

AMIGDALECTOMÍA LINGUAL ROBÓTICA PARA EL DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA ESCAMOSO DE ORIGEN DESCONOCIDO

Robot assisted lingual tonsillectomy for the diagnosis of unknown primary squamous cell carcinoma

Belén SALVATIERRA-VICARIO¹; Patricia CORRIOLS-NOVAL¹; Minerva RODRÍGUEZ-MARTÍN¹; Ramón COBO-DÍAZ¹; Aida VEIGA-ALONSO¹; Carmelo MORALES-ANGULO¹; Sergio OBESO-AGÜERA

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

Santander. España

Correspondencia: belensalvaterravicario9@gmail.com

Fecha de recepción: 11 de abril de 2024

Fecha de aceptación: 23 de octubre de 2024

Fecha de publicación: 28 de octubre de 2024

Fecha de publicación del fascículo: 24 de diciembre de 2024

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción y objetivo: La prevalencia del carcinoma de origen desconocido (COD) de cabeza y cuello ha aumentado en los últimos años debido al incremento en la incidencia del carcinoma epidermoide de orofaringe Virus de Papiloma Humano (VPH) positivo, que frecuentemente puede debutar con adenopatías cervicales con un tumor primario no evidente en la exploración física. En este contexto, la cirugía transoral robótica (TORS) ha sido incorporada como una herramienta diagnóstica para la búsqueda del tumor primario en la región orofaríngea, así como una alternativa terapéutica para los tumores de dicha localización. El objetivo del presente estudio es analizar nuestros resultados y la utilidad de la TORS en el proceso diagnóstico y terapéutico del COD en cabeza y cuello. Método: Se ha realizado un estudio retrospectivo en un Hospital terciario del norte de España en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de COD sometidos a una amigdalectomía lingual robótica como parte del protocolo de búsqueda del tumor primario. Se han analizado diferentes variables clínico-patológicas, así como la positividad a VPH. Resultados: Se han incluido 9 pacientes en el estudio; la edad media al diagnóstico fue de 60 años (rango 43-75).

En un 44 % de los pacientes, el estudio de la metástasis cervical reflejó positividad para p16. En dos de estos casos, se identificó el tumor primario en la pieza quirúrgica de la amigdalectomía lingual, detectando ADN de VPH. La tasa de complicaciones tras la amigdalectomía lingual *vía* TORS fue baja, principalmente de grado I-II según la clasificación de Clavien-Dindo. Discusión y conclusiones: La amigdalectomía lingual robótica puede contribuir a la identificación del tumor primario en el COD, especialmente en los casos VPH-positivos. La TORS contribuye a una estadificación correcta del proceso oncológico y a un tratamiento menos agresivo y con menos secuelas.

PALABRAS CLAVE: carcinoma escamoso de cabeza y cuello; virus del papiloma humano; carcinoma escamoso de origen desconocido; carcinoma de orofaringe VPH positivo; TORS

SUMMARY: Introduction and objective: The prevalence of carcinoma of unknown primary (CUP) metastatic to cervical lymph nodes has increased in the last decade because of the risen incidence of oropharyngeal squamous cell carcinoma related to human papillomavirus (HPV) (OPSCC). Transoral robotic surgery (TORS) has been included as a therapeutic and diagnostic tool in head and neck surgery and in CUP specifically. The aim of our study is to analyze the results and profitability of TORS in the diagnostic and therapeutic management of CUP in head and neck carcinomas. Method: A retrospective study has been conducted in a tertiary hospital in the North of Spain. Patients diagnosed with CUP who underwent robot assisted lingual tonsillectomy as a diagnostic procedure of the primary tumor were included. Clinicopathological variables were analyzed, such as the presence of HPV. Results: Nine patients were included in our study. The average age at diagnosis was 60 years old. The study of cervical adenopathy showed positivity to p16 in 44 % of the cases. The primary tumor was found at the base of tongue in two of those cases, both HPV DNA positive. Complication rate of TORS BOT was low, mainly I-II sequelae according to Clavien-Dindo classification. Discussion and conclusions: Robot assisted lingual tonsillectomy is a key tool in identifying the primary tumor in CUP, especially if HPV related. TORS helps an accurate staging of the oncological process and allows a less aggressive complementary treatment with fewer sequelae.

KEYWORDS: head and neck cancer; human papillomavirus; squamous cell carcinoma of unknown origin; HPV-positive oropharyngeal carcinoma; TORS

INTRODUCCIÓN

La metástasis cervical por carcinoma de origen desconocido (COD) representa entre un 2 a un 5 % de todos los casos de cáncer de cabeza y cuello (CCC); siendo estos, en un 15 % un carcinoma epidermoide [1, 2]. Definimos como COD a una metástasis por carcinoma epidermoide en los ganglios linfáticos cervicales, en los que no se detecta un tumor primario. Este, puede evadir la detección inicial, generalmente, por una combinación de tamaño y localización [3].

En las últimas décadas se ha evidenciado un aumento de la incidencia del COD debido a un

aumento de la incidencia del carcinoma escamoso de orofaringe virus del papiloma humano positivo (CEO-VPH positivo) [4]. Concretamente, la prevalencia específica de VPH en el COD de cabeza y cuello oscila entre un 22 a un 91 % a nivel mundial [5]. En consecuencia, se está produciendo un cambio de tendencia de este tipo de tumores. En Estados Unidos se ha evidenciado un aumento del 225 % del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello VPH positivo desde 1988 hasta 2004, así como un descenso del 50 % de los tumores VPH negativos [6]. Este cambio de frecuencia se debe a una reducción de hábitos tóxicos, como el tabaco

y alcohol; no obstante, respecto a las conductas sexuales, se ha evidenciado una menor concienciación respecto al uso de medidas de protección, lo cual ha propiciado el incremento de enfermedades de transmisión sexual y tumores relacionados con VPH [6].

El CEO-VPH positivo, por su parte, se suele localizar en la región de la orofaringe con presencia de tejido linfoide, como las criptas del epitelio de la amígdala palatina o lingual. Dichas localizaciones, pueden quedar ocultas en la exploración física, dificultando así el diagnóstico del tumor primario [7]. Además, el CEO-VPH positivo puede presentar una gran diseminación linfática regional, incluso en tumores de muy pequeño tamaño [7].

A nivel diagnóstico, la detección mediante inmunohistoquímica de la expresión de p16 se considera un marcador fiable de la presencia de VPH (aunque aproximadamente el 15 % de los tumores p16 positivos presenta negatividad del ADN VPH) [5]; que es, en este momento, el factor pronóstico independiente más importante del carcinoma epidermoide de orofaringe. Si bien, se debe destacar la posibilidad de falsos positivos de p16, por lo que se recomienda la determinación de ADN del VPH mediante PCR de la muestra de forma sistemática [5]. Este marcador, al igual que el ADN del Virus de Epstein-Barr (VEB), son dos herramientas que fundamentales en el diagnóstico topográfico del COD; ya que generalmente el VPH se relaciona con el CEO y el VEB con el carcinoma de nasofaringe [5-7].

Actualmente, no existe un consenso general acerca del manejo diagnóstico óptimo del COD. La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) [8] recomienda una exploración física exhaustiva con endoscopia flexible asistida por NBI (*Narrow Band Imaging*), biopsia aspiración con aguja fina o gruesa de la adenopatía cervical sospechosa cuyo estudio debe incluir el análisis de VPH y VEB. La primera prueba de imagen a realizar recomendada por la ASCO es la tomografía computarizada (TC) con contraste, seguido de la tomografía de emisión

de positrones (PET) si el primario no es evidente ni en la exploración física ni en el TC [8]. Para continuar con el proceso diagnóstico, recomiendan la realización de una exploración completa del tracto aerodigestivo superior bajo anestesia general, así como biopsias randomizadas de base de lengua, nasofaringe y amigdalectomía palatina [8]. En los últimos años se ha evidenciado una mejoría de las tasas diagnósticas del tumor primario gracias al avance de las técnicas de imagen y la endoscopia asistida por NBI. Sin embargo, a pesar de una búsqueda exhaustiva del mismo, las tasas diagnósticas son poco esperanzadoras, de aproximadamente el 50 % según las últimas series [3, 7, 9].

La cirugía transoral asistida por robot (TORS), habitualmente realizada mediante la plataforma robótica Da Vinci (*Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA*), se ha convertido en un elemento diagnóstico cada vez más empleado en el COD en la última década. Esta herramienta quirúrgica permite realizar de forma segura y eficaz una amigdalectomía lingual, que aporta un mayor tejido histológico sobre el que identificar un potencial tumor primario. Varios estudios han demostrado su eficacia en el diagnóstico del COD, especialmente en aquellos relacionados con la infección por VPH [10-12].

El objetivo de nuestro estudio es analizar los resultados obtenidos tras la realización de una amigdalectomía lingual asistida por TORS, así como su utilidad en el proceso diagnóstico y terapéutico del COD en cabeza y cuello.

MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado un estudio retrospectivo descriptivo en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) de Santander (Cantabria, España) de los pacientes diagnosticados de un COD que han sido sometidos a amigdalectomía lingual asistida por robot Da Vinci, como protocolo de búsqueda del tumor primario, desde 2016 hasta 2023. Se ha realizado un análisis de las variables

demográficas de los pacientes incluidos; la edad, sexo, hábitos tóxicos, antecedentes personales y diferentes variables clínico-patológicas.

Se realizó, inicialmente, una exploración física exhaustiva de cabeza y cuello, incluyendo una videofibroscoopia flexible asistida por luz NBI. Para el estudio de la adenopatía cervical se realizó una biopsia con aguja gruesa bajo control ecográfico. En caso de positividad para carcinoma epidermoide, se analizó mediante inmunohistoquímica la expresión de p16 y la presencia de ADN de VPH y VEB mediante PCR. Como parte del protocolo de búsqueda del tumor primario se realizaron TC, PET, y RM en casos seleccionados. El estudio se completó con una exploración endoscópica bajo anestesia general, amigdalectomía bilateral, amigdalectomía lingual mediante TORS y biopsias randomizadas de nasofaringe. En nuestro centro, dada la baja disponibilidad del robot da Vinci, durante este periodo de tiempo no se pudo ofrecer una amigdalectomía lingual asistida por TORS a todos los pacientes con COD. La amigdalectomía lingual se realizó sobre la totalidad de la base de la lengua, así como el repliegue glosotonsilar. Las piezas quirúrgicas fueron marcadas en función de la lateralidad.

El presente estudio se completó con un análisis de las complicaciones postoperatorias de la TORS de base de lengua según la clasificación de Clavien-Dindo [13].

Todos los datos se han analizado de forma descriptiva con el programa Excel. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos y productos sanitarios de Cantabria (CEIM).

RESULTADOS

Se incluyeron 9 pacientes en nuestro estudio desde 2016 hasta la actualidad. La edad media al diagnóstico fue de 60 años (rango 43-75 años); el 100 % de los pacientes incluidos eran varones. Un 90 % tenían hábitos tóxicos de consumo de tabaco

y alcohol. Un caso tenía como antecedente un carcinoma epidermoide de cuerda vocal (T1N0M0) que se trató con radioterapia 13 años antes del debut del COD.

No se evidenciaron lesiones sugestivas de malignidad en la exploración física ni en la videofibroscoopia asistida con luz NBI. Al 100 % de los pacientes se les realizó TC y PET. En un caso se evidenció una hipertrofia de amígdala lingual y se completó el estudio con una RM, en la que no se encontraron hallazgos significativos.

El estudio histopatológico de 4 de las muestras cervicales mostró positividad para p16 (45 %), que fue confirmado posteriormente con la detección mediante PCR del ADN de VPH. El 90 % de los pacientes fueron inicialmente clasificados en estadio IV.

Las variables demográficas y las pruebas complementarias empleadas en el protocolo de búsqueda del tumor primario aparecen reflejadas en la Tabla 1.

A 5 pacientes (55 %) se les realizó un primer procedimiento consistente en endoscopia bajo anestesia general, amigdalectomía bilateral y biopsias randomizadas de nasofaringe y base de lengua. En dichos casos, los resultados de anatomía patológica de las piezas quirúrgicas fueron negativas para la localización del tumor primario. A este subgrupo, en un segundo tiempo, se le realizó una amigdalectomía lingual asistida por robot. A los 4 pacientes restantes (45 %), se les realizó una endoscopia bajo anestesia general, exploración orofaríngea *vía* TORS, amigdalectomía bilateral, amigdalectomía lingual y biopsia de cavum en un único procedimiento quirúrgico. En la totalidad de nuestra muestra se realizó un vaciamiento cervical como parte del tratamiento del COD, en uno de los casos, dicho procedimiento se realizó en un segundo tiempo quirúrgico.

En dos de los pacientes (22 %) la amigdalectomía lingual *vía* TORS mostró positividad para carcinoma epidermoide. El tamaño tumoral fue de 1 cm de diámetro y 3 mm de espesor y otro de

AMIGDALECTOMÍA LINGUAL ROBÓTICA PARA EL DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA ESCAMOSO DE ORIGEN DESCONOCIDO

SALVATIERRA-VICARIO B, CORRIOLS-NOVAL P, RODRÍGUEZ-MARTÍN M ET AL.

Tabla 1. Variables demográficas de los pacientes, pruebas complementarias realizadas, anatomía patológica del ganglio linfático y estadio al diagnóstico

Paciente/edad al dx/ género	Tóxicos	AP ORL	PPCC	AP ganglio cervical (p16 y VPH)	Estadio al diagnóstico
#1 69/varón	Tabaco OH	No	TC, PET	<ul style="list-style-type: none"> • p16 + • VPH: poca muestra 	IVA
#2 68/varón	Tabaco OH	No	TC, PET	<ul style="list-style-type: none"> • p16 - • VPH: 70 + 	IVB
#3 53/varón	Tabaco OH	No	TC, PET	<ul style="list-style-type: none"> • p16 - • VPH - 	IVA
#4 60/varón	Tabaco OH	No	TC, PET	<ul style="list-style-type: none"> • p16 - • VPH - 	IVA
#5 57/varón	Tabaco	No	TC, PET	<ul style="list-style-type: none"> • p16 + • VPH: 16+ 	IVA
#6 49/varón	Tabaco	No	TC, PET, RM	<ul style="list-style-type: none"> • p16 + • VPH + 	IVA
#7 75/varón	Tabaco OH	Ca. CVI (T1N0M0)	TC, PET	<ul style="list-style-type: none"> • p16 + • VPH + 	IVB
#8 68/varón	Tabaco OH	No	TC, PET	<ul style="list-style-type: none"> • p16 - • VPH - 	IVB
#9 43/varón	No	No	TC, PET	<ul style="list-style-type: none"> • p16 - • VPH - 	I

Dx: diagnóstico. OH: alcohol. AP: antecedentes personales. PPCC: pruebas complementarias.

2 cm de diámetro y 1 mm de espesor. En uno de los casos la TORS se realizó en un primer tiempo, y en otro, en un segundo tiempo. Ambas piezas fueron positivas para p16 tanto en la muestra inicial de la adenopatía como en la muestra de la pieza quirúrgica, permitiendo la re-estadificación de sendos pacientes en un carcinoma epidermoide de base de lengua VPH y p16 positivo, en estadio I y III.

El análisis histopatológico de una de las piezas quirúrgicas evidenció un carcinoma escamoso indiferenciado, así como positividad para VEB, diagnosticando a dicho paciente de un carcinoma epidermoide de cavum pT1pN1M0, en estadio I. Los procedimientos realizados como parte del protocolo de búsqueda del tumor primario y sus resultados quedan reflejados en la Tabla 2.

El tiempo medio de ingreso fue de 6 días (rango de 2-19). En un caso fue necesario el

emplazamiento de sonda nasogástrica por disfagia severa y el tiempo medio hasta el inicio de la tolerancia oral fue de 3 días (rango 1-14). En ningún caso fue necesaria la reintervención o el reingreso tras la amigdalectomía lingual asistida por TORS. Siete pacientes fueron extubados en el postoperatorio inmediato y en dos casos se mantuvo la intubación orotraqueal durante 4 y 24 horas respectivamente. No se realizó traqueotomía a ninguno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Las complicaciones postquirúrgicas según la clasificación de Clavien-Dindo quedan recogidas en la Tabla 3.

El 100 % de los pacientes se trató con quimioterapia y radioterapia complementarias. Un 78 % de los pacientes están vivos y libres de enfermedad en el momento de redacción del presente trabajo.

**AMIGDALECTOMÍA LINGUAL ROBÓTICA PARA EL DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA
ESCAMOSO DE ORIGEN DESCONOCIDO**

SALVATIERRA-VICARIO B, CORRIOLS-NOVAL P, RODRÍGUEZ-MARTÍN M ET AL.

Tabla 2. Protocolo de búsqueda del tumor primario: procedimientos realizados y análisis histológico

Paciente	Procedimiento 1	Procedimiento 2	Resultado AP 1	Resultado AP 2
#1	Amigdalectomía BL+Bx+EAG	TORS: AL	<ul style="list-style-type: none"> • Negativo • Adenopatía: p16 positivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Base de lengua: Negativo
#2	Amigdalectomía BL+Bx +EAG	TORS: AL	<ul style="list-style-type: none"> • Negativo • Adenopatía: p16 negativo 	<ul style="list-style-type: none"> • Base de lengua: Negativo
#3	Amigdalectomía BL+Bx +EAG	TORS: AL	<ul style="list-style-type: none"> • Negativo • Adenopatía: p16 negativo 	<ul style="list-style-type: none"> • Base de lengua: Negativo
#4	Amigdalectomía BL+Bx+EAG	TORS: AL	<ul style="list-style-type: none"> • Negativo • Adenopatía: p16 negativo 	<ul style="list-style-type: none"> • Base de lengua: negativo
#5	Amigdalectomía BL+Bx+EAG	TORS: AL	<ul style="list-style-type: none"> • Negativo • Adenopatía: p16 positivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Base de lengua: Positivo
#6	No realizado	TORS: orofaringectomía+AL+Biopsia cavum+EAG	No realizado	<ul style="list-style-type: none"> • Negativo • Adenopatía: p16 positivo
#7	No realizado	TORS: orofaringectomía+AL+Biopsia cavum+EAG	No realizado	<ul style="list-style-type: none"> • Base de lengua: positivo • Adenopatía: p16 positivo
#8	No realizado	TORS: orofaringectomía+AL+Biopsia cavum+EAG	No realizado	<ul style="list-style-type: none"> • Negativo • Adenopatía: p16 negativo
#9	No realizado	TORS: orofaringectomía+AL+Biopsia cavum+EAG	No realizado	<ul style="list-style-type: none"> • Cavum: positivo • VEB: positivo

BL: bilateral. Bx: biopsia randomizada cavum y amígdala lingual. EAG: endoscopia bajo anestesia general. AL: amigdalectomía lingual.

Tabla 3. Clasificación de complicaciones postquirúrgicas de Clavien-Dindo

Grado	Definición	Complicación	Porcentaje
I	Cualquier desviación del dolor postoperatorio normal sin intervención ^a	Dolor	100 %
II	Requiere tratamiento farmacológico	Disfagia leve que precisa de SNG	11 %
III	Precisa de intervención (quirúrgica, endoscópica o radiológica)	-	0 %
IIIa	Sin AG		
IIIb	Con AG		
IV	Complicación potencialmente mortal (necesidad de UCI)	-	0 %
IVb	Disfunción de un solo órgano		
IVb	Disfunción multiorgánica		
V	Muerte de un paciente	-	0 %

^a: sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y radiológicas. Incluye antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos y electrolitos y fisioterapia. También incluye las infecciones de la herida abierta.

DISCUSIÓN

En las últimas décadas se han producido grandes avances para mejorar el diagnóstico y tratamiento del COD. Entre ellos se ha implantado la cirugía transoral robótica como un elemento tanto diagnóstico, como terapéutico. La utilidad de este radica en la importancia de la identificación del tumor primario ya que permite la de-intensificación del tratamiento de estos pacientes. El COD, es un tumor infrecuente en el área de cabeza y cuello, no obstante, se asocia a una elevada morbimortalidad. Su manejo conlleva un tratamiento complementario de quimio y radioterapia que engloba la totalidad del área faringolaríngea para tratar el primario no identificado. Por consiguiente, la localización del tumor primario es crucial para realizar una radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y reducir potenciales toxicidades de los tratamientos [14].

La incidencia del COD está aumentando como consecuencia del aumento del CEO-VPH positivo, estos tumores suelen asociar una baja carga tumoral y una mayor supervivencia específica en comparación con los tumores VPH negativos. Asimismo, y ya que muchos de los COD se localizan finalmente en la orofaringe, existe un porcentaje relativamente elevado de CEO-VPH positivos que se presentan con un tumor primario oculto en la exploración física [10, 14].

El proceso diagnóstico pre-quirúrgico del COD, en consecuencia, también ha cambiado significativamente en los últimos años gracias a la introducción de la endoscopia asistida por NBI, el TC, la RM, el PET y más recientemente el análisis del marcador p16 y el ADN de VPH [9-13]. Debido a su fácil acceso, disponibilidad y bajo coste, el TC con contraste es, normalmente, la primera prueba de imagen diagnóstica empleada [15]. No obstante, la RM está siendo cada vez más utilizada debido a su mayor resolución, delimitación de los márgenes del tumor y una mayor capacidad de detección de tumores pequeños de orofaringe en

pacientes con adenopatías cervicales p16 positivas [15]. El rendimiento diagnóstico del TC y/o RM para la detección del tumor primario en pacientes con una exploración física anodina oscila, según algunas series, entre un 30 a un 50 % [16, 17]. En este punto, hay una clara discrepancia en la literatura publicada; en un metaanálisis publicado por Ye et al. [14] en el que se compara el rendimiento diagnóstico del TC frente a la RM en el COD, se objetiva una mayor sensibilidad del TC frente a la RM, pero una menor especificidad.

El PET, por su parte, es un elemento clave en el paradigma diagnóstico del tumor primario del COD. Se han reportado porcentajes de detección del tumor primario que oscilan entre un 17 % a un 55 % [17]. Otros estudios describen una sensibilidad del PET/TC que oscila entre un 80 % a un 90 % y una especificidad de hasta el 90 % [15]. No obstante, el PET/TC tiene limitaciones en la localización de tumores primarios de menos de 10 mm y aquellos localizados en la amígdala lingual o en las criptas de la amígdala palatina. Por otro lado, y dada la avidez del tejido linfoide por la 18F-fluorodeoxiglucosa (FDG), puede ofrecer falsos positivos en el área orofaríngea [15, 18].

En nuestro estudio, a la totalidad de los pacientes se le realizó la batería de pruebas diagnósticas previamente descrita, endoscopia asistida por NBI, TC y PET; a excepción de un único paciente, al que se realizó RM por la presencia de una hipertrofia de amígdala lingual en la exploración física, que sin embargo reflejó negatividad en la biopsia quirúrgica realizada.

Otro punto crucial en el proceso diagnóstico del COD es el análisis histológico de VPH de las adenopatías cervicales, ya que la positividad de este orienta a una localización orofaríngea. No obstante, se han identificado tumores supraglóticos con positividad para VPH, aunque en esta localización la presencia del virus no suponga un factor pronóstico [11]. El estado de positividad de VPH se determina mediante el análisis inmunohistoquímico de p16, así como mediante PCR del ADN de VPH [15]. No

obstante, se debe mencionar que, aunque la positividad de p16 es un buen marcador de la presencia de VPH, una limitación de este es su presencia en tumores VPH negativos no orofaríngeos, como en adenopatías cervicales con infiltración de un carcinoma escamoso cutáneo [11, 19].

En caso de que no se identifique el tumor primario, ni con la exploración física ni con las pruebas de imagen, el siguiente escalón diagnóstico descrito en la mayoría de las series es la realización de amigdalectomía y exploración endoscópica bajo anestesia general [15]. Muchos estudios apoyan la realización de biopsias dirigidas, únicamente, de las zonas sospechosas o sugestivas de malignidad en la exploración física debido al escaso rendimiento de la realización de biopsias ciegas. No obstante, estas últimas siguen siendo ampliamente realizadas [20]. Debemos destacar que el rendimiento diagnóstico de la endoscopia bajo anestesia general es bajo, del 10 % aproximadamente según algunas series [21]; mientras que el rendimiento diagnóstico de la amigdalectomía es de aproximadamente el 50 % [15].

En este punto, se ha propuesto la TORS como siguiente escalón diagnóstico, ya que mejora la visualización de la orofaringe y facilita la amigdalectomía lingual. La cámara robótica y sus ópticas anguladas permiten una imagen de alta definición en 3D, con una visión magnificada de la orofaringe y de la superficie mucosa [11, 15]. Varios estudios han reportado la capacidad diagnóstica de la TORS en los tumores ocultos de orofaringe, sobre todo p16 positivos. Recientemente, van Weert et al. [10] han realizado un metaanálisis que compara la rentabilidad diagnóstica de la TORS frente a la endoscopia bajo anestesia general y toma de biopsias convencional, con una capacidad diagnóstica del 72 % frente al 41 %, respectivamente. Cabe destacar, que, en dicho metaanálisis, se han incluido estudios con independencia del estado de VPH de la metástasis ganglionar. Los pacientes VPH negativos, no obstante, se benefician menos del empleo de la TORS, con tasas diagnósticas de

aproximadamente el 13 % [12]. Esto último se evidenció de forma similar en nuestro estudio, en el que el uso del robot Da Vinci no demostró la presencia del tumor primario en ninguno de los pacientes VPH negativos incluidos.

En dos (50 %) de los cuatro pacientes que mostraron positividad para p16 en la adenopatía cervical, el análisis histopatológico de la amigdalectomía lingual fue positiva para malignidad. En uno de estos casos, se re-estadificó el proceso oncológico en estadio I, lo que permitió a su vez desescalar el tratamiento adyuvante. En este caso, el diagnóstico del tumor primario permitió la radiación localizada de la orofaringe y cadenas ganglionares cervicales afectas, con una dosis acumulada de 64 Gy que se complementó con tres ciclos de quimioterapia por la presencia de infiltración extracapsular (ENE+).

En este caso, queda reflejado el beneficio real del uso de la cirugía transoral robótica en el COD, y es la posibilidad de re-estadificar a los pacientes con la localización del tumor primario y así desescalar el tratamiento. Con frecuencia, los pacientes que son diagnosticados de un CEO VPH positivo tras la inicial sospecha de COD presentan un mejor pronóstico y tasas superiores de supervivencia. Esto supone un cambio crucial en el tratamiento radioterápico, limitando la radiación al área orofaríngea y reduciendo así secuelas a largo plazo como disfagia o xerostomía en un grupo de pacientes relativamente joven [10].

Por otro lado, la mayor parte de la literatura publicada hace referencia al uso de la TORS en la base de la lengua, ya que, aunque el robot mejora la visualización, una amigdalectomía simple también diagnosticaría un tumor primario de amígdala palatina. En consecuencia, hay varios estudios que proponen el uso de la TORS como segundo escalón en el proceso diagnóstico quirúrgico del COD, tras la endoscopia bajo anestesia general, biopsias y amigdalectomía simple convencionales [11, 14]. Esta propuesta está basada en una menor morbilidad quirúrgica para el paciente en caso de diagnóstico con el primer escalón. No obstante,

debemos destacar que las complicaciones severas, (definiendo estas como grado III-IV de Clavien-Dindo) tras TORS son poco frecuentes. Es por esto por lo que, la tendencia actual es a realizar un solo procedimiento asistido con robot [14]. En aproximadamente el 50 % de los pacientes incluidos en nuestro estudio se realizaron dos procedimientos quirúrgicos como parte del protocolo de búsqueda del tumor primario; en un primer tiempo se realizaron amigdalectomía bilateral, endoscopia bajo anestesia general y toma de biopsias de base de lengua y cavum. Ante el fracaso de diagnóstico del tumor primario, se realizó en un segundo tiempo una amigdalectomía lingual *vía* TORS. En el 50 % restante de los pacientes, se realizó un único procedimiento quirúrgico basado en una exploración bajo anestesia general con robot, amigdalectomía bilateral, amigdalectomía lingual y biopsia de cavum. Estas diferencias de aproximación diagnóstica se debieron a limitaciones en la disponibilidad del robot.

El tiempo medio de ingreso en nuestra muestra fue de 6 días (rango 2-19); este dato difiere de otras series, en las que la media de ingreso es de 1-2 días [22-24]. En nuestra serie el tiempo de ingreso se ve prolongado por la realización de un vaciamiento cervical ganglionar en el mismo procedimiento quirúrgico en ocho de los casos; siendo estos datos similares a lo ya reportado por Krishnan et al. [25] con una duración de ingreso media de 6 días.

La complicación más frecuente que presentaron los pacientes incluidos fue el mal control del dolor (grado I de Clavien-Dindo). Un caso presentó disfagia severa postquirúrgica que precisó de sonda nasogástrica de alimentación durante 14 días. Se debe mencionar, que en este caso la disfagia fue secundaria tanto a la amigdalectomía bilateral y amigdalectomía lingual, así como, al sacrificio de los pares craneales X y XII durante el vaciamiento radical cervical que se realizó. Cabe destacar, que en ninguno de los pacientes de nuestra serie fue necesaria la reintervención o el reingreso por complicaciones derivadas de la amigdalectomía

lingual TORS. Tampoco se reportaron hemorragias postquirúrgicas, siendo esta una de las complicaciones más frecuentes tras TORS [11]. A nivel respiratorio, 7 de los 9 pacientes fueron extubados en el postoperatorio inmediato, en un caso se mantuvo la intubación orotraqueal durante 4 horas y en otro durante 24 horas por la presencia patología pulmonar subyacente. En ningún caso fue necesaria la realización de traqueotomía.

Finalmente, debemos mencionar que los costes de la adquisición y el mantenimiento del robot pueden ser un factor limitante a la hora de su implementación en el proceso diagnóstico del COD. Byrd et al. [22] realizaron un análisis en 2014 del coste-efectividad del uso de la TORS en el COD; en dicho estudio se demostró que esta técnica es costo-efectiva en la localización y resección del tumor primario, no obstante, se enfatiza en el menor tiempo de estancia hospitalaria; con el consiguiente coste, que supone realizar un primer procedimiento basado en endoscopia bajo anestesia general y amigdalectomía palatina y realizar la amigdalectomía lingual *vía* TORS en un segundo tiempo en caso de fracaso diagnóstico.

Las limitaciones de nuestro estudio están relacionadas con el escaso tamaño muestral y en la inclusión de pacientes con metástasis cervicales p16 negativas en las que se ha reportado una menor rentabilidad diagnóstica del uso de la TORS. Por otro lado, debemos mencionar que la cirugía transoral robótica lleva menos de una década desarrollándose como herramienta diagnóstica y terapéutica en la cirugía de cabeza y cuello y muchos centros aún no cuentan con la misma. Es por esto por lo que sería de gran interés la realización de estudios multicéntricos a nivel nacional y determinar así la utilidad real del uso de la TORS en el COD.

CONCLUSIONES

La amigdalectomía lingual asistida por robot supone una herramienta diagnóstica útil para la

localización del tumor primario en el COD en una era en la que se está evidenciando un aumento de la incidencia del CEO VPH positivo. Este procedimiento, por otro lado, tiene una baja tasa de complicaciones postquirúrgicas. El uso de la TORS para la localización del tumor primario puede ayudar a la desescalada del tratamiento, limitando el área a radiar y reduciendo así la dosis administrada en casos seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VW, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>
2. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer*. 2003;39(14):1990-2005. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(03\)00547-1](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(03)00547-1)
3. Lee MY, Fowler N, Adelstein D, Koymán S, Prendes B, Burkey BB. Detection and Oncologic Outcomes of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary Origin. *Anticancer Res*. 2020;40(8):4207-4214. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14421>
4. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24:379-96. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.001>
5. Nauta IH, Rietbergen MM, van Bokhoven AAJD, Bloemena E, Lissenberg-Witte BI, Heideman DAM, et al. Evaluation of the eighth TNM classification on p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands and the importance of additional HPV DNA testing. *Ann Oncol*. 2018;29:1273-1279. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy060>
6. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29:4294-301. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4596>
7. Ryan JF, Motz KM, Rooper LM, Mydlarz WK, Quon H, Gourin CG, et al. The Impact of a Stepwise Approach to Primary Tumor Detection in Squamous Cell Carcinoma of the Neck With Unknown Primary. *Laryngoscope*. 2019;129:1610-616. <https://doi.org/10.1002/lary.27625>
8. Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, Chernock R, Duvvuri U, Geiger J, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00275>
9. Cosway B, Drinnan M, Paleri V. Narrow band imaging for the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E2358-67. <https://doi.org/10.1002/hed.24300>
10. van Weert S, Rijken JA, Plantone F, Bloemena E, Vergeer MR, Lissenberg-Witte BI, Leemans CR. A systematic review on Transoral robotic surgery (TORS) for carcinoma of unknown primary origin: Has tongue base mucosectomy become indispensable? *Clin Otolaryngol*. 2020;45(5):732-38. <https://doi.org/10.1111/coa.13565>
11. Kalavacherla S, Sanghvi P, Lin GY, Guo T. Updates in the management of unknown primary of the head and neck. *Front Oncol*. 2022;12:991838. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.991838>
12. Kubik MW, Channir HI, Rubek N, Kim S, Ferris RL, von Buchwald C, et al. TORS Base-of-Tongue Mucosectomy in Human Papilloma Virus-Negative Carcinoma of Unknown Primary. *Laryngoscope*. 2021;131:78-81. <https://doi.org/10.1002/lary.28617>
13. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205-13. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>
14. de Almeida JR, Li R, Magnuson JS, Smith RV, Moore E, Lawson G, et al. Oncologic Outcomes After Transoral Robotic Surgery: A Multi-institutional Study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141:1043-1051. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.1508>
15. Ye W, Arnaud EH, Langerman A, Mannion K, Topf MC. Diagnostic approaches to carcinoma

- of unknown primary of the head and neck. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2021;30:e13459. <https://doi.org/10.1111/ecc.13459>
16. Muraki AS, Mancuso AA, Harnsberger HR. Metastatic cervical adenopathy from tumors of unknown origin: the role of CT. *Radiology*. 1984;152:749-53. <https://doi.org/10.1148/radiology.152.3.6463256>
 17. Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head Neck*. 1998;20:739-44. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0347\(199812\)20:83.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0347(199812)20:83.0.co;2-0)
 18. Keller F, Psychogios G, Linke R, Lell M, Kuwert T, Iro H, et al. Carcinoma of unknown primary in the head and neck: comparison between positron emission tomography (PET) and PET/CT. *Head Neck*. 2011;33:1569-575. <https://doi.org/10.1002/hed.21635>
 19. Beadle BM, William WN Jr, McLemore MS, Sturgis EM, Williams MD. p16 expression in cutaneous squamous carcinomas with neck metastases: a potential pitfall in identifying unknown primaries of the head and neck. *Head Neck*. 2013;35:1527-533. <https://doi.org/10.1002/hed.23188>
 20. Tanzler ED, Amdur RJ, Morris CG, Werning JW, Mendenhall WM. Challenging the need for random directed biopsies of the nasopharynx, pyriform sinus, and contralateral tonsil in the workup of unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2016;38:578-81. <https://doi.org/10.1002/hed.23931>
 21. Pattani KM, Goodier M, Lilien D, Kupferman T, Caldito G, Nathan CO. Utility of panendoscopy for the detection of unknown primary head and neck cancer in patients with a negative PET/CT scan. *Ear Nose Throat J*. 2011;90:E16-E20. <https://doi.org/10.1177/014556131109000818>
 22. Byrd JK, Smith KJ, de Almeida JR, Albertgotti WG, Davis KS, Kim SW, et al. Transoral Robotic Surgery and the Unknown Primary: A Cost-Effectiveness Analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150:976-82. <https://doi.org/10.1177/0194599814525746>
 23. Khan N, Kass M, Miles B, Genden E. Transoral robotic assisted resection approach for identifying unknown primaries of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94:P893. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.12.092>
 24. Blanco RG, Fakhry C, Ha PK, Ryniak K, Messing B, Califano JA, Saunders JR. Transoral robotic surgery experience in 44 cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2013;23:900-907. <https://doi.org/10.1089/lap.2013.0261>
 25. Krishnan S, Connell J, Ofo E. Transoral robotic surgery base of tongue mucosectomy for head and neck cancer of unknown primary. *ANZ J Surg*. 2017;87(12):E281-E284. <https://doi.org/10.1111/ans.13741>