

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU TAOTLUS

<b>1. Taotluse algataja</b>	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Onkoloogide Selts</i>
Postiaadress	<i>J.Sütiste19 , Tallinn 13419</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>6172434</i>
E-posti aadress	<i>Margit.Valgma@regionaalhaigla.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Irina Kerna 6171623 Irina.Kerna@regionaalhaigla.ee</i>

<b>2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)</b>	
2.1. Teenuse nimetus	Intrakraniaalse täppiskiiritusravi planeerimine Intrakraniaalse täppiskiiritusravi protseduur
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus ( <i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	Kiiritusravi juhtudel, kus täppiskiiritusravi annab võrreldes konventsionaalse ja konformse kiiritusraviga eelise kasvajat ümbritsevates tervetes kudedes ja kriitilistes organites neeldunud kiirguse vähendamise ja tüsistuste vältimise osas, võimaldab tõsta ravidoosi kasvajas ning lühendada raviea (vähem fraktsioone ehk kiiritusravi protseduure)
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse ( <i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine <sup>2</sup> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine <sup>6</sup>
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega

<sup>1</sup> Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>2</sup> Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

<sup>3</sup> Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>4</sup> Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

<sup>5</sup> Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

<sup>6</sup> Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

- |  |
|--|
| <input type="checkbox"/> Hambaravi<br><input type="checkbox"/> Kompleksteenused<br><input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada) |
|--|

### 3. Tõenduspõhisus ja näidustused

#### 3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks

Intrakraniaalne ehk ajusisene täppiskiiritusravi (SRS - *stereotactic radiosurgery*)

Stereotaktiline kiiritusravi ehk täppiskiiritusravi on ülitäpne kiiritusravi viis, mis võimaldab kasutada suuremat kiirgusdoosi ühe fraktsiooni kohta (6-30 Gy) fokuseerides selle täpselt sihtmärgile (tuumorile) ning säästes maksimaalselt ümbritsevaid kudesid (1). Kasutatakse erinevad SRS skeeme - ühest fraktsioonist kuni mitme fraktsioonini (levinum 1-5) (1, 2).

SRS kasutuselevõtmine on muutnud oluliselt ravitaktikat ajusiseste beniigsete ja maliigsete kollete ravis. SRS täpsus ajusisese märklaua puhul jääb soovituslikult 1 mm piiridesse (3), mis koos väga järsu doosigradiendiga võimaldab minimeerida kiirguse toimet ümbritsevatele kudedele.

SRS peamisteks näidusteks on peaaju metastaasid, aju maliigsed ja beniigsed tuumorid, kõrgmaliigsete peaaju kasvajate korduv kiiritusravi, aju arteriovenoossed malformatsioonid, muud ajusisesed funktsionaalsed näidustused (trigeminaalneuralgia). SRS pakub mitteinvasiivset alternatiivi neurokirurgilistele operatsioonidele – SRS eeliseks on ambulatoorselt teostatav ravi, vähem hospitaliseerimisi tüsistuste tõttu ning võimalus pakkuda ravi kirurgiliselt raskesti ligipääsetavate lokaliseerimiste puhul.

#### 3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

##### Peaaju metastaaside SRS

Ajalooliselt on peaaju metastaasidega patsientide ravis kasutatud kogu peaaju kiiritusravi (*whole brain radiotherapy*-WBRT). Keskmine elulemus peale WBRT varieerub uuringute andmetel 2,8-5,4 kuud (4, 5, 6). Prospektiivsed randomiseeritud uuringud näitavad, et WBRT tagab ainult osalist (limiteeritud) lokaalset kontrolli osalise või täieliku ravivastusega 24-55 % haigetest (7, 8). Seega WBRT pakutav peaaju metastaaside kontroll on ebapiisav hea prognoosiga patsientidel (nt rinnavähiga patsiendid). SRS kasutuselevõtmine muutis oluliselt aju metastaaside ravistrateegiat. Fokuseeritud ülitäpne kõrgdoosiga kiiritusravi (SRS) tagab hea tuumori kontrolli maksimaalselt säilitades ümbritsevaid struktuure ning kriitilisi elundeid (9). SRS raviga saavutatav lokaalne kontroll retrospektiivsete randomiseeritud uuringute alusel varieerub 82-95% (10, tabel 1),

Algselt kasutati SRS üksikute kollete raviks, kuid üha rohkem uuringuid on tõestanud, et SRS selektsiooni kriteeriumiks on pigem kollete suurus, mitte nende arv (11,12). Kaks retrospektiivset randomiseeritud uuringut näitavad, et suuremõõtmeliste metastaaside puhul mahuefekti vähendamiseks pakub kirurgiline vahelesegamine paremat elulemust ja igapäevast toimetulekut. Väikeste kollete puhul on aga SRS ja neurokirurgia võrdselt efektiivsed (13,14). Optimaalne kollete maht ei ole uuringutega kindlaks määratud. Multivariantne analüüs näitas, et keskmine elulemus oli oluliselt pikem patsientidel ravimahuga vähem kui 7 cc ja metastaaside arvuga vähem kui 7 (13 kuud vs 6 kuud,  $p < 0,0005$  (15)). Teise kohortuuringu käigus selgus, et üldine elulemus (OS) on pikem patsientidel ravimahuga vähem kui 10 cc (12).

Mitmed erineva disainiga randomiseeritud uuringud on proovinud selgitada, kas SRS ja WBRT kombinatsioon annab parema üldise elulemuse ning lokaalse kontrolli. Kaks randomiseeritud uuringut võrdlesid patsientide gruppi, kellel teostati ainult WBRT, patsientidega, kes olid ravitud SRS+WBRT kombinatsiooniga (16,17, tabel 2). OS kahe grupi vahel oli sarnane, lokaalne kontroll oli parem kombineeritud ravi (SRS+WBRT) grupis. Kolmes randomiseeritud uuringus võrreldi SRS efektiivsust *versus* WBRT+SRS (18, 19, 20, tabel 2). Kõigis nimetatud uuringutes ei erinenud OS kahe grupi vahel. Samas lokaalne kontroll (LC) ning üldine peaaju kontroll olid paremad patsientidel WBRT+SRS grupis. Patsientidel, kes on saanud ainult stereotaktilist radiokirurgiat, esines statistiliselt oluliselt vähem neurokognitiivset düsfunktsiooni ning ajukoe hilistoksilisust (hilist kiiritusravist

tingitud ajukoe nekroosi ja leukoentsefalopaatiat). Neurokognitiivsetest funktsioonidest kannatasid kõige rohkem õppimisvõime ning mälu. Hiljutine individuaalsete andmete meta-analüüs leidis, et noorematel patsientidel (<50 a.v) pikendab elulemust ainult stereotaktilise radiokirurgia rakendamine ning WBRT lisamine selles grupis ei anna lisaväärtust retsidiivide ärahoidmises (21). Analüüsi autorite arvamusel võiks SRS monoterapiana olla selles grupis standardne raviviis aju oligometastaatilise haiguse korral.

Tabel 1. Retrospektiivsed uuringud peaaju metastaaside SRS valdkonnas (10).

Esimene autor	Aasta	Patsientide arv	Kasvaja lähte koht	Keskmine elulemus (kuud)	Keskmine doos (Gy) sihtmärgi serval	Lokaalne kontroll
Gaudy-Marqueste	2006	106	Melanoom	5,09	25	84%
Bhatnagar	2006	205	NSCLC	8	16	71% esimese aasta lõpus
Chang	2005	109	segatüüpi	7,5	18	64% neeruvähi pt-1 47% melanoomiga pt-1
Serisawa	2005	521	segatüüpi	9	20	95,7%
Nam	2005	130	segatüüpi	8,75	17,9	63,9%
Pan	2005	191	kops (kõik histoloogilised tüübid)	14	18	91%
Gerosa	2005	504	NSCLC	14,5	21,4	95%
Lippitz	2004	215	segatüüpi	7,8-13,7	22	93,9%
Hasegawa	2003	121	segatüüpi	8	18,8	79%
Petrovich	2002	458	segatüüpi	9	18	87%
Sheehan	2002	273	NSCLC	7	16	86%
Amendola	2000	68	rind	7,8	15-24	94%
Simonova	2000	237	segatüüpi	6-12	21,5	95%

Tabel 2. Randomiseeritud võrdlevad uuringud: WBRT+SRS versus WBRT üksinda versus SRS üksinda (10).

Esimene autor	Ravi modaliteet	Metastaaside arv	Maksimaalne kolde suurus	Patsientide arv	Patsientide seleksioon	Keskmine elulemus (kuud)	p-väärtus
Andrews 2004	WBRT	1-3	4 cm	94	Ekstrakraniaalse levikuga patsiente ei kaasatud WBRT: 37,5 (15 fraktsiooni) SRS: 15-24 Gy	4,9	0,00393
	WBRT+SRS			92		6,5	
Kondziolka 1999	WBRT	2-4	2,5 cm	14	Ekstrakraniaalse levikuga patsiente ei kaasatud 30 Gy (12 fraktsiooni) Uuring peatatud 60% täitumisel	7,5	0,22
	WBRT+SRS			13		11	
Chougule 2000	SRS	1-3	3 cm	36	Minimaalne oodatav eluiga 3 kuud SRS: 30 Gy kolde piiril WBRT+SRS: 30 Gy (10 fraktsiooni), 20 Gy kolde piiril 30 Gy (10 fraktsiooni)	7	NA
	WBRT+SRS			37		5	
	WBRT			31		5	

Aoyama 2006	SRS  WBRT+SRS	≤4	2 cm	60  60	Patsiendid SCC, lümfoomi ja müeloomiga ei olnud kaasatud 30 Gy (10 fraktsiooni)	7,5  8	0,42
----------------	---------------------	----	------	--------------	---	--------------	------

### Aju healoomulised tuumorid

SRS kasutatakse enamasti esmase raviviisina väikeste või keskmise suurusega tuumorite raviks, kui ei esine ajutüve kompressiooni (22). Sagedasemaks ravinäidustuseks on *n. acusticus* neurinoom, meningioom, hüpofüüsi healoomulised kasvaja. Saavutatav lokaalne kontroll meningioomi puhul on raporteeritud 90-95% juhtudel; 5- ja 10- aasta kontrolliga 93-97% (23, 24, 25). Mõned uuringud võrdlesid konventsionaalse RT ja SRS efektiivsust koljupõhimiku meningioomide ravis. Lokaalne kontroll ja progressioonivaba elulemus olid võrdsed mõlemas grupis, kuid püsiva töövõimetuse protsent oli kõrgem konventsionaalse RT grupis (2,6% vs 0%) (26).

SRS on olnud aastaid kasutusel *N.acusticus* neurinoomi (vestibulaarse schwannoomi) ravis.

Kirjanduse andmetel tagab SRS 5- aasta lokaalse kontrolli 92-100% juhtudel. Täppiskiiritusravi kõrvaltoimed on tagasihoidlikud - *Grade 3* toksilisust esineb 1-2% (27).

Ajalooliselt oli hüpofüüsi adenoomi kirurgiline ravi piiratud anatoomilise lokaliseerimise tõttu. SRS kasutuselevõtmine pakub tõhusat mitteinvasiivset raviviisi 5- ja 10- a. biokeemilise kontrolliga 44% ja 74% (26). Cushingi sündroomi biokeemiline remissioon on saavutatud 45% juhtudel 45 kuulise jälgimisperioodi korral (28).

### AVM

SRS on tõestanud oma tõhusust arteriovenoossete malformatsioonide (AVM) ravis. AVM mahuga ~3 ml on võimalik täielikult oblitereerida SRS abil (29). Vastavalt Han et al uuringule väikeste AVM (<4 cm<sup>3</sup>) obliteratsiooni sagedus on 86%, keskmiste AVM (4-14 cm<sup>3</sup>) 53% ja suurte AVM (>14 cm<sup>3</sup>) 12.5%. Tüsistuste esinemissagedus sõltub AVM suurusest varieerudes 1,7-17% (30).

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes; Kaasaegsete ravijuhiste – National Comprehensive Cancer Network (31) põhjal on SRS näidustatud järgmistele kasvajakasvaja puhul:

1. Peaaju metastaasid (1-3 metastaasi) – üks või mitu fraktsiooni (protseduuri)
2. Meningioom –reeglina üks fraktsioon
3. Medulloblastoomi, ependüümoosi, multiformse glioblastoomi, astrotsütoosi (G3) retsidiiv - üks või mitu fraktsiooni

American Society for Radiation Oncology (ASTRO) kiinilised SRS näidustused (32):

1. Primaarsed KNS pahaloomulised kasvaja, reeglina *boostina* (täiendav doos väliskiiritusravile) kollelele <5 cm või kasvaja retsidiivi korral
2. Primaarsed ja sekundaarsed kasvaja, mis levivad pea- või seljaaju, haaravad ajukelmeid või asuvad luuliste struktuuride naabruses.
3. Pea-ja seljaaju healoomulised kasvaja- meningioomid, *n. acusticus* neurinoomid, teised schwannoomid, hüpofüüsi adenoomid, pineotsütoomid, kraniofarüngeomid, hemangioblastoomid, *glomuse* kasvaja.
4. Arteriovenoossed malformatsioonid ja kavernoossed malformatsioonid.
5. Mitte-kasvjalised haigused- trigeminaalne neuralgia, ravimitele refraktaarne epilepsia valitud juhtudel.
6. *Boostina* suurte pea-ja seljaajusse levinud kasvajakollele väliskiiritusravi järgselt (erinevad

<p>sarkoomid, kordoomid, nasofarüngeaalsed või paranasaalsiinuste kasvaja).</p> <p>7. Metastaatilised pea-ja seljaaju kolded stabiilse süseemse haiguse korral (kontrolli all oleva süsteemse haiguse puhul), patsientidel Karfonsky <math>\geq 40</math>, ECOG <math>\leq 3</math>.</p> <p>8. Retsidiiv eelnevalt kiiritatud piirkonnas, mille puhul SRS rakendamine on vajalik ümbritsevate tervete kudede ja riskiorganite funktsiooni säilitamiseks ja pöördumatute tüsistuste vältimiseks.</p>
<p>3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes; Intrakraniaalse täppiskiiritusravi põhimõtte töötati välja 1951 a., kui loodi gammanuga ja lineaarkiirendi (LINAC) kohandati radiokirurgia läbiviimiseks (22). Nende seadmete kasutuselevõtmine 1980- aastatel muutis intrakraniaalse täppiskiiritusravi kättesaadavamaks (33). Intrakraniaalse täppiskiiritusravi protseduuride arv aastas üle maailma ületab 50 000 (34). USA ja Euroopa radiokirurgia tippkeskustes teostatakse keskmiselt 300-450 täppiskiiritusravi protseduuri aastas (35). Balti riikides alustas esimene täppiskiiritusravi keskus tööd Siguldas (Läti) 2015 a. Eestis siiani täppiskiiritusravi alal kogemust ei ole.</p>
<p>3.5. Meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,</p> <p>Eestis kasutatakse aju metastaaside raviks kas operatiivset ravi või WBRT (sõltuvalt haiguse levikust, prognoosist ja metastaaside arvust). Tänapäeval näitab I astme tõenduspõhisus, et SRS-ga saavutatav lokaalne kontroll on statistiliselt oluliselt parem (vt punkt 3.2 ja tabel 1). Kasutatav konventsionaalne ja konformne kiiritusravi ei pruugi anda optimaalset doosijaotust kaitsmaks kriitilisi organeid ja terveid kudesid ning saavutamaks maksimaalset ravivastust ning ei võimalda retsidiivi esinemisel korduva kiiritusravi teostamist samasse piirkonda.</p>
<p>3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;</p> <p>Asendav</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurokirurgilised operatsioonid</li> <li>- Aju veresoonte angiograafilised protseduurid</li> <li>- Konventsionaalne ja konformne kiiritusravi</li> </ul> <p>Täiendav</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Korduv kiiritusravi samasse piirkonda</li> </ul>
<p>3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;</p> <p>Erialad: radioloogia, neurokirurgia</p> <p>Teenuse tüübid: MRT peaajust ja angiograafia peaaaju veresoontest.</p>

#### 4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1. teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega

**Peaaju metastaasid:**

Lokaalne kontroll: täppskiiritusraviga saavutatav lokaalne kontroll on oluliselt kõrgem võrreldes konventsionaalse koguaju kiiritusraviga (82-95% vs 24-55%) (7, 8, 10). Mitu randomiseeritud uuringut näitavad, et täppskiiritusravi ja WBRT kombinatsioon pakub paremat lokaalset kontrolli võrreldes täppskiiritusravi üksinda või WBRT üksinda (18,19,20).

Üldine elulemus: teostatud uuringute andmetel ei erine üldine elulemus täppskiiritusravi ja SRS +WBRT kombinatsiooni gruppides.

**AVM**

SRS on esmaseks valikuks mitteoperaabelse AVM puhul ning patsientidel, kes keelduvad kirurgiast/angiograafilistest protseduuridest. Randomiseeritud võrdlevad uuringud SRS ja kirurgia vahel puuduvad.

**Aju beniigsed tuumorid**

Hüpfüüsi adenoom

Mitteresektaabelse hüpfüüsi ademoomi ravis oli enne SRS arengut kasutusel konformne kiiritusravi (RT). On kindlaks tehtud, et konformne fraktsioneeritud RT võib tagada kontrolli hormoonide hüpersekretsiooni üle aktiivsete tuumorite puhul (38-70 %) (36). SRS abil on saavutatav lokaalne tuumori kontroll 90-100% juhtudel (37, 38, 39). Publitseeritud uuringute andmetel on biokeemiline remissioon SRS raviga saavutatud 28-82% akromegaaliaga patsientidel (36) ning 63-98% Cushing sündroomiga patsientidel (36).

N.acusticuse neurinoom

Mirkokirurgiliselt on näonärvi funktsiooni säilitamine saavutatud keskmiselt 80% juhtudest (40). Metaanalüüsi andmetel on kuulmise säilitamine võimalik 35% opereeritud patsientidest. SRS võimaldab säilitada näonärvi ja trigeminaalnärvi funktsiooni >95 % juhtudest, kuulmise säilitamise >70% juhtudest (41).

<b>P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.</b>	<b>Teenusest saada tulemus</b>	<b>Taotletav teenus</b>	<b>Alternatiiv 1 -</b>	<b>Kirjanduse allikas</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	
1	Aju metastaasid: Lokaalne kontroll	82-95%	24-55% WBRT puhul	7, 9, 10
2	Aju metastaasid: Üldine elulemus	7-8 kuud	7-9 kuud WBRT puhul	18, 19
3	Hüpfüüsi adenoom: Tuumori kasvu kontroll	90-100%	85% RT puhul	37, 38, 39
4	Hüpfüüsi adenoom: Biokeemiline remissioon hormoon-sektoreerivate tuumorite puhul	68-98%	38-70 WBRT puhul	36
5	N.acusticuse neurinoom Kuulmise säilitamine	70%	35% mikrokirurgia puhul	41

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Aju metastaasid

Uuringute andmetel hakkab neurokognitiivse funktsiooni langus tekkima juba WBRT ajal, osalise aju kiirituse korral keskmiselt 6-8 nädala pärast (42). Neurokognitiivse funktsiooni languse tekke risk on SRS rakendusega vähenenud kaks korda: 52% patsientidel ravitud SRS+WBRT-ga ja 24% ravitud SRS-ga (43). Akuutset toksilisust on registreeritud 9% ja hilist toksilisust 4% patsientidel, keda raviti SRS-ga (44). Sümptomaatilise kiiritusnekroosi tekkerisk on alla 5% (36).

AVM

Kiiritusnekroosi tekkeoht 4%. Registreeritud ajusise hemorraagia tekkerisk on 5% aastas (41). MRT T2 *flaire* kujutise signaali intensiivsustumine 24 kuu jooksul peale ravi 30% (45).

*N.acusticuse* neurinoom

Vestibulaarse svannoomi mikrokirurgia on seotud kõrge tüsistuste riskiga. Näo- ja kolmiknärvi funktsiooni kahjustust on kirjeldatud 20% opereeritud patsientidest (46). SRS puhul on kirjeldatud kolmiknärv kahjustust 5% ning näonärvi kahjustuse tõenäosust 2% juhtudest (47).

**Aju beniigsed tuumorid**

Hüpopüüsi adenoom

Konformne RT on seotud suhteliselt kõrge hüpopituitarismi riskiga (12-100%) ning biokeemilise remissiooni saabumine nõuab aastaid (36). Hüpopituitarismi riski SRS puhul on kirjeldatud 0-33% (36). MRT T2 *flaire* kujutise signaali intensiivsustumine 24 kuu jooksul peale ravi 5-10% (50% patsientidest on asümptomaatilised). Paresteesiaste tekke risk 6%. Sõltuvalt asukohast näonärvi paralüüs kuni 1% (48, 49).

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 -	Kirjanduseallikas
1	Aju metastaasid: Neurokognitiivse funktsiooni langus	24%	52% (SRS+WBRT kombinatsioon)	43
2	Aju metastaasid: kiiritusnekroos	5%	0 WBRT	36
3	<i>N.acusticuse</i> neurinoom: Näonärvi ja kolmiknärvi kahjustus	Näonärv: 5% Kolmiknärv 2%	20% mikrokirurgia puhul	47
4	Hüpopüüsi adenoom: hüpopituitarism	0-33%	12-100% konv.RT puhul	36

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

Statsionaarselt ja ambulatoorselt kautatavad ravimid kõrvaltoimete raviks:

- Kortikosteroidid
- Antikonvulsandid
- Antiemeetilised ained
- Valuvaigistid

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Teenused:

- MRT
- Ajuveresoonte angiograafia

Ravimid vt punkt 4.3

4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

- Stereotaktilise kiiritusravi teostamise eeltingimuseks on vastava teoreetilise ja praktilise koolituse ja väljaõppe saanud kiiritusravi personal (arst, füüsik, tehnik)
  - Osakond peab olema koostanud kõiki stereotaktilise kiiritusravi erinevaid protsesse hõlmavad protokollid ning paikmepõhised juhised
  - Stereotaktilise kiiritusravi teostamiseks peaks raviasutusel olema järgmise funktsionaalsuse ja omadustega kiiritusraviseade:
    1. Üldine kiiritustäpsus alla 1mm (paigaldus, kuvamine, kiiritamine)
    2. Elektroonne kuvamise seade, mis võimaldaks teha 2D ja 3D kujutisi raviasendis vahetult enne ravi teostust
    3. Fraktsiooniseid liikumisi tuvastav süsteem (fraktsiooniseisene kuvamine või patsiendi liikumisi jälgiv süsteem)
    4. Kuue liikumisvabadus- astmega laud nihete korrigeerimiseks
    5. Väikseväljalised stereotaktilised koonused
    6. Suure kiirgusintensiivsusega kiirtekimbud (*Flattening Filter Free beams* –tasandusfiltrita kiired)
- Stereotaktilise kiiritusravi planeerimine põhineb multimodaalsetel kujutistel (KT, MRT, Angiograafia). Patsiendi paigaldamisel on vajalik jäigem pea fikseerimine võrreldes konventsionaalse kiiritusraviga kasutades spetsiaalseid stereotaktiliseks raviks mõeldud fiksatsioonimaskke. Suure täpsuse tagamiseks peab MRT uuring olema teostatud raviasendis ja samade fiksatsioonimaskidega. Selleks on vajalik spetsiaalne kiiritusravi vajadusi arvestav MRT uuringu täienduspakett (lauaplaat, fiksatsioonivahendid, mähised). Raviplaneerimise süsteemi tarkvara peab võimaldama KT, MRT ja angiograafia samaaegset käsitlemist ja toetama kiirendi - spetsiifilisi omadusi (stereotaktilised koonused, tasandusfiltrita kiired). Samuti on vaja väikeste väljade spetsiifilisi dosimeetria ja kvaliteedi tagamiseks mõeldud vahendeid ja mõõteriistu. Suure täpsuse tagamiseks on vajalik kvaliteeditestide tegemine enne igat stereotaktilist raviseanssi.

Teenuse liigkasutamise võimalust ei näe, kuna tegemist on ressursi- ja ajamahukate protseduuridega. Teenuse väärkasutamise vältimiseks on kindlad patsientide valiku printsiibid vastavalt paikmetele ja näidustustele, mis on kirjeldatud kiiritusravi osakonna rahvusvahelistele tõendus põhistele juhistele tuginevates ravi protokollides ja toodud välja ka käesolevas taotluses.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Tänasel päeval ei ole andmeid, et patsiendi isikupära võiks mõjutada ajusisese täppiskiiritusravi tulemust.

## 5. Vajadus

Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta lõikes)

5.1. Nimetatud kasutusnäidustused ei hõlma suurt patsientide arvu. Ajumetastaaside korral valitud juhtudel (kuni 3 metastaasi mahuga kuni 7 cc noorematel kuni 50 a.v ) SRS asendab WBRT. Tõusutendents on prognoositav mitteresektaabelse AVM (esimaste juhtude arv aastas 3-4/100000), hüpopfüüsi adenoomide (5-10% kõikidest intrakraniaalsetest kasvajatest), *n.acusticuse* neurinoomide (esimenissagedus 1/100 000) arvelt. Samuti on prognoositav korduvkiirituse samasse piirkonda protseduuride arvu tõus, mida hetkel ei ole võimalik rakendada ümbritsevate kudede maksimaalse lubatud kiirgusdoosi ületamise riski tõttu.

**Numbrilised näitajad ja lähiaastate prognoos tuleb kooskõlastada PERH ja TÜ Kliinikumiga.**



Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal $t+22$	Patsientide arv aastal $t+132$	Patsientide arv aastal $t+242$	Patsientide arv aastal $t+344$
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<i>Aju metastaasid</i>	20	25	30	30
<i>AVM</i>	0	2	4	4
<i>N.acusticuse neurinoom</i>	0	1	2	3
<i>Hüpofüüsi adenoom</i>	0	1	2	3
<i>Korduv kiiritusravi</i>	2	3	4	4

\* $t$  – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

**Planeerimine:**

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal $t+22$	Patsientide arv aastal $t+132$	Patsientide arv aastal $t+242$	Patsientide arv aastal $t+344$
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<i>Aju metastaasid</i>	20	25	30	30
<i>AVM</i>	0	2	4	4
<i>N.acusticuse neurinoom</i>	0	1	2	3
<i>Hüpofüüsi adenoom</i>	0	1	2	3
<i>Korduv kiiritusravi</i>	2	3	4	4

**Protseduuride arv:**

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal $t66$	Teenuse maht aastal $t+187$	Teenuse maht aastal $t+2126$	Teenuse maht aastal $t+3126$
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<i>Aju metastaasid</i>	60	75	90	90
<i>AVM</i>	0	6	12	12
<i>N.acusticuse neurinoom</i>	0	3	6	6
<i>Hüpofüüsi adenoom</i>	0	3	6	6
<i>Korduv kiiritusravi</i>	6	9	12	12

## 6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);  
 SRS nagu ka kõiki teisi kiiritusravi teenuseid osutatakse regionaalhaiglate kiiritusravi osakondades.  
 Kiiritusravi läbiviimiseks on vajalikud järgmised ruumid: kompuutertomograafi (KT) ruum (kompuutertomograaf-simulaator), MRT ruum, kiiritusravi planeerimise ruum, väliskiiritusravi ruum.

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu; MRT/KT skaneerimise läbiviimiseks ja kasvaja lokaliseerimiseks valmistatakse patsiendile individuaalne immobilisatsioonivahend. Sageli on skaneerimisel vajalik ka intravenoosse kontrastaine manustamine.
6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes; Patsiendi kliiniline hindamine/läbivaatus, ravitarvikute ja immobilisatsioonivahendite valmistamine, KT skaneerimine, MRT ja angiograafia uuring ja nende omavaheline fusioon, kriitiliste organite kontureerimine, kasvaja/ravimahtude määramine/kontureerimine, täppiskiiritusravi plaani koostamine, plaani optimeerimine, dosimeetria ja kvaliteedikontrolli protseduurid s.h. patsiendispetsiifiline kvaliteedi kontroll, doosijaotuse arvutamine, raviplaani simulatsioon ja verifikatsioon, raviplaani ja doosiarvestuse dokumenteerimine, seadme-spetsiifilised kvaliteedikontrolli protseduurid enne stereotaktilise kiiritusravi seansi, patsiendi positsioneerimine kiiritusraviks, patsiendi asendi ja kiiritusmahtude kontrollkuvastus enne raviseansi ja ravi ajal, kiiritusravi teostus, kuvastuse ja raviplaanide digitaalne arhiveerimine.

<b>7. Nõuded teenuse osutajale</b>
7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm); Teenust saab osutada ainult regionaalhaiglate (Tartu Ülikooli Kliinikum, Põhja-Eesti Regionaalhaigla) kiiritusravi osakondades
7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus; radioloogia osakond, neurokirurgia osakond
7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus; Kogu stereotaktilise kiiritusravi protseduuriga seotud personal (kiiritusravi arst, neurokirurg, radioloog, meditsiinifüüsik, kiiritusravi tehnik, biomeditsiinitehnika insener) vajab nii teoreetilist (kursused), kui ka praktilist (haiglas kohapeal) koolitust ja väljaõpet
7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; 20 patsienti
7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele. - Teenust saab osutada ainult vastava väljaõppe saanud kiiritusravi personal; osakond peab eelnevalt välja töötama kõiki stereotaktilise kiiritusravi erinevaid protsesse hõlmavad paikmepõhised juhised ning kvaliteetse ja ohutu täppiskiiritusravi teostamiseks vajalikud kvaliteedikontrolli protokollid

<b>8. Kulutõhusus</b>
8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused; Vt. Lisa1_SRS
8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni Vt tabel lisa 2.
8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega; Võrreldes neurokirurgiliste protseduuridega on SRS näidanud parimat kulutõhusust (50). Kolm retrospektiivset ja üks prospektiivne uuring demonstreerisid, et SRS ja kirurgial on võrdsed OS, LC ja surmade arv neuroloogiliste komplikatsioonide tõttu (9). SRS-le on omane lühem hospitaliseerimise aeg, võimalus rakendada ravi ambulatoorselt, lühem ja harvem steroidide kasutamise aeg, madalam tüsistuste arv (51).
8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega Patsiendi poolsed kulutused pigem vähenevad, kuna SRS tagab lühema raviaja võrreldes WBRT, konventsionaalse RT ja kirurgiaga (transpordikulud, töövõimetuslehel olevate haiguspäevade arv) ning omab vähemat tüsistuste tekkeriski, mistõttu ka kulud ravimitele on väiksemad.

--

<b>9. Omaosalus</b>
9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult Omaosalust ei ole.

<b>10. Esitamise kuupäev</b>	31.12.2016
<b>11. Esitaja nimi ja allkiri</b>	Irina Kerna

<p><b>12. Kasutatud kirjandus</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Benedict SH, Followill D, Galvin JM, et al Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. <i>Med Phys</i> 2010;37:4078-101</li> <li>Park HJ, Griffin RJ, Hui S, et al. Radiation-induced vascular damage in tumors: implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS). <i>Radiat Res</i> 2012; 177:311-27</li> <li>Seung SK, Larson DA, Galvin JM, et al. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Radiosurgery (SRS). <i>Am J Clin Oncol</i>. 2013 Jun;36(3):310-15</li> <li>Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T. Radiation therapy for brain metastases from lung carcinoma. Prospective randomized trial according to the level of lactate dehydrogenase. <i>Strahlenther Onkol</i> 1994;170(3):155–61</li> <li>Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the radiation therapy oncology group (RTOG) 9104. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 1997;39(3):571–4</li> <li>Nieder C, Thamm R, Astner ST, Geinitz H, Molls M. Is whole-brain radiotherapy effective and safe in elderly patients with brain metastases? <i>Oncology</i> 2007;72(5–6):326–9</li> <li>Suh JH, Stea B, Nabid A, et al. Phase III study of efaproxiral as an adjunct to whole-brain radiation therapy for brain metastases. <i>J Clin Oncol</i>2006;24(1):106–14</li> <li>Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK, Rakovitch E, Chow E, Laperriere N. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Treat Rev</i> 2005;31(4):256–73</li> <li>Lippitz B, Lindquist C, Paddick I et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. <i>Cancer Treat Rev</i>. 2014 Feb;40(1):48-59.</li> <li>IRSA (International RadioSurgery Association)Guidelines: Radiosurgery Practice Guideline Initiative Stereotactic Radiosurgery for Patients with Metastatic Brain Tumors Radiosurgery Practice Guideline Report # 5-08</li> <li>Bhatnagar AK, Flickinger JC, Kondziolka D Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i>. 2006 Mar 1;64(3):898-903</li> <li>Bhatnagar AK, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors for patients with four or more intracranial metastases treated with radiosurgery. <i>Technol Cancer Res Treat</i>. 2007 Jun;6(3):153-60</li> <li>Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? <i>Ann Neurol</i> 1993;33(6):583–90</li> <li>Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. <i>N Engl J Med</i> 1990;322(8): 494–500</li> <li>Banfill KE, Bownes PJ, St Clair SE, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases: impact of cerebral disease burden on survival. <i>Br J Neurosurg</i>. 2012 Oct;26(5):674-8</li> <li>Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: pahase III results of the RTOG 9508 randomised trial. <i>Lancet</i>. 2004;363:1665-1672</li> </ol>
---

17. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:427-434
18. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radio-surgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483-2491
19. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:1037-1044
20. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2010;29:134-141
21. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:710-7.
22. Vesper J, Bölke B, Wille C et al. Current concepts in stereotactic radiosurgery - a neurosurgical and radiooncological point of view. *Eur J Med Res.* 2009 Mar 17;14(3):93-101.
23. DiBiase SJ, Chin LS: Stereotactic radiosurgery for benign neoplasms. *Technol Cancer Res Treat.* 2: 127-134, 2003
24. Kollova A, Liscak R, Novotny J, Jr., et al: Gamma Knife surgery for benign meningioma. *J Neurosurg.* 107: 325-336, 2007
25. Shafron DH, Friedman WA, Buatti JM, et al: Linac radiosurgery for benign meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 43: 321-327, 1999
26. Minniti G, Amichetti M, Enrici RM: Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. *Radiat Oncol* 2009, 4:42
27. Murphy ES, Suh JH: Radiotherapy for vestibular schwannomas: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, 79:985–997
28. Ronson BB, Schulte RW, Han KP, Loredon LN, Slater JM, Slater JD: Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, 64:425–434
29. Pan DH, Guo WY, Chung WY, et al: Gamma knife radiosurgery as a single treatment modality for large cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 93 Suppl 3: 113-119, 2000
30. Han JH, Kim DG, Chung HT, et al: Clinical and neuroimaging outcome of cerebral arteriovenous malformations after Gamma Knife surgery: analysis of the radiation injury rate depending on the arteriovenous malformation volume. *J Neurosurg.* 109: 191-198, 2008
31. NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology: central nervous System Cancers, version 1.2016
32. ASTRO Stereotactic Radiosurgery Model Coverage policy.  
[https://www.astro.org/uploadedFiles/Main\\_Site/Practice\\_Management/Reimbursement/Model\\_Policies/RSMPJan11.pdf](https://www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Practice_Management/Reimbursement/Model_Policies/RSMPJan11.pdf)
33. Colombo F, Benedetti A, Pozza F et al. External stereotactic irradiation by linear accelerator. *Neurosurgery.* 1985 Feb;16(2):154-60
34. Centre of excellence in stereotactic radiosurgery, Hygeia hospital, Greece. <http://www.hygeia.gr/en/>
35. University of Pittsburgh, Centre for Image-guided Neurosurgery;  
<http://www.neurosurgery.pitt.edu/centers-excellence/image-guided-neurosurgery/gamma-knife>
36. IRSA (International RadioSurgery Association) Guidelines: Practical Radiosurgery Practice Guideline Initiative Stereotactic Radiosurgery for Patients with Pituitary Adenoma Practice Guideline Report #3-04
37. Kim SH, Huh R, Chang JW, Park YG, Chung SS: Gamma Knife radiosurgery for functioning pituitary adenomas. *Stereotactic & Functional Neurosurgery* 72 Suppl 1:101-110, 1999
38. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y: Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results. *Journal of Neurosurgery* 97:422-428, 2002
39. Morange-Ramos I, Regis J, Dufour H, Andrieu JM, Grisoli F, Jaquet P, Peragut JC: Gamma-knife surgery for secreting pituitary adenomas. *Acta Neurochirurgica* 140:437-443, 1998
40. Voges J, Sturm V, Deuss U, Traud C, Treuer H, Schlegel W, Winkelmann W, Müller RP: LINAC radiosurgery (LINAC-RS) in pituitary adenomas: preliminary results. *Acta Neurochirurgica - Supplementum* 65:41-43, 1996
41. IRSA (International RadioSurgery Association) Guidelines: Radiosurgery Practice Guideline Initiative

Stereotactic Radiosurgery for Patients with Intracranial Arteriovenous Malformations (AVM)  
Radiosurgery Practice Guideline Report #2-03 Issued March 2009

42. Welzel G, Fleckenstein K, Schaefer J, et al. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(5):1311–8
43. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1037–44
44. Lutterbach J, Cyron D, Henne K, Ostertag CB: Radiosurgery followed by planned observation in patients with one to three brain metastases. *Neurosurgery* 52:1066-1073; discussion 1073-1074, 2003
45. Miyamoto C, Temple University Hospital, Philadelphia, 2010 AAPM Annual Meeting. <http://www.aapm.org/meetings/amos2/pdf/49-14485-80498-971.pdf>
46. IRSA (International RadioSurgery Association) Guidelines: Stereotactic Radiosurgery for Patients with Radiosurgery Practice Guideline Report #4-06, Vestibular Schwannomas.
47. Foote KD, Friedman WA, Buatti JM, et al. Analysis of risk factors associated with radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg.* 2001 Sep;95(3):440-9
48. Chin LS, Szerlip NJ, Regine WF: Stereotactic radiosurgery for meningiomas. *Neurosurg Focus.* 14: e6, 2003
49. Hamm KD, Gross MW, Fahrig A, et al: Stereotactic radiotherapy for the treatment of nonacoustic schwannomas. *Neurosurgery.* 62: A29-A36, 2008
50. Mehta M, Noyes W, Craig B A cost-effectiveness and cost-utility analysis of radiosurgery vs. resection for single-brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Sep 1;39(2):445-54
51. Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 2008;87(3):299–307
52. Bijlani A1, Aguzzi G, Schaal DW et al. Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy cost-effectiveness results. See comment in PubMed Commons below *Front Oncol.* 2013 Apr 8;3:77