsioonide arv, histopatoloogiline leid. Soovituslikud eesmärgid: En bloc resektsioonide osakaal > 90 %, perforatsioonide arv < 3 %, erakorraliste operatsioonide arv tüsistuste tõttu < 1 %. Arvestades õpikõveriga ei ole need eesmärgid alguses kindlasti saavutatavad.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Kuna register ja eraldi protseduuri kood puuduvad, on keeruline neid andmeid kontrollida. Minu teada on ESD protseduure teostatud TÜKis ja PERHis. ITKs tegeletakse ESD protseduuri juurutamisega.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

ESD vajavate patsientide arvu on väga raske hinnata. Kirjanduses puuduvad andmed nt selle kohta, mitu protsenti endoskoopias avastatud leioonidest vajaksid üleval välja toodud

näidustuste alusel ESD protseduuri, või mitu ESD tehakse teatud endoskoopilise protseduuri (nt gastroskoopia, koloskoopia) kohta. Põhjuseks on kindlasti ESD tehnika väga erinev levik erinevates riikides, aga ka erinev vähiepidemioloogia (nt suur maovähi esinemissagedus Aasia riikides, osa Aasia riikide maovähi skriiningu programm). Eesti kohta puuduvad andmed nii mao- kui kolorektaalse pT1 vähi esinemissageduse kohta, mis oleksid teoreetiliselt ESDga eemaldatavad lesioonid. Sinna lisanduvad veel mao düsplastilised lesioonid, mille puhul samuti statistilised andmed puuduvad.

Hinnatav maolesioonide ESD arv aastas:

Ühe ülevaateartikli alusel (*Bollschweiler E et al Treatment of early gastric cancer in the Western World. World J Gastroenterol 2014 May 21; 20(19): 5672-5678.*) oli mao pT1 kartsinoomide osakaal kõikidest maokartsinoomidest erinevates Euroopa registrites 14,5- 37%. Düsplastilisi lesioone maos leiti ühes Madalmaade uuringus 2%ndil patsientidest (asüptomaatilistel patsientidel, kes olid suunatud koloskoopiale, teostati ka gastroskoopia) (*den Hoed CM et al The prevalence of premalignant gastric lesions in asymptomatic patients: Predicting the future incidence of gastric cancer. European journal of Cancer 47 (2001) 1211-1218.*

Aastal 2017 diagnoositi Eestis Tervise Arengu Instituudi statistika andmetel 377 maovähki. Erinevate staadiumite kohta puuduvad andmed, aga kui võtta aluseks üleval tsiteeritud ülevaateartikli numbreid, olid hinnanguliselt 54 – 137 nendest pT1 kartsinoomid, millest teatud osa on ESDga eemaldatavad. pT1 maokartsinoomidele lisanduvad veel düsplastilised lesioonid, mille esinemissageduse kohta Eestis andmed puuduvad. Eestis teostati aastal 2018 umbes 40.000 ülemise seedetrakti endoskoopiat (gastroskoopiat). Kui võtta aluseks üleval tsiteeritud uuring Madalmaadest (düsplasia 2%ndil patsientidest) ja arvutada maha gastroskoopia topeltuuringud ühel patsiendil ja gastroskoopiad patsientidel, kes on nooremad kui 50a (düsplasia esinemissagedus äärmiselt väike), (jäävad umbes 20.000 gastroskoopiat?, andmed puuduvad), saab teoreetiliselt hinnanguliselt kokku 200 – 400 avastatud düsplasialist lesiooni Eestis aastas. Kokkuvõtvalt tähendaks see tagasihoidlikult hinnates Eestis vähemalt 100 maolesioonide ESDd aastas.

Hinnatav kolorektaalsete lesioonide ESD arv aastas:

Ühes Brasiilia uuringus avastati lamedad kolorektaalsed lesioonid suurusega > 10 mm umbes 2,5%ndil koloskoopiatest (*Oliveira dos Santos et al Prevalence and clinicopathologic features of colorectal laterally spreading tumors in Brazil. Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46: 184-191*), ühes teises uuringus (*Kaku E, Oda Y, Murakami Y, et al. Proportion of flat-and depressed-type and laterally spreading tumor among advanced colorectal neoplasia. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:503–8*) 1,3%ndil jämesoolevähi skriiningu koloskoopiates. Eestis teostati aastal 2018 17.276 koloskoopiat. Kui hinnanguliselt arvata maha topeltuuringud ja uuringud patsientidel, kes on nooremad kui 50a, jääb järele umbes 13.000 koloskoopiat (andmed puuduvad). Kui võtta aluseks üleval uuringutes kirjeldatud lamedate lesioonide esinemissagedus, tähendab see umbes 130-260 uut lamedat kolorektaalset lesiooni aastas. Kuna ESD teostatakse tavaliselt ainult pärasoole lesioonide puhul ja lesioonide puhul, mis on suuremad kui 2 cm, tähendab see kindlasti vähem kui 50 ESDd pärasoole lamedate adenoomide puhul.

Hinnatav söögitoru lesioonide ESD arv aastas:

Aastal 2017 avastati TAI andmebaasi alusel Eestis 85 söögitoruvähki. Kui palju nendest olid mukosaalsed lesioonid ja seega ESDga eemaldatavad, ei ole teada. Arvestades väikese

söögitoruvähi ja ka Barretti söögitoru esinemissagedust Eestis on oodatav ESD arv söögitorulesioonide puhul kindlasti väike (10?)

Kokkuvõte:

Oodatavat aastast ESD arvu on väga raske prognoosida. Seda mõjutavaid faktoreid on palju:

- Kui palju varaseid seedetrakti düsplastilisi/pahaloomulisi lesioone avastatakse. Eriti mis puudutab düsplaastilisi maolesioone, on siin ilmselt veel palju arenguruumi
- Kui hästi õnnestub ESDd Eestis juurutada. Tegemist on keerulise ja aeganõudva protseduuriga

Minu meelest on ilmselt esimestel aastatel numbrid väiksemad kui 40, juhul kui õnnestub protseduuri keskustes juurutada, peaksid numbrid aga siis järgnevatel aastatel tõusma (kuni 100 protseduuri aastas?).

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

Kui võtta juurde ESD taotluse lisaandmed, mis puudutavad punkte 12.2 ja 12.3., on taotluses esitatud õiged ja asjakohased andmed, v.a. punktis 12.7., kus taotluses andmed puuduvad.

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

ESD mõju töövõimetusele võrreldes alternatiivraviga operatsioon on positiivne. ESD puhul vajab patsient ilmselt 2 päevast haiglaravi, sõltuvalt resektsiooni ulatusest on patsient siis maksimaalselt veel 7 päeva töövõimetu. Seedetrakti operatiivse ravi puhul on patsient tavaliselt vähemalt 7 päeva haiglaravil (mao või söögitoruoperatsiooni puhul ka kauem) ja pärast vähemalt 2-4 nädalat (sõltuvalt operatsioonist ja töökohast) mitte töövõimeline.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Omaosalus ei ole põhjendatud.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Nagu taotluses välja toodud on ESGE ravijuhisest kinnipidamisel väär- või liigkasutamise risk pigem väike. Kuna protseduur on tehniliselt keeruline ja tarvikute hind on kõrgem kui näiteks EMRil, esineb pigem alakasutamise risk. Nagu üleval välja toodud (punkt 9.5) on kriitiline punkt arsti kvalifikatsioon. Minu meelest vajab see ESD puhul reguleerimist ja kontrolli, kuna:

1. ESD on pahaloomulise kasvaja ja nende eelastmete ravi. Kriitiline punkt on visuaalne lesiooni hinnang enne ESD teostamist. Nagu kõikidel kasvaja raviprotseduuridel ei õnnestu alati lesiooni täielikult eemaldada, kuid ebakvaliteetse protseduuri puhul on see risk suurem. ESD on tehniliselt keeruline protseduur, mille käigus võivad esineda tüsistused nagu nt seedetrakti perforatsioon.

Seega soovitan koostada koos EGEÜga kvalifikatsiooni miinimuminõuded ja luua ESD register (vaata punkt 9.5)

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemust.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Nagu punktis 14 välja toodud, on kaks põhjust, miks ESD teenusele peaks lisama kohaldamise tingimusi:

1. ESD on pahaloomulise kasvaja ja nende eelastmete ravi. Nagu kõikidel kasvaja raviprotseduuridel ei õnnestu alati lesioone täiusulikul eemaldada (ESD puhul R0/kuratiivse resektsiooni osakaal: 80% (vaata punkt 4.2.8)), kuid ebakvaliteetse protseduuri puhul on see risk oluliselt suurem. Kriitilised punktid on visuaalne lesiooni hinnang enne ESD teostamist ja tehniline oskus.
2. ESD on tehniliselt keeruline protseduur, mille käigus võivad esineda tüsistused nagu nt seedetrakti perforatsioon.

Seega nagu mainitud on kriitiline punkt arsti kvalifikatsioon, mille tõttu on ka koostatud Euroopa gastrointestinaalse Endoskoopia Ühingu (ESGE) ESD kurrikulumi soovitusel (*Pimentel-Nunes P et al. Curriculum for endoscopic submucosal dissection training in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. Endoscopy 2019; 51.*). Seega soovitan koostada koos EGEÜga kvalifikatsiooni miinimuminõuded ja luua ESD register (vaata punkt 9.5):

Miinimuminõuded võiksid olla:

- Arst täidab jämesoolevähi sõeluuringu koloskoopia teostamise miinimumnõuded
- Arst on osalenud ESD kursusel, mis algab ex vivo mudelitel ja loommudelitel, millele teostatakse vähemalt 20 protseduuri
- Arst on käinud praktikumil ESD keskuses (välismaal, kuna Eestis seda keskust veel ei ole), osalenud vähemalt 20 ESD protseduuril
- Kõik protseduurid sisestatakse registrisse ravikvaliteeti kontrollimiseks. Ravikvaliteedi indikaatoreid (nt. En bloc resektsiooni osakaal > 90 %, perforatsiooni arv < 3 %, erakorralise operatsiooni arv tüsistuste tõttu < 1 % (ESGE juhised)) kontrollitakse

regulaarselt, nt iga 5 aasta tagant. Arvestama peab kindlasti sellega, et tulemused on esimestel aastatel halvemad (õpikõver).

Hinnatakse, kas tulenevalt näidustusest, kasutusviisist, ravikvaliteedi tagamise vajadusest vms on põhjendatud lisada teenusele kohaldamise tingimusi. Põhjendatuse korral sõnastada kohaldamise tingimused.

3. Kokkuvõte

Endoskoopiline submukoosne dissektsioon on endoskoopiline ravimeetod seedetrakti prekantsirroosete ja varaste kasvajate eemaldamiseks. Selle eeliseks võrreldes teise endoskoopilise ravimeetodi, endoskoopilise mukoosa resektsiooniga (EMR), on võimalus ka lesioonide > 2 cm en bloc (ühes tükis) ja seega kuratiivselt (oluliselt väiksema retsidiivi riskiga) eemaldada, eeliseks võrreldes operatsiooniga on organi säilivus ja väiksem invasiivsus (seega väiksem raviga seotud morbiditeet ja mortaliteet).

ESGE juhise (ja ka teiste riikide ravijuhiste) alusel on näidustuseks:

- Söögitoru lamerakulised vähid, mis ei haara visuaalsel hinnangul ilmselgelt submukoosat
- Barretti söögitoru korral nähtavate lesioonide eemaldamiseks, mida ei ole võimalik eemaldada EMR-iga: lesioonid mille suurus on > 15mm, mis tõuseb halvasti allasüstimisel või millel on risk submukoosa invasioonile
- Mao pindmiste neoplaasiate (madala või raske astme düsplaasia, väga madala lümfisõlmede metastaaside riskiga adenokartsinoom) endoskoopiline eemaldamine
 - o Düsplastiline lesioon: ESD näidustatud sõltumata lesiooni suurustest
 - o Intramukosaalne diferentseeritud adenokartsinoom suurusega > 2 cm
 - o Intramukosaalne diferentseeritud adenokartsinoom haavandiga < 3 cm
 - o Intramukosaalne mitte diferentseeritud adenokartsinoom < 2 cm
 - o Diferentseeritud adenokartsinoom pindmise submukoosainfiltratsiooniga < 3 cm
- Käärsoole ja pärasoole neoplaasiate eemaldamine, mille visuaalsel hinnangul esineb submukoosne pindmise invasiooni risk või mis pole mukosektoomia abil optimaalselt ja radikaalselt eemaldatavad: lamedad düsplastilised lesioonid > 2 cm läbimõõduga.

Hiljuti ilmunud metanalüüs (Daoud DC et al: Comparing outcomes for endoscopic submucosal dissection between Eastern and Western countries: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2018 June 21; 24(23): 2518-2536.) näitab järgmiste tulemusnäitajaid:

- Kuratiivne resektsioon (R0-resektsioon, ei esine invasiooni vere-ega lümfisoonitesse:
 - keskmiselt 81.4% (95%CI: 79.6%-83.1%)
 - Aasia riikides 82.3% (95%CI: 80.6%-84.1 %)
 - Lääne riikides 71.3% (95%CI: 61.1%-80.5%)
- R0-resektsioon:
 - keskmiselt 88.0% (95%CI: 86.7%-89.3%).
 - Aasia riikides 89.5% (95%CI: 88.3%-90.6%)

- Lääne riikides 74.4% (95% CI: 67.3%-80.9%)
- Retsidiivi esinemissagedus:
 - keskmiselt 0.74% (95% CI: 0.48%-1.05%).
 - Aasia riikides 0.69% (95% CI: 0.42%-1.00%)
 - Lääne riikides 1.82% (95% CI: 0.84%-3.07%)

Tüsistused:

- Verejooks: Aasia riikides 2.85% (95% CI: 2.44%-3.28%), Lääne riikides 4.03% (95% CI: 2.61%-5.70)
- Perforatsioon: Aasia riikides 3.11% (95% CI: 2.79%-3.46%), Lääne riikides 3.38% (95% CI: 1.83%-5.29%)
- Perforatsioon, mis vajab kirurgilist ravi: Aasia riikides 0.01% (95% CI: 0%-0.05%), Lääne riikides 0.53% (95% CI: 0.10%-1.16%)

Pikaajalised onkoloogilised tulemused võrreldes kirurgilise raviga on hetkel ainult varase maovähi puhul olemas (*Abdelfatah MM et. Al Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection versus surgery in early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019 Apr;31(4):418-424. ja Meng FS et al. Comparison of endoscopic resection and gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: a meta-analysis. Surg Endosc. 2016 Sep;30(9):3673-83*):

- ESD ja kirurgilise ravi võrdluses esineb sarnane 5 aasta elulemus (5-year overall survival) ja haiguse spetsiifiline elulemus (disease specific survival): 96 vs. 96% ja 99.4 versus 99.2%. Haigusevaba elulemus (disease free survival) 95.9 vs 98.5% odds ratio 1.86 (0.57-6.0) P=0.3.
- ESDga ravitud patsientidel esines sagedamini retsidiive (recurrence rate [40/2943 (1.4%) vs. 12/3116 (0.4) risk ratio (RR) 2.5 (1.3-4.8) P=0.005]), samuti sagedamini sünkroonseid ja metakroonseid lesioone ([1.5 vs. 0.1% RR 5.7 (1.5-21.9) P=0.01] [16/1082 (1.5%) vs. 1/1485 (0.1%) RR 10.1 (5.9-17.1) P=0.0001].) Põhjuseks on siin asjaolu, et kirurgilisel ravil eemaldatakse kas 2/3 maost või terve magu, seega kõik prekantserroossed lesioonid.
- ESD eelis võrreldes kirurgilise raviga on väiksem tüsistuste esinemissagedus (relative risk [RR] 0.41; 95 % CI 0.22-0.76) ja lühem haiglaravi (standardized mean difference -2.02; 95 % confidence interval [CI] -2.64 to -1.39).

ESD ei ole kajastatud mitte ainult endoskoopilistes ravijuhistes, vaid ka üleval väljatoodud näidustustel soovitatud söögitoru ja maovähi onkoloogilistes ravijuhistes (Lordick et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl5):v50-v57); Smyth et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v38-v49. https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_5/v38/1741597#35571471).

Probleemiks on protseduuri tehniline keerulisus ja suhteliselt väike patsientide arv. Eestis oodatav ESD arvu aastas on väga raske hinnata, aga see jääb ilmselt 100 ringi, juurutamise faasis kindlasti alla 100.

Seega on kriitiline punkt arsti kvalifikatsioon. ESD vajab spetsiaalset väljaõpet, mis on ka soovitatud Euroopa Gastrointestinaalse Endoskoopia Ühingu (ESGE) poolt, samas ka pidevat kvaliteedikontrolli (*Pimentel-Nunes P et al. Curriculum for endoscopic submucosal dissection training in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. Endoscopy 2019; 51.*).

Miinimuminõuded arsti kvalifikatsioonile võiks sätestada järgnevalt :

- Arst täidab jämesoolevähi sõeluuringu koloskoopia teostamise miinimuminõuded
- Arst on osalenud ESD kursusel, mis algab ex vivo mudelitel ja loommudelitel, millele teostatakse vähemalt 20 protseduuri
- Arst on käinud praktikumil ESD keskuses (välismaal, kuna Eestis seda keskust veel ei ole), osalenud vähemalt 20 ESD protseduuril
- Arsti kvalifikatsiooni võiks kontrollida Eesti Gastrointestinaalse Endoskoopia Ühing (EGEÜ).

Lisaks peaks rakendama kvaliteedikontrolli mehhanismi:

- Minimaalne ESD arv arsti kohta aastas: 25
- Kõik teostatud protseduurid sisestatakse registrisse ravikvaliteedi kontrollimiseks. Ravikvaliteedi indikaatoreid (ESGE põhjal: nt. En bloc resektsiooni osakaal > 90 %, perforatsiooni arv < 3 %, erakorralise operatsioonide arv tüsistuste tõttu < 1 %)

Arvestama peab kindlasti õpikõveriga, ühe publikatsiooni alusel saavutatakse Euroopa ja Ameerika Ühendriikide tingimustes teatud kvaliteediparameetrid (>90% en bloc resektsioon ja >80% R0 resektsioon) umbes 250 ESD protseduuri pärast (*Zhang X et al. Learning Curve for Endoscopic Submucosal Dissection With an Untutored, Prevalence-Based Approach in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Mar;18(3):580-588 (abstract).*)

Esitatakse kokkuvõtte koostatud hinnangust, kus kajastatakse alljärgnevat informatsiooni. Millisel näidustusel teenuse hüvitamist taotletakse. Milline on teenuse tulemuslikkus ja ohutus võrreldes alternatiivsete raviviisidega. Kuidas on ravijuhendites teenust kajastatud? Millised kohaldamise tingimused tuleks sätestada, et oleks tagatud tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalne kasutus.

4. Kasutatud kirjandus

- Pimentel-Nunes P et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015 Sep;47(9):829-54. doi: 10.1055/s-0034-1392882. Epub 2015 Aug 28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26317585>.
- Lordick et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl5):v50-v57
- Draganov PV et al. AGA Institute Clinical Practice Update: Endoscopic Submucosal Dissection in the United States *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019;17:16–25
- https://www.tai.ee/images/Vahihaigestumus_Eestis_2016.pdf
- Daoud DC et al: *Comparing outcomes for endoscopic submucosal dissection between Eastern and Western countries: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol* 2018 June 21; 24(23): 2518-2536.

- Abdelfatah MM et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection versus surgery in early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Apr;31(4):418-424
- Pimentel-Nunes P et al. Curriculum for endoscopic submucosal dissection training in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2019; 51.)
- Meng FS et al. Comparison of endoscopic resection and gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2016 Sep;30(9):3673-83
- Bollschweiler E et al Treatment of early gastric cancer in the Western World. *World J Gastroenterol* 2014 May 21; 20(19): 5672-5678.
- den Hoed CM et al The prevalence of premalignant gastric lesions in asymptomatic patients: Predicting the future incidence of gastric cancer. *European journal of Cancer* 47 (2001) 1211-1218
- Oliveira dos Santos et al Prevalence and clinicopathologic features of colorectal laterally spreading tumors in Brazil. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2016;46: 184-191
- Kaku E, Oda Y, Murakami Y, et al. Proportion of flat- and depressed-type and laterally spreading tumor among advanced colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:503–8
- Smyth et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v38-v49. https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_5/v38/1741597#35571471
- Zhang X et al. Learning Curve for Endoscopic Submucosal Dissection With an Untutored, Prevalence-Based Approach in the United States. [*Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;18\(3\):580-588 \(abstract\)](#)