

## **TUMOR PRIMARIO NO HALLADO DE CABEZA Y CUELLO (PNHCyC)**

Se define por la presencia histológica de carcinoma escamoso en uno o más ganglios de la región de cabeza y cuello, no únicamente presentes en la región supraclavicular, sin un tumor primario identificado luego de una sistemática de estudios completa.

En 1-3% de los pacientes estudiados con medios razonables, necesarios y suficientes en un servicio de cabeza y cuello, no puede evidenciarse el tumor primario dentro de un plazo de estudio que no exceda el mes. Superado ese límite de tiempo, la experiencia demuestra que es conveniente tratar la metástasis sin esperar a que se objetive el primario. Ese paciente será considerado -a partir de entonces- como portador de una metástasis de un tumor primitivo no hallado, aunque luego durante su seguimiento, el tumor que le dio origen pueda ponerse en evidencia.

Por cierto, el número de pacientes portadores de un PNHCyC estará en razón inversa a la calidad del estudio llevado a cabo.

El PNHCyC es más frecuente en hombres, mayores a 40 años, tabaquistas, con antecedentes de neoplasia y/o irradiación en territorio de cabeza y cuello, inmunodeficiencia y bajo status socioeconómico.

### **DIAGNÓSTICO**

En adultos, una masa cervical que permanece más allá de las 2 semanas, sin evidencia de infección concomitante, debe sugerir malignidad.

La disfagia, odinofagia, otalgia y/o pérdida reciente de la audición ipsilateral (y más frecuentemente unilateral), disfonía, úlceras orales o faríngeas, obstrucción nasal y/o epistaxis y pérdida de peso (inexplicable por otra causa) pueden ser síntomas y signos de interés.

El hallazgo en la inspección del cuello (Fig. 1) de una masa cervical con consistencia duropétrea, tamaño >1,5 cm de diámetro, adherida a planos profundos o ulcerada a la piel suprayacente incrementa la probabilidad de que se trate de una adenopatía metastásica. Su topografía en el cuello, discriminada de acuerdo con los niveles ganglionares de la clasificación de la American Head and Neck Society 2008 (ver en Introducción “Reglas para la clasificación de tumores”), puede orientar en la búsqueda del primario:

- Niveles I, II, III: tumores de cavidad oral.
- Niveles II, III, IV: tumores de orofaringe, laringe e hipofaringe.
- Niveles II, Va: tumores de nasofaringe.

Por otro lado, la presencia de compromiso nodal bilateral está más frecuentemente vinculada a tumores de: 1) lengua oral, 2) piso de boca, 3) nasofaringe, 4) base de lengua, 5) paladar blando, 6) pared posterior de oro e hipofaringe, 7) laringe supraglótica y 8) área poscricoidea.

El examen físico debe ser integral e incluir un riguroso examen de la cara, cuero cabelludo y nuca en búsqueda de lesiones de piel sospechosas o antiguas cicatrices de procedimientos dermatológicos. Las neoplasias originadas en la mucosa del tracto aerodigestivo superior (TADS) raramente se manifiestan a través de adenopatías preauriculares, intraparotídeas, perifaciales, yugulares

externas, retroauriculares o suboccipitales. Su presencia sugiere un tumor primario de piel.

La evaluación clínica del TADS debe incluir la inspección de la cavidad oral, la palpación de la base de lengua y celdas amigdalinas, y la evaluación endoscópica mediante fibrolaringoscopia flexible de la nasofaringe, orofaringe, laringe supraglótica e hipofaringe (senos piriformes).

La certificación anatomopatológica de la metástasis cervical es imprescindible para poder establecer un tratamiento oncoespecífico. Siempre tener presente que la elección de la técnica para obtención de muestras no debe comprometer el pronóstico y la posibilidad de tratamiento posterior del paciente.

Generalmente se plantean 3 escenarios clínicos de diagnóstico:

- A) Adenopatía ulcerada a piel (móvil, o más frecuentemente, fija a planos profundos).
- B) Adenopatía no ulcerada a piel y fija a planos profundos (pequeña, o más frecuentemente, de gran volumen) considerada irresecable.
- C) Adenopatía no ulcerada a piel y móvil (habitualmente de pequeño o mediano tamaño).

Independientemente del escenario clínico y la técnica utilizada, la obtención de la muestra debe realizarse -en lo posible- con citopatólogo presente para determinar que sea adecuada en lo inmediato (descartar que no se trate de tejido necrótico o inflamatorio peritumoral).

En A, lo más expeditivo es tomar una biopsia con pinza tipo sacabocado o tipo “punch” de una zona periférica de la úlcera, de un sector con escasa necrosis.

En B y C, la punción con aguja fina (PAAF) mediante guía ecográfica resulta un método eficiente e inocuo como primer abordaje para acelerar el estudio de estos pacientes, y aconsejamos realizarla lo más tempranamente posible para orientar la búsqueda del potencial primario.

La “biopsia core” con aguja gruesa es especialmente útil en aquellas adenopatías en que la PAAF arrojó resultados no diagnósticos o material insuficiente, o bien en aquellos pacientes en que sea necesario obtener material adicional útil para la determinación de HPV de alto riesgo (HPV-AR) y/o EBV.

Deben evitarse las biopsias quirúrgicas salvo agotadas todas las instancias menos invasivas (PAAF, biopsia core, “punch”) sin haberse obtenido material representativo. En dicho caso se prefieren las biopsias escisionales, excepto que la masa presente criterios de irreseccabilidad evidentes, único escenario (B) donde es admisible la biopsia incisional.

Siempre debe tenerse en consideración la posibilidad de tener que realizar a posteriori una linfadenectomía. Por lo tanto, la incisión se emplazará de tal manera que pueda ser incluida dentro del trazado de una incisión adecuada para dicha cirugía, que permita un acceso razonable, y que no obligue a realizar colgajos con deficiente vascularización propensos a dehiscencia o a amplias resecciones cutáneas que requieran métodos reconstructivos complejos para cerrar el defecto.

En adenopatías localizadas en niveles cervicales II y III, sin un tumor primario evidente, el testeo del HPV-AR debe ser rutinario. Por su parte, la búsqueda de EBV debe ser únicamente considerada en metástasis HPV(-), debido a la relativa infrecuencia del carcinoma nasofaríngeo en nuestro medio.

Las masas cervicales HPV(+) o EBV(+) no serán consideradas PNHCyC, sino tumores T0 de orofaringe y nasofaringe, respectivamente. En dicho caso, su manejo se regirá de acuerdo a las pautas de tratamiento del sitio primario correspondiente.

La tomografía (TC) de macizo craneofacial, cuello y tórax con contraste endovenoso debe ser el primer estudio de imágenes dentro del workup de una adenopatía cervical metastásica.

Si el examen físico y la TC no arroja evidencia de un tumor primario, el próximo estudio es el 18 F-FDG PET/CT corporal total. El PET/CT localiza el tumor primario en 30-40% de los casos. Es útil para detectar otras metástasis regionales ocultas, no evidenciadas por la TC (mejorando la estadificación nodal clínica), y es muy sensible para objetivar metástasis a distancia.

Posteriormente, los pacientes deben someterse a un exhaustivo examen operatorio (bajo anestesia general) de la mucosa del TADS en riesgo (cavidad oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe), incluyendo biopsias dirigidas de áreas sospechosas. Siempre la TC y/o PET/CT deben realizarse antes del examen bajo anestesia, ya que permite mejorar la eficacia en la localización del tumor primario y orientar con mayor precisión la eventual toma de biopsias.

En caso de adenopatías localizadas en niveles I, II, III y Va, el examen directo bajo anestesia general del cavum y la **laringoscopia directa** de las mismas regiones detalladas para la endoscopia flexible, serán suficientes (pueden omitirse la esofagoscopia y la broncoscopia). La tasa de detección global del tumor primario mediante endoscopia (con o sin biopsias randomizadas), raramente supera el 20-30%. Las biopsias “a ciegas” de áreas morfológicamente no sospechosas, fueron discontinuadas de la sistemática de estudio del PNHCyC por su bajo rendimiento. De acuerdo a disponibilidad, la inspección intraoperatoria puede complementarse con técnicas de visualización avanzadas (ej. NBI: Narrow Band Imaging). Esta técnica, que parecería mejorar la identificación de potenciales sitios de biopsia, aumentando la tasa de detección global del tumor primario en un 35%, no se realiza en nuestro Instituto.

Aquellos pacientes con adenopatías cervicales unilaterales, en los cuales luego de la evaluación inicial no se identifica el tumor primario, deben someterse a amigdalectomía palatina ipsilateral. Esta estrategia eleva la tasa de detección del tumor primario un 30-50%. La amigdalectomía palatina bilateral puede ser considerada acorde a la sospecha clínica, a discreción del cirujano. Sólo 10% de los pacientes presentarán una lesión sincrónica/metacrónica contralateral (y en la mayoría de las ocasiones se presentarán con compromiso nodal clínico bilateral).

Si la evaluación intraoperatoria de la pieza de amigdalectomía palatina ipsilateral no evidencia tumor, la resección de la amígdala lingual homolateral puede ser llevada a cabo mediante abordajes transorales con microcirugía láser (TOLS) o cirugía robótica (TORS).

Las resecciones de base de lengua por TOLS/TORS presentan tasas globales de detección del tumor primario del 78% en pacientes con workup previo negativo (incluyendo examen físico, TC, PET/CT y examen bajo anestesia con amigdalectomía palatina). Las resecciones con cirugía robótica no están disponibles en nuestro Instituto.

En aquellos pacientes con adenopatías cervicales bilaterales, la amigdalectomía lingual ipsilateral al cuello con mayor compromiso nodal puede ser una opción.

Si la evaluación intraoperatoria de la pieza no evidencia atipia, la resección de la amígdala lingual contralateral puede ser llevada a cabo. La recomendación es especialmente aplicable si las adenopatías son en niveles II y III.

Al igual que las biopsias dirigidas, las piezas de amigdalectomía deben ser evaluadas mediante cortes por congelación intraoperatoria, no solo para objetivar la presencia de atipia sino también para el estudio riguroso de sus márgenes. En aquellos pacientes en los cuales se identifica el tumor primario durante la evaluación operatoria del TADS, y la intención es ofrecerles un tratamiento quirúrgico definitivo, debe procurarse el mayor esfuerzo para lograr resecarlo mediante técnicas transorales obteniendo márgenes quirúrgicos negativos a fin de evitar el tratamiento adyuvante (y en ese caso, la terapia trimodal: cirugía, radioterapia, quimioterapia).

## **ESTADIFICACIÓN**

Se realiza con el manual de estadificación TNM 8va edición de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union for International Cancer Control (UICC). Dicha edición, incluyó por

primera vez un capítulo destinado a la estadificación del PNHCyC (**Tablas 1, 2, 3**).

## **TRATAMIENTO**

La elección del tratamiento debe estar orientada a evitar, en lo posible, la terapia trimodal, para prevenir las toxicidades combinadas de cada régimen.

Cuando la enfermedad metastásica es sugestiva de originarse en la mucosa del TADS y el tratamiento de elección es la cirugía, el cuello suele requerir linfadenectomías radicales modificadas (incluye los niveles I, II, III, IV y V preservando el músculo esternocleidomastoideo, vena yugular interna y nervio espinal).

Cuando la enfermedad metastásica es altamente sugestiva de originarse en un carcinoma escamoso no hallado de piel y el tratamiento de elección sea la cirugía, puede optarse por linfadenectomías selectivas orientadas de acuerdo a la ubicación de la adenopatía metastásica (siempre y cuando se trate de enfermedad de poco volumen, ej ganglio N1). La presencia de adenopatías preauriculares, intraparotídeas o perifaciales (que sugieren primarios de piel por delante de la línea del vértex) deben tratarse con linfadenectomías selectivas anterolaterales (niveles I, II, III y IV) asociadas a parotidectomía. El hallazgo de ganglios metastásicos retroauriculares y/o suboccipitales, sugieren primarios no hallados por detrás de la línea del vértex que deberán tratarse con linfadenectomías posterolaterales (niveles II, III, IV y V) incluyendo los grupos ganglionares de dichas adenopatías. En ambos casos, la

pieza de resección debe incluir el grupo ganglionar de la vena yugular externa.

En el caso de enfermedad nodal de gran volumen o adenopatías múltiples, se recomiendan linfadenectomías radicales modificadas asociadas a parotidectomías, incluyendo los grupos retroauriculares, suboccipitales y de la vena yugular externa.

### **Escenarios clínicos de tratamiento para el PNHCyC sugestivo de origen en mucosa del TADS (Fig. 2):**

**A) Enfermedad unilateral de pequeño volumen ( $\leq 3$  cm) sin evidencia clínica de extensión extranodal (EEN), N1:** tratamiento unimodal, cirugía o radioterapia pueden ofrecerse luego de discusión en ateneo multidisciplinario.

Los pacientes que realmente se beneficiarían del tratamiento quirúrgico unimodal serían aquellos que fueron sometidos a una linfadenectomía de alta calidad ( $\geq 18$  ganglios en el informe de anatomía patológica en diferido). En dicho caso, la observación puede ser suficiente en los pacientes que tengan posibilidad de cumplir estrictamente con los seguimientos oncológicos periódicos. La tasa de emergencia del tumor primario en pacientes seleccionados, tratados únicamente con linfadenectomía, ronda el 4-11%.

En caso de elegirse la radioterapia definitiva como opción de tratamiento, su campo incluirá la mucosa en riesgo del TADS (celda amigdalina y paladar blando ipsilateral a la enfermedad nodal y la totalidad de la base de lengua) y el cuello enfermo.

**B) Enfermedad unilateral de mediano volumen (>3 ≤6 cm) sin evidencia clínica de EEN (N2a):** cirugía con o sin radioterapia adyuvante. La adición de radioterapia se discutirá en ateneo multidisciplinario.

En caso de utilizarse radioterapia adyuvante, su campo incluirá la mucosa en riesgo del TADS (celda amigdalina y paladar blando ipsilateral a la enfermedad nodal y la totalidad de la base de lengua) y el cuello enfermo.

**C) Enfermedad unilateral con ganglios múltiples (≤6 cm) sin evidencia clínica de EEN, N2b:** cirugía con radioterapia adyuvante. La radioterapia adyuvante incluirá la mucosa en riesgo del TADS (celda amigdalina y paladar blando ipsilateral a la enfermedad nodal y la totalidad de la base de lengua) y ambos cuellos (el enfermo y el contralateral).

**D) Enfermedad bilateral de pequeño (≤3 cm) o mediano volumen (>3 ≤6 cm) sin evidencia clínica de EEN, N2c:** cirugía con radioterapia adyuvante o radioterapia definitiva (con o sin quimioterapia concurrente) pueden ofrecerse luego de discusión en ateneo multidisciplinario. La radioterapia adyuvante o definitiva incluirá la mucosa en riesgo del TADS (celda amigdalina, paladar blando y la base de lengua bilateralmente) y ambos cuellos enfermos.

**E) Enfermedad uni o bilateral de gran volumen (>6 cm), y/o presencia de EEN (clínica) N3a y N3b:** quimiorradioterapia definitiva (dada la mayor probabilidad de requerir terapia trimodal).

La radioterapia definitiva incluirá la mucosa en riesgo del TADS (celda amigdalina y paladar blando ipsilateral a la enfermedad nodal -si es unilateral- o bilateralmente si está presente en ambos cuellos y la totalidad de la base de lengua) y ambos cuellos (el enfermo y el contralateral en caso de enfermedad unilateral o ambos cuellos enfermos si se trata de adenopatías bilaterales).

En el escenario A y B si la opción de tratamiento contempla únicamente una linfadenectomía, la necesidad de radioterapia adyuvante se ajustará a la presencia de factores de riesgo histológicos presentes en el informe diferido de anatomía patológica (ver en Introducción “Adyuvancia postoperatoria”).

En el escenario A, B, C y D (si se elige por la opción de linfadenectomía + radioterapia postoperatoria), la necesidad de quimiorradioterapia concurrente adyuvante se ajustará a la presencia de márgenes positivos y/o EEN.

En caso de haberse elegido como tratamiento definitivo la radioterapia o quimiorradioterapia concurrente, la evaluación de la respuesta al tratamiento se determinará mediante PET/CT a las 12 semanas de finalizada la modalidad correspondiente. La presencia de enfermedad persistente (tumor residual) en el PET/CT debe confirmarse histológicamente para valorar un eventual rescate quirúrgico o terapia sistémica.

## **PRONÓSTICO Y SOBREVIDA**

El principal factor que influencia el pronóstico parece ser el estadio clínico al momento del diagnóstico. La supervivencia a 5 años decrece

progresivamente desde 61% para los pacientes N1 a 26% para aquellos N3.

## **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

1. American Joint Committee on Cancer (AJCC): AJCC Cancer Staging Manual (ed 8). Basel, Switzerland, Springer International Publishing, 2017
2. Eskander A, Ghanem T, Agrawal A. Education Committee of American Head and Neck Society (AHNS). AHNS Series: Do you know your guidelines? Guideline recommendations for head and neck cancer of unknown primary site. *Head Neck*. 2018;40(3):614-621.
3. Galloway TJ, Ridge JA. Management of Squamous Cancer Metastatic to Cervical Nodes with an Unknown Primary Site. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3328-37.
4. Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, et al. Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(22):2570-2596.
5. Saltman ES, Sue SY. Head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accessed on February 26, 2022).