**PÄÄN JA KAULAN SYÖVÄN HOITOSUOSITUS / PÄÄN JA KAULAN ONKOLOGIATYÖRYHMÄ (PÄIVITETTY 2020)**

Tämä hoitosuositus on viitteellinen. Hoidon valintaan vaikuttavat merkittävästi potilas-, kasvain- ja hoitokeskuskohtaiset tekijät.

***Suuontelo***

Kirurgia on ensisijainen vaihtoehto. Suun alueen syövässä etenkin tuumorin infiltraatiosyvyys (>4-5mm) sekä osittain myös sen koko (yli 2cm) vaikuttavat merkittävästi kaulan imusolmukealueiden hoitoon. Vartijaimusolmuketutkimus on hyvä vaihtoehto kauladissektiolle valikoidulla potilailla pienehköissä T1 –T2 tuumoreissa. Kauladissektio tehdään aina kun tehdään mikrovaskulaarinen rekonstruktio.

***Suunielu***

Suomessa keskusten välillä on erilaisia hoitokäytäntöjä suunielun hoidosta koskien mm. marginaalien, ENE:n ja metastaasien vaikutusta postoperatiiviseen hoitoon. Tämä koskee etenkin early stage p16 positiivisia tuumoreita. Tupakoimattomuus ja p16 positiivisuus ovat paremman ennusteen merkkejä ja nämä tekijät voidaan ottaa huomioon primaarihoitoa ja mahdollista postoperatiivista hoitoa suunniteltaessa. Lateraalisissa T1 (-T2) tuumoreissa kirurginen hoito on ensisijainen, mikäli todetaan enintään 2 imusolmukemetastaasia. Kuitenkin edellytyksenä on että leikkauksella oletettavasti päästään negatiivisiin marginaaleihin, eikä kaulan kuvantamisissa ole viitteitä extranodaalisesta metastasoinnista. Kielenkannan kirurgisen hoidon edellytyksenä on että resektio on alle 50 % kielenkannasta. Marginaalit, imusolmukkeiden lukumäärä ja niiden koko (myös N1-luokan sisällä) sekä mahdollinen ENE vaikuttavat postoperatiivisen hoidon suunnitteluun, eivätkä ne ole p16-positiivisissa taudeissa ennusteellisesti yhtä merkitseviä kuin p16 negatiivisissa taudeissa. Yksittäiset pienet imusolmukemetastaasit kauladissektioblokissa eivät välttämättä edellytä postoperatiivista sädehoitoa. Kookkaissa T4 suunielun tuumoreissa kombinoidulla hoidolla (operaatio+sädehoito) on saatu joissakin tutkimuksissa parempi hoitotulos kuin kemosädehoidolla.

***Kurkunpää***

Äänihuulen T1a tuumoreissa sädehoito on ensisijainen, jos suunniteltu resektio vaatisi lähes koko äänihuulen poiston mutta kirurgia on hyvä vaihtoehto pienempää resektiota (type I-III cordectomy) vaativissa tuumoreissa. Kirurgia on myös vaihtoehto supraglottisissa T1(-T2) tuumoreissa jos oletettavasti saadaan kurkunpään toimintaa riittävästi säästettyä puheen ja nielemisen suhteen.

***Nenänielu***

Potilaille tehdään MRI ja yleensä myös PET-TT. Huomiota kiinnitetään etenkin taudin leviämiseen parafaryngeaalisesti ja hermoratoja pitkin (kallonpohjan foramenit). Kervikaalinen >1cm ja retrofaryngeaalinen >0.5cm on patologinen imusolmuke. Bulk-tuumorina pidetään >3cm tuumoria.

T1N0 potilaille riittää kuratiiviseksi hoidoksi pelkkä sädehoito (alakaulan eli LV alueet voi jättää hoitamatta). ST II potilaat saavat kemosädehoidon, ja kemotehostukseksi suositellaan ensisijaisesti viikko-sisplatiinia 40mg/m2. Suomessa ST III-IVB potilaille suositellaan neoadjuvanttihoitona kaksi-kolme doketakseli-sisplatiini-FU-kuuria 3vko välein ja sen jälkeen definitiivinen kemosädehoito viikko-sisplatiinin kanssa. Myös etäpesäkkeinen tauti (ST IVB) hyötyy kemosädehoidoista. Adjuvanttihoitoja ei suositella eikä hoitojen de-intensifiointia. Nopeutettu fraktiointi ei paranna hoitotuloksia, vaan lisää toksisuutta. Induktiokuuriksi suositellaan doketakseli 60mg/m2 p.1, sisplatiini 60mg/m2 p.1 ja FU 600mg/m2 (jatkuva 120h) p. 1-5 ensisijaisesti 2-3 sykliä (Lancet Oncol 2016; 17:1509-20). Vaihtoehtona on paklitakseli-karbo huonompikuntoisille.

***Nenän sivuontelot***

Hoito on ensisijaisesti kirurginen, mutta T4-tuumoreissa voidaan harkita definitiivistä tai preoperatiivista kemosädehoitoa varsinkin huonosti erilaistuneissa tuumoreissa.

***Kaulan hoidosta***

Mikäli T1T2N0-kasvaimissa kaula hoidetaan, niin pääsääntöisesti yksi hoitomodaliteetti (kirurgia tai sädehoito) riittää. Suuontelon tuumoreissa pääsääntöisesti N0-kaulassa tehdään LI-III kauladissektio (LIIb ei dissekoida), pienissä N0 tuumoreissa myös vartijaimusolmuketutkimus on osoittautunut luotettavaksi. N+ kaulassa tehdään LI-(III-)IV dissektio. LV-alueelle tehdään kauladissektio, jos LIV- tai V-alueella on makroskooppisia metastaaseja. Mikäli primaarikasvain sijaitsee keskilinjassa, kaula hoidetaan bilateraalisesti. Suunielun tuumoreissa kauladissektio tehdään LII-LIV tasolle, samoin kurkunpään tuumoreissa. Kauladissektiossa pyritään aina en block -poistoon. Kauladissektiossa poistetut regiot merkitään.

***Rekonstruktio***

Rekonstruktioharkinta tehdään aina yksilökohtaisesti potilaan yleistilan, primaarituumorin sijainnin ja resektion laajuuden mukaan. Laajemmissa defekteissä kaikissa sijainneissa suositaan pääsääntöisesti mikrovaskulaarisiirteitä.

***Sylkirauhaset***

Jako low grade ja high grade kasvaimiin on oleellinen osa hoitoa vaikka aina tätä ei saada ohutneulanäytteestä määritettyä. Karkeaneulanäyte antaa luotettavamman diagnoosin ja sitä suositaan. Hoito on aina kirurginen, tuumori pyritään poistamaan pienemmällä (low grade) tai isommalla marginaalila (high grade) mikäli se on mahdollista esim kasvohermon suhteen. Parotiskasvaimissa pyritään kasvohermo säilyttämään mikäli ennen leikkausta ei ole kasvohermon toiminnan heikkoutta, eikä peroperatiivisesti todeta suoraa syöpäkasvua hermoon. High grade kasvaimissa tehdään aina vähintään profylaktinen kauladissektio, low grade kasvaimet metastasoivat kaulalle harvoin. High grade kasvaimissa suositellaan usein postoperatiivista sädehoitoa, varsinkin aggressiivisimmissa histologisissa alaluokissa, ja jos marginaalit arvioidaan niukoiksi.

**(KEMO)SÄDEHOIDOSTA**

Sädehoitoa käytetään joko yksinomaisena (definitiivisenä) hoitomuotona tai leikkauksen jälkeisenä liitännäishoitona. Sädehoidettava tilavuus (kohdealue, planning target volume PTV) käsittää tyypillisesti makroskooppisen kasvaimen, metastaattiset imusolmukkeet sekä elektiivisesti sädehoidettavat alueet. Kunkin alueen sädeannos määräytyy uusimisriskin perusteella. Hoito voidaan antaa joko sekventiaalisesti pienentämällä kohdealuetta kattamaan lopuksi vain korkean riskin alueet tai hoitamalla eri riskialueet erisuuruisilla kerta-annoksilla ns. SIB (simultaneous integrated boost) –tekniikkaa käyttäen

Definitiivisissä sädehoidossa pyritään primaarituumorin alueella yleensä minimissään 66 Gy annokseen silloin, kun sädehoito toteutetaan tavanomaisin 2 Gy päiväfraktioin. Kookkaammissa, T2-4 kasvaimissa kokonaisannos on yleensä 70 Gy luokkaa. Kaulan sädehoidossa N+ tilanteessa pyritään korkean riskin alueilla 60-70 Gy annokseen, elektiivisillä kaulaimusolmukealueilla annos on tyypillisesti 50 Gy. Mikäli primaarikasvain sijaitsee keskilinjassa, hoidetaan kaula bilateraalisesti. Lateraalisessa esim. nielurisan pienimassaisessa T1N0-N1 –taudissa ipsilateraalinen hoito on yleensä riittävä.

Sädehoidon rinnalle liitetty samanaikainen sytostaattihoito parantaa korkean riskin taudeissa paikalliskontrollia ja kokonaiselossaoloaikaa. Yleisimmin käytetty ja parhaiten dokumentoitu solunsalpaaja on sisplatiini. Viikoittainen sisplatiinihoito annoksella 40 mg/m2 on huomattavasti paremmin siedetty kuin kolmen viikon välein annettu sisplatiini 100 mg/m2. Jos potilaalla on alentunut munuaisten toiminta tai muita sisplatiinin vasta-aiheita, tulevat vaihtoehtoisesti kyseeseen karboplatiini, paklitakseli tai setuksimabi.

Definitiivisen kemosädehoidon jälkeen suositellaan PET-TT-kuvausta n. 3-4 kk hoidon loppumisesta. Löydöksen perusteella harkitaan vielä tarvittaessa kirurgista hoitoa.

***Postoperatiivinen (kemo)sädehoito***

Postoperatiivinen sädehoitoannos riippuu leikkauksen radikaliteetista, primaarikasvaimen koosta, pN-luokituksesta, imusolmukemetastaasien kapselinulkoisesta kasvusta, marginaaleista ja hermoinvaasiosta tyypillisesti siten, että sädeannos 2Gy:n ekvivalentteina on korkean riskin alueilla 60-66Gy, keskiriskin alueella 60Gy ja elektiivisillä alueilla 50Gy.

Postoperatiivinen kemosädehoito on indisoitu, mikäli N-status on vähintään pN2b, tai jos todetaan extranodaalista tuuumorikasvua tai positiiviset leikkausmarginaalit. Pienimassaisessa kaulametastasoinnissa (N1-2a) voidaan käyttää pelkkää postoperatiivista sädehoitoa. Pääsääntöisesti Stage I-II tuumorit eivät vaadi postoperatiivista hoitoa, mikäli ei todeta ennustetta huonontavia tekijöitä (esim. pienet marginaalit). Riittävillä marginaaleilla poistettu pienivolyyminen T1-2N1 tuumori voidaan myös harkinnan mukaan hoitaa ilman postoperatiivista sädehoitoa.

***UUSIUTUNEEN/METASTAATTISEN TAUDIN EI-KURATIIVISTAVOITTEINEN HOITO***

***Palliatiivinen sädehoito***

Palliatiivisen sädehoidon suunnittelussa otetaan huomioon potilaan yleistila, muut sairaudet, hoidettavan tuumorin sijainti ja laajuus sekä odotettavissa oleva elinaika. Sädeannoksen kasvaessa haitat lisääntyvät, mutta myös hoidon teho paranee, ja siksi hoitoannos tulisi pystyä suhteuttamaan potilaan kokonaistilanteeseen. Pidemmän ennusteen potilaille biologiselta annosvastaavuudeltaan yli 50Gy sädeannoksella saadaan parempi teho, toisaalta hyvin lyhyen ennusteen potilailla voidaan käyttää myös 6-8Gy kerta-annoshoitoa, joka voidaan tarvittaessa toistaa. Erityisesti iäkkäille ja huonokuntoisille potilaille hyvä palliatiivinen hoitovaihtoehto on ns. QUADSHOT -hoito, jossa sädehoito annetaan kahdesti päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä kokonaisannokseen 14Gy (3.5Gyx4). Tämä hoito voidaan tarvittaessa toistaa yhteensä 3 kertaa 4 viikon välein.

Christie-protokollan mukaisella palliatiivisella sädehoidolla 50 Gy 16:ssa fraktiossa on saatu erinomaisia palliatiivisia hoitotuloksia, ja sitä suositellaan harkittavaksi erityisesti niille potilaille, joilla elinajanodote on vähintään joitakin kuukausia.

***Uusiutuneen/metastaattisen taudin systeemihoito***

Ensisijainen systeemihoitovaihtoehto hyväkuntoisille (WHO 0-1) potilaille on tähän asti ollut ns. EXTREME –protokollan mukainen platina-5FU-setuksimabi –kombinaatiohoito (sisplatiini 100mg/m2 tai karboplatiini AUC 4-5 d1, 5FU 1000mg/m2 d1-4, setuksimabi aloitusannoksella 400mg/m2 ja tämän jälkeen 250mg/m2 d1,8,15 q3w). Mikäli tauti ei progredioi hoidon aikana ja potilas sietää hoidon, sytostaattikombinaation jälkeen jäädään setuksimabi-ylläpidolle (250mg/m2 viikoittain tai 500mg/m2 q2w). Tämä hoito on käytännössä melko raskas ja toksinen.

Vuonna 2019 julkaistussa satunnaistetussa faasi 3 KEYNOTE-048 -tutkimuksessa pembrolitsumabi 200mg q3w joko monoterapiana tai Extreme-protokollassa käytettyyn sytostaattihoitoon kombinoituna tuotti merkittävästi Extreme-hoitoa paremman OS-hyödyn potilailla, joilla PDL1 CPS oli vähintään 1. Lisäksi kemoterpia-kombinaatiohaarassa OS-hyöty Extreme-hoitoon verrattuna todettiin myös kokonaispopulaatiossa, jossa mukana oli myös potilaita, joilla PDL1 CPS<1. Pembrolitsumabi-monoterapiahaarassa toksisuus oli selvästi vähäisempää kuin Extreme- tai kombinaatiohoitohaarassa. Pembrolitsumabi sai marraskuussa 2019 EMA:n myyntiluvan metastaattisen pään ja kaulan alueen syövän ensilinjan hoitoon monoterapiana tai sytostaattikombinaatiossa potilaille, joilla PDL1 CPS on vähintään 1. Pembrolitsumabi-hoitoa voidaan tämän perusteella pitää uutena standardihoitona ensilinjaan hyväkuntoisille (WHO<2) potilaille, joilla PDL1 CPS≥1 ja joilla ei ole kontraindikaatioita immuno-onkologisille hoidoille. Kaikki immuno-onkologiset hoidot suositellaan keskitettäväksi yliopistosairaaloihin.

Jos potilas ei yleisvointinsa, perussairauksiensa tai puutteellisen komplianssin vuoksi sovellu Extreme-tai pembrolitsumabihoitoon tai ei sitä halua, toisena ensilinjan hoitovaihtoehtona voi käyttää paklitakseli-karboplatiinia (Taxol 175/m2 ja Carbo AUC 4-5 q3w d1 tai vaihtoehtoisesti Taxol 80mg/m2 ja Carbo AUC2 q3w d1,8). Tälle kombinaatiolle saadaan melko usein kliinistä vastetta, mutta elinaikahyöty on osoittamatta. Huonokuntoisille, monisairaille potilaille voi harkinnan mukaan antaa myös systeemihoitoa yksittäisaineena, esim. doketakselia, metotreksaattia tai setuksimabia.

Ensilinjan sytostaattihoidon läpi edenneen metastaattisen pään ja kaulan alueen epidermoidikarsinooman ennuste on huono, kirjallisuuden mukaan keskimääräinen elinaika on muutamista kuukausista noin puoleen vuoteen. Toisen linjan hoidossa sytostaatit tai setuksimabi eivät ole tuottaneet merkittävää elinaikaetua, mutta kliinisiä vasteita on saatu esim. taksaani-platinakobinaatioilla tai yksittäisaineista doketakselilla, metotreksaatilla ja setuksimabilla.

Hyväkuntoisille platinapohjaisen systeemihoidon läpi progredioinutta tautia sairastaville potilaille, jotka eivät ole aiemmissa linjoissa saaneet immuno-onkologisia hoitoja ja joilla ei ole niille kontraindikaatioita voidaan toisessa linjassa harkita nivolumabia, jolla saavutettiin satunnaistetussa tutkimuksessa sytostaattihoitoon verrattuna selvästi parempi elämänlaatu sekä myös hieman parempi keskimääräinen elinaika.