

# Proposta de algoritmo diagnóstico para o carcinoma epidermoide da cabeça e pescoço com tumor primário desconhecido: uma abordagem baseada na evidência

## Artigo de Revisão

### Autores

**Diogo Cunha-Cabral**

Hospital Pedro Hispano – Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Portugal

**Pedro Marques Gomes**

Hospital Pedro Hispano – Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Portugal

**José Pedro Pereira**

Hospital Pedro Hispano – Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Portugal

**André Alves Carção**

Hospital Pedro Hispano – Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Portugal

**Nuno Oliveira**

Hospital Pedro Hispano – Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Portugal

**Marta Vilaça**

Hospital Pedro Hispano – Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Portugal

**Gustavo Lopes**

Hospital Pedro Hispano – Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Portugal

**José Ferreira Penêda**

Hospital Pedro Hispano – Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Portugal

**Correspondência:**

Diogo Cunha-Cabral  
diogo.cabral08@outlook.com

Artigo recebido a 3 de Novembro de 2025.  
Aceite para publicação a 16 de Fevereiro de 2026.

### Resumo

**Objetivos:** Construção de um algoritmo de abordagem diagnóstica para aplicar nos casos de carcinoma epidermoide da cabeça e pescoço com tumor primário desconhecido.

**Material e Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura nas bases de dados PubMed e Scopus em junho de 2025, focada em estudos sobre a abordagem diagnóstica do carcinoma epidermoide da cabeça e pescoço com tumor primário desconhecido.

**Resultados:** O protocolo proposto inicia-se com uma estratificação vírica através da pesquisa de p16 e EBER na biópsia da adenopatia, seguida de uma abordagem diagnóstica sequencial guiada por estes resultados, integrando uma avaliação imagiológica funcional com PET-TC antes da realização de biópsias de locais suspeitos. Nos casos com EBER negativo, é recomendada uma exploração cirúrgica sistemática do trato aerodigestivo superior, que, na ausência de lesões suspeitas, deve ser complementada com amigdalectomia total bilateral e mucosectomia ipsilateral da base da língua. Nos casos com EBER positivo, o foco diagnóstico é dirigido para a nasofaringe, sendo recomendada avaliação imagiológica com ressonância magnética.

**Conclusões:** Uma abordagem sistematizada nos casos de carcinoma epidermoide em adenopatias cervicais com tumor primário desconhecido poderá permitir uma melhor utilização dos recursos atualmente disponíveis e aumentar a taxa de identificação do tumor primário.

**Palavras-chave:** Cancro da cabeça e pescoço, Carcinoma epidermoide, Tumor primário oculto

## Introdução

Cerca de 50% dos doentes com carcinoma epidermóide (CE) da cabeça e pescoço apresentam adenopatias ganglionares cervicais metastáticas a quando do diagnóstico, sendo frequentemente estas que motivam a avaliação médica inicial<sup>1</sup>. Nestas situações, os esforços deverão ser concentrados na identificação do tumor primário, o que permitirá realizar um tratamento mais dirigido, aumentando a probabilidade de controlo da doença e diminuindo a morbilidade associada aos tratamentos<sup>2,3</sup>. Por outro lado, o conhecimento da localização do tumor primário também facilitará a vigilância após o final dos tratamentos<sup>3</sup>. Apesar dos esforços empenhados na identificação do tumor primário, em 2 a 5% dos casos a sua localização não é evidente<sup>4</sup>, o que representa uma situação de CE da cabeça e pescoço com tumor primário desconhecido (TPD)<sup>3</sup>. Nos últimos anos tem-se verificado um incremento destes casos, algo que poderá estar associado ao aumento da incidência de CE da orofaringe associado ao Vírus do Papiloma Humano (HPV)<sup>5</sup>. Recentemente têm sido publicados diversos trabalhos sobre o papel de vários métodos complementares de diagnóstico e procedimentos na pesquisa do primário nos casos de TPD<sup>5</sup>. Embora a quantidade de meios atualmente disponíveis seja maior e mais diversificada, a sua incorreta utilização poderá ser dispendiosa e resultar em erros e atrasos do diagnóstico<sup>6,7</sup>. Deste modo, é fundamental que exista uma abordagem diagnóstica sistematizada que permita uma utilização eficaz e eficiente dos recursos em favor do doente. Neste trabalho propomos um algoritmo de abordagem diagnóstica para aplicar nos casos de TPD.

## Material e Métodos

Para a construção do algoritmo foi realizada uma revisão da literatura em junho de 2025 na PubMed (Medline) utilizando a seguinte ("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh] OR "squamous cell carcinoma"[tiab]) AND ("Head and Neck Neoplasms"[Mesh] OR

"head and neck cancer"[tiab] OR "head and neck neoplasms"[tiab]) AND ("Neoplasms, Unknown Primary"[Mesh] OR "unknown primary"[tiab] OR "occult primary"[tiab]) AND ("Diagnosis"[Mesh] OR diagnosis[tiab] OR "diagnostic algorithm"[tiab] OR "workup"[tiab]). Foram também pesquisados artigos na Scopus utilizando termos semelhantes.

Foram incluídos estudos originais, revisões sistemáticas, meta-análises e recomendações de consenso relevantes para a abordagem diagnóstica do tumor primário oculto da cabeça e pescoço, em população adulta, publicados em inglês. Foram excluídos relatos de casos isolados e séries de casos com número reduzido de doentes. Não foi aplicada restrição temporal.

A seleção dos artigos foi realizada de forma independente por dois autores, sendo eventuais discrepâncias resolvidas por consenso entre todos os autores.

A pesquisa inicial resultou num total de 576 artigos, de entre os quais, após análise cuidada dos resumos, foram selecionados 53 para inclusão na análise.

Com base na avaliação crítica destes artigos foi construído um algoritmo de diagnóstico de novo pelo primeiro autor. Após análise do mesmo pelos restantes autores, foram propostas alterações a incorporar no mesmo. O algoritmo final foi decidido por consenso.

## Resultados

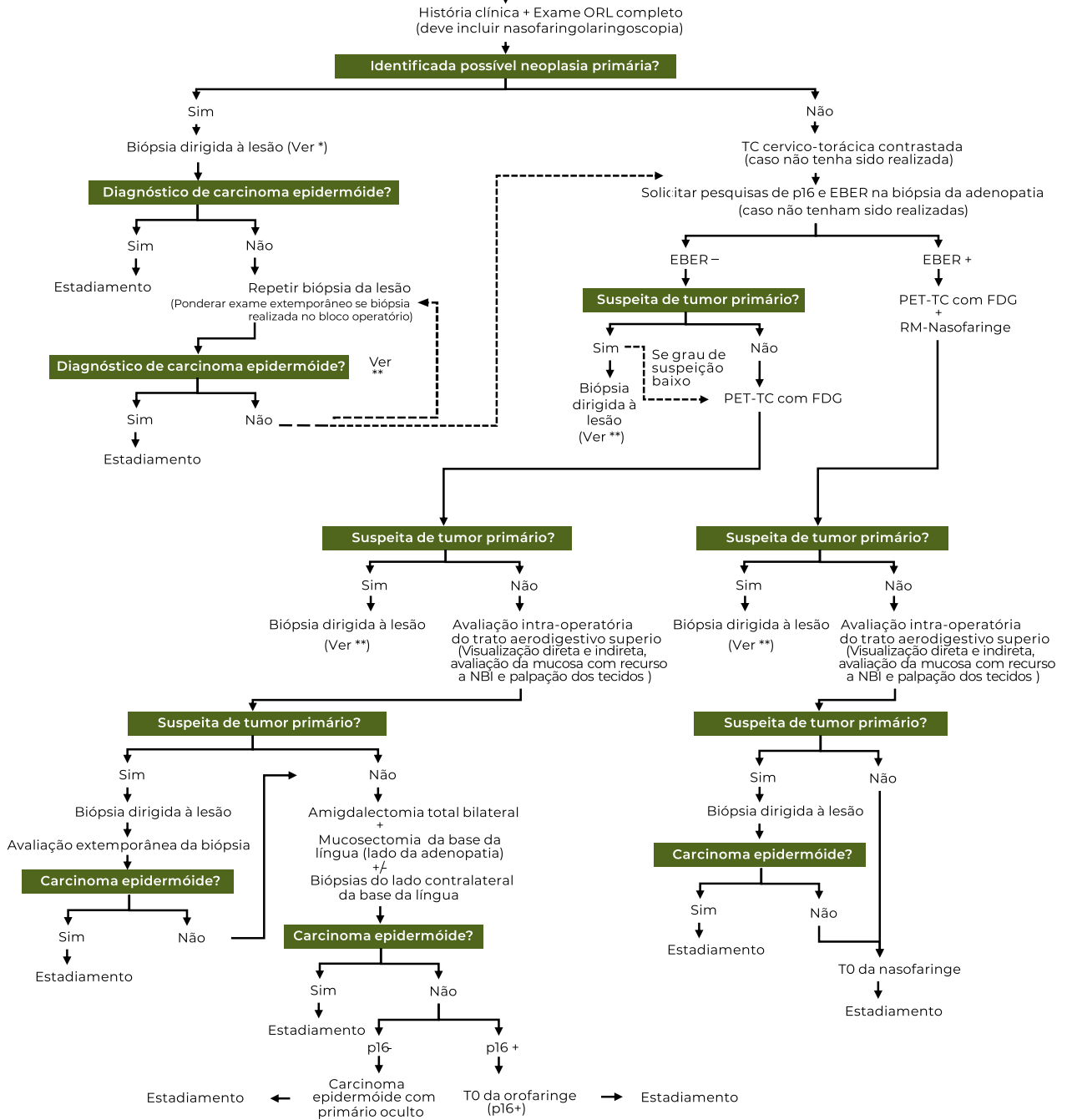
Na Figura 1 apresenta-se o algoritmo diagnóstico proposto para os casos de CE da cabeça e pescoço com tumor primário desconhecido. Em caso de diagnóstico de CE em adenopatia cervical, o doente deve ser submetido a uma avaliação clínica completa por otorrinolaringologia. Na ausência de identificação do tumor primário nesta fase, estamos perante um caso de TPD, devendo-se proceder a uma avaliação imagiológica inicial com Tomografia Computorizada cervico-torácica (TC-CT) contrastada.

Seguidamente, é recomendada a pesquisa sistemática de marcadores víricos na amostra ganglionar, nomeadamente da proteína

**Figura 1**

Proposta de algoritmo diagnóstico para casos de carcinoma epidermoide da cabeça e pescoço com tumor primário desconhecido

**Carcinoma epidermoide metastático em adenopatia cervical**



\* Realização no bloco operatório dependente da localização da lesão e da colaboração do doente  
 \*\* Idealmente realizada no bloco operatório com exame extemporâneo

Em todas as biópsias:  
 -Se lesão da orofaringe – solicitar pesquisa de p16  
 -Se lesão da nasofaringe – solicitar pesquisa de EBER

p16 e de RNA codificado pelo EBV (EBER), permitindo uma estratificação inicial dos doentes em dois grandes grupos: EBER negativo e EBER positivo.

Nos casos com EBER negativo, a abordagem diagnóstica prossegue com a realização de Tomografia por Emissão de Positrões com 18F-fluorodeoxiglicose associada a Tomografia Computorizada (PET-TC), idealmente antes da realização de quaisquer biópsias a áreas suspeitas. Na ausência de lesões primárias evidentes, está indicada a realização de uma avaliação intraoperatória sistemática do trato aerodigestivo superior, idealmente com recurso a *narrowband imaging* (NBI). Caso esta não demonstre lesões suspeitas, então deverá ser complementada com amigdalectomia total bilateral e mucosectomia ipsilateral da base da língua para pesquisa de um eventual tumor primário nestas localizações. Se o resultado histológico do material colhido não revelar a presença de CE, então deve ser considerado o resultado da pesquisa inicial do p16: se for negativo, estamos perante um verdadeiro caso de tumor primário oculto; se for positivo, consideramos tratar-se de um T0 da orofaringe.

Nos casos com EBER positivo, o algoritmo direciona o foco diagnóstico prioritariamente para a nasofaringe. Nestas situações está recomendada a realização de uma PET-TC, assim como a avaliação imagiológica dirigida à nasofaringe com ressonância magnética (RM). Na ausência de identificação do tumor primário, procede-se igualmente à avaliação intraoperatória do trato aerodigestivo superior, excluindo-se, no entanto, a necessidade de amigdalectomia e mucosectomia da base da língua, assumindo-se nestes casos uma provável origem nasofaríngea (T0 da nasofaringe).

## Discussão

O algoritmo apresentado inicia-se já com o diagnóstico confirmado de CE em adenopatia cervical obtido por biópsia aspirativa fina (BAF) ou por biópsia de agulha grossa (BAG). Perante esta situação o doente deverá ter sempre uma

avaliação por otorrinolaringologia que inclui obrigatoriamente a colheita de uma história clínica detalhada, assim como a realização de um exame objetivo completo, do qual deverá constar uma nasofibrolaringoscopia<sup>7</sup>. Caso não seja possível identificar nenhuma lesão suspeita nesta fase, considera-se então o braço do algoritmo do TPD.

Todos os doentes com TPD devem realizar uma avaliação imagiológica inicial dirigida à cabeça e pescoço. Esta é habitualmente realizada com TC contrastada, um método de imagem amplamente disponível, de rápida aquisição e relativamente barato que poderá ajudar a identificar áreas suspeitas e orientar a realização de biópsias<sup>3,7</sup>. A RM permite uma melhor avaliação dos tecidos moles e está menos suscetível a artefactos dentários do que a TC<sup>8</sup>, contudo, é um método de imagem de aquisição mais demorada, sendo mais afetada por artefactos relacionados com movimentos (p.ex. deglutição e respiração)<sup>9</sup>. Por outro lado, esta poderá não estar tão disponível e tem maiores custos associados.

A TC permite também uma boa caracterização da extensão ganglionar da doença, assim como uma identificação lesões metastáticas à distância<sup>8</sup>. Por essa razão, por vir a ser útil posteriormente na fase de estadiamento, decidimos incluir também a região torácica na avaliação imagiológica inicial, de forma evitar atrasos relacionados com a realização de novos exames de imagem.

Um passo fundamental na abordagem diagnóstica é a pesquisa de marcadores víricos na biópsia da adenopatia, nomeadamente dos que estão associados à infeção pelo Vírus do Papiloma Humano de alto risco (HPV) e pelo Vírus Epstein-Barr (EBV).

O HPV de alto risco está fortemente associado ao CE da orofaringe, condicionando habitualmente uma apresentação clínica diferente, caracterizada por tumores primários de pequenas dimensões e pela presença de doença ganglionar avançada aquando do diagnóstico, resultando frequentemente numa situação de TPD<sup>10</sup>. De facto, na vasta maioria dos casos de casos de CE associado

ao HPV de alto risco diagnosticado em adenopatias cervicais com TPD, o primário é posteriormente identificado na orofaringe, o que revela a importância da pesquisa HPV nos casos de TPD<sup>11-13</sup>. Atualmente está recomendada a pesquisa de HPV de alto risco nas metástases ganglionares dos níveis II e III, dado serem as mais frequentemente afetadas pelos CE da orofaringe associados ao HPV<sup>7</sup>, contudo, também existem relatados casos de metastização ganglionar cervical para outros níveis<sup>14</sup>, pelo que pedimos esta avaliação em adenopatias de todos os níveis cervicais.

A proteína p16 é um marcador sensível de infecção pelo Vírus Papiloma Humano (HPV) de alto risco. A sua expressão pode ser avaliada por imuno-histoquímica em amostras colhidas por BAF ou BAG, sendo frequentemente utilizada como método inicial para pesquisa de HPV de alto risco<sup>7</sup>. Apesar da sua alta sensibilidade, o p16 apresenta uma especificidade não tão elevada, pelo que poderá estar recomendada a realização de outros testes confirmatórios, tais como a pesquisa de DNA do HPV por PCR<sup>14</sup>.

A associação entre o EBV e o CE da nasofaringe é amplamente conhecida<sup>15</sup>. O EBV é o principal fator etiológico do CE não diferenciado da nasofaringe, o subtipo mais comum nas áreas endémicas<sup>3</sup>. Em Portugal, apesar de não se tratar de uma zona endémica, o CE não diferenciado da nasofaringe é também o subtipo mais frequente<sup>16</sup>, sendo detetada infecção por EBV em cerca de 85% dos casos<sup>17</sup>. A apresentação deste tipo de CE da nasofaringe cursa habitualmente com lesões primárias pequenas, que podem estar em topografias submucosas, podendo resultar numa situação de TPD<sup>3,16</sup>.

O EBV pode ser identificado em material colhido por BAF ou BAG, sendo o método mais utilizado a pesquisa de EBER por hibridização *in situ*<sup>7</sup>. A sua pesquisa está recomendada atualmente nos casos de TPD em que a pesquisa de p16 foi negativa<sup>7</sup>. Tendo em conta a morosidade dos processos e para evitar atrasos no diagnóstico e no tratamento, sugerimos a pesquisa simultânea do p16 e

do EBER na biópsia inicial da adenopatia. Um resultado EBER positivo é altamente sugestivo da localização do tumor primário ser na nasofaringe, contudo, é importante referir que o EBV também pode ser detetado em adenopatias de tumores primários de outras localizações<sup>18</sup>. Embora estas situações sejam mais raras, também devem ser tidas em conta na abordagem diagnóstica de TPD (*vide infra*). Por outro lado, um resultado negativo não exclui por completo a possibilidade do tumor primário se localizar na nasofaringe<sup>3</sup>. Com base no resultado dos marcadores víricos, nomeadamente no resultado do EBER, dividimos o algoritmo em dois braços: o dos casos de TPD com EBER positivo e dos casos de TPD com EBER negativo.

#### **TPD com EBER negativo:**

Diversos estudos têm vindo a revelar a importância que a Tomografia por Emissão de Positrões com 18F-Fluorodeoxiglicose (PET) pode ter na abordagem diagnóstica dos casos de TPD<sup>7</sup>. O PET permite identificar tecidos com consumo aumentado de glicose, algo que acontece tipicamente com os tumores malignos. A combinação da informação sobre a atividade metabólica dos tecidos obtidos por PET com o detalhe anatómico das imagens de TC (PET-TC), aumenta a capacidade de identificar lesões e de aferir quanto ao seu carácter (benigno vs maligno)<sup>19,20</sup>.

A PET-TC permite a identificação do tumor primário em 24,5 a 42,5% dos casos de TPD em que o exame objetivo e os restantes métodos de imagem (TC e ou RM) foram negativos<sup>7,21,22</sup>. Este meio complementar de diagnóstico não apresenta uma sensibilidade muito elevada (79,2 a 91,5%)<sup>22,23</sup>, o que significa que tem uma elevada taxa de falsos negativos, principalmente para lesões pequenas. Isto significa que perante um resultado negativo não deve ser de forma alguma suspensa a abordagem diagnóstica para identificação do tumor primário. Por outro lado, a especificidade também não é alta (70,4 a 87%)<sup>23,24</sup>, o que poderá resultar em falsos positivos. Alguns destes falsos positivos resultam de

um aumento do metabolismo de tecidos previamente biopsados. Desta forma, sempre que possível, caso o índice de suspeição para uma eventual localização do tumor primário sugerido por outros meios de diagnóstico seja baixo, as biópsias desses tecidos deverão ser realizadas apenas após a PET-TC<sup>25,26</sup>.

Caso a PET-TC falhe em identificar uma possível lesão primária, então deve ser realizada uma avaliação intra-operatória do trato aerodigestivo superior. Esta avaliação deve abranger as fossas nasais, a nasofaringe, a cavidade oral, a orofaringe, a hipofaringe, a laringe e o esófago. A inspeção direta de algumas destas regiões com endoscópio pode ser vantajosa, principalmente quando usada a técnica de NBI<sup>7</sup>. O NBI permite uma melhor visualização dos padrões vasculares quer da mucosa quer da submucosa, possibilitando a identificação de lesões pequenas que podem não ser visíveis com outros métodos, o que poderá ajudar a guiar a realização de biópsias<sup>27</sup>. Uma revisão sistemática com meta-análise realizada por Di Maio et al. revelou que o uso de NBI permitiu a identificação do tumor primário em cerca de 35% dos casos de TPD em que a observação com luz branca e os métodos de imagem (TC e/ou RM) foram negativos<sup>27</sup>. Dada a sua facilidade e rapidez de utilização, sugerimos o seu uso durante a avaliação intraoperatória do trato aerodigestivo superior.

Caso durante a avaliação intraoperatória do trato aerodigestivo superior sejam encontradas lesões suspeitas, estas deverão ser biopsadas, sendo recomendada a avaliação histológica extemporânea das amostras colhidas.

Vários estudos têm demonstrado que, com exceção da orofaringe, a realização de biópsias aleatórias de áreas não suspeitas apresenta uma taxa de diagnóstico extremamente baixa<sup>18,28</sup>, pelo que a sua realização não está recomendada<sup>37</sup>. Desta forma, se não forem identificadas lesões suspeitas ou caso a avaliação extemporânea seja negativa, a abordagem diagnóstica deve prosseguir com a colheita de material da orofaringe. De facto, na maioria dos casos de TPD cujo primário

vem a ser identificado, este localiza-se na orofaringe. Cianchetti et al. numa amostra de 236 casos de TPD identificou o tumor primário em 44,7% dos casos na fossa amigdalina e em 43,9% na base da língua<sup>29</sup>, o que justifica a colheita de material destas localizações ainda que aparentemente não existam lesões associadas.

A amigdalectomia total permite uma taxa de identificação do tumor primário superior à realização de biópsias incisionais da amígdala palatina (29 a 39% vs 3,2 a 13%), pelo que a primeira deverá ser o método preferencial de colheita de material da amígdala palatina<sup>30</sup>. Quanto à realização de amigdalectomia total unilateral (do lado da adenopatia) ou de amigdalectomia total bilateral, não existe um consenso na literatura sobre qual o procedimento ideal. No entanto, trabalhos previamente publicados revelam que a amigdalectomia total bilateral permite a identificação de tumores síncronos em ambas as amígdalas palatinas ou do tumor primário na amígdala contralateral à adenopatia em 10-23% dos casos<sup>30-32</sup>, o que tendo em conta o acréscimo aceitável de risco de complicações, fez com que optássemos por incluir a amigdalectomia total bilateral neste protocolo.

Quanto à base da língua, a mucosectomia tem-se revelado um método extremamente eficaz para colheita de material desta região, com taxas de identificação do tumor primário de 78% em doentes em que todos os passos diagnósticos prévios foram negativos (exame objetivo, TC/RM, PET-TC e amigdalectomia total)<sup>33</sup>. O procedimento consiste na ressecção completa da mucosa da base da língua do lado da adenopatia entre a linha média e a parede lateral da faringe e entre as papilas circunvaladas e a valécula, sendo o limite profundo da disseção a camada muscular da base da língua<sup>34</sup>. Trabalhos previamente publicados revelam que a mucosectomia bilateral permitiu a identificação de tumores síncronos em ambos os lados da base da língua em apenas 0,69% dos casos e do tumor primário no lado contralateral à adenopatia

em 1,85% das situações de TPD<sup>33</sup>. Desta forma, tendo em conta a ausência de um benefício claro na realização de mucosectomia bilateral e de um possível maior risco de complicações associadas, tais como odinofagia e disfagia, decidimos incluir no algoritmo apenas a realização de mucosectomia unilateral do lado da adenopatia. É importante referir que este procedimento é realizado no mesmo tempo cirúrgico da avaliação intraoperatória do trato aerodigestivo superior e da amigdalectomia total bilateral, não estando, portanto, dependente do resultado da avaliação histológica das amígdalas palatinas. Uma abordagem faseada — isto é, a realização de amigdalectomia total bilateral num primeiro tempo cirúrgico e de mucosectomia da base da língua num segundo tempo — poderia teoricamente trazer vantagens no que diz respeito à morbilidade cirúrgica, uma vez que, nos casos em que fosse identificado o tumor primário nas amígdalas palatinas, seria evitada a mucosectomia da base da língua. Contudo, pela nossa experiência, a realização conjunta destes dois procedimentos é globalmente bem tolerada, permitindo ao doente evitar dois períodos pós-operatórios semelhantes num curto intervalo de tempo, com tudo o que isso implica em termos de sintomatologia, riscos e cuidados pós-operatórios. Para além disso, a abordagem conjunta possibilita uma gestão mais eficiente dos recursos e do tempo.

Caso o resultado histopatológico das amígdalas palatinas e da mucosa da base da língua do lado da adenopatia não demonstre evidência de tumor primário nestas localizações, o diagnóstico final passa a depender do marcador de infeção por HPV de alto risco (p16) na amostra ganglionar inicialmente biopsada. Na ausência de expressão de p16, estamos perante um verdadeiro caso de carcinoma epidermoide com tumor primário oculto. Por outro lado, como referido anteriormente, a positividade para o p16 sugere fortemente a origem orofaríngea do tumor, pelo que é sugerido que estes casos sejam classificados como T0 da orofaringe<sup>35</sup>, estando, contudo, recomendada a realização de testes confir-

matórios com pesquisa de DNA do HPV por PCR<sup>36</sup>. A razão por detrás de diagnosticar estes casos desta forma prende-se com a possibilidade de descalar a terapêutica, minimizando a morbilidade resultante da radioterapia. Alguns trabalhos revelaram que nestes casos o tratamento limitado à região cervical e à orofaringe demonstrou bons resultados no que diz respeito ao controlo locorregional da doença e à sobrevida global, com menor morbilidade associada<sup>7,37</sup>, contudo a evidência ainda é limitada e a orientação terapêutica deve ser discutida caso a caso num contexto multidisciplinar.

#### **TPD com EBER positivo:**

Como referido anteriormente, a positividade para o EBER altamente sugestiva da localização do primário ser na nasofaringe. Perante tal situação, a atenção deve focar-se inicialmente nesta região.

Nestes casos, sugerimos sempre a realização de PET-TC. Para além do potencial já mencionado que tem de identificar áreas suspeitas, este exame também tem um papel importante no estadiamento, pelo que a sua realização é recomendável.

A RM da nasofaringe apresenta sensibilidade e especificidade elevadas para a deteção de lesões da nasofaringe<sup>38</sup>, permitindo a identificação de lesões pequenas iniciais ou submucosas mesmo que estas não sejam visíveis por endoscopia<sup>39</sup>. Por esta razão, decidimos incluir a sua realização em todos os doentes com TPD EBER+.

Caso o exame objetivo, a TC-CT inicial, a PET-TC e a RM não apontem nenhuma lesão suspeita na nasofaringe, então recomendamos a realização de uma avaliação intraoperatória do trato aerodigestivo superior tal como foi descrita anteriormente. De facto, apesar de raros, existem casos de TPD da cabeça e pescoço EBER+ em que o primário foi identificado em localizações que não a nasofaringe<sup>40</sup>, pelo que estas situações devem ser excluídas. No entanto, consideramos não se justificar a realização de amigdalectomia e mucosectomia da base da língua nestes casos.

Deste modo, perante a ausência de lesões suspeitas no final da avaliação intraoperatória do trato aerodigestivo superior, assumimos a origem na nasofaringe (TO da nasofaringe).

## Conclusão

Os casos de carcinoma epidermoide da cabeça e pescoço com tumor primário desconhecido representam frequentemente um desafio diagnóstico. Embora tenhamos atualmente um conjunto vasto de meios de diagnóstico ao nosso dispor, a sua incorreta utilização pode originar resultados contraditórios e levar a atrasos do diagnóstico e tratamento e a custos evitáveis. Uma abordagem diagnóstica sistematizada nestes casos pode permitir uma melhor utilização dos recursos disponíveis, com melhores resultados para o doente.

## Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

## Confidencialidade dos dados

Não aplicável.

## Política de privacidade, consentimento informado e Autorização do Comité de Ética

Não aplicável.

## Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

## Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

## Declaração de IA generativa e tecnologias assistidas por IA no processo de redação

Durante a preparação deste trabalho, os autores utilizaram a plataforma de inteligência artificial OpenEvidence para pesquisa bibliográfica. Após a utilização desta ferramenta/serviço, os autores reviram e editaram o conteúdo conforme necessário, assumindo a total responsabilidade pelo conteúdo da publicação.

## Referências bibliográficas

1. Xing Y, Zhang J, Lin H, Gold KA, Sturgis EM, Garden AS. et al. Relation between the level of lymph node metastasis and survival in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2016 Feb 15;122(4):534-45. doi: 10.1002/cncr.29780.
2. Hosni A, Dixon PR, Rishi A, Au M, Xu W, Song Y. et al. Radiotherapy characteristics and outcomes for head and neck carcinoma of unknown primary vs T1 base-of-tongue carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Dec 1;142(12):1208-1215. doi: 10.1001/jamaoto.2016.3083.
3. Manoharan M, Kalman NS, Rabinowits G. Head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary: a diagnostic work-up. *Oncologist*. 2024 Mar 4;29(3):192-199. doi: 10.1093/oncolo/oyad311.
4. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours: results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol*. 2000 May;55(2):121-9. doi: 10.1016/s0167-8140(00)00172-9.
5. Golusinski P, Di Maio P, Pehlivan B, Colley S, Nankivell P, Kong A. et al. Evidence for the approach to the diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma occult primary tumors of the head and neck. *Oral Oncol*. 2019 Jan;88:145-152. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.11.020.
6. Alzahrani F, Sahovaler A, Mundi N, Rammal A, Fnais N, MacNeil SD. et al. Transoral robotic surgery for the identification of unknown primary head and neck squamous cell carcinomas: its effect on the wait and the weight. *Head Neck*. 2022 May;44(5):1206-1212. doi: 10.1002/hed.27023
7. Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, Chernock R, Duwuri 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 Aug 1;38(22):2570-2596. doi: 10.1200/JCO.20.00275.
8. Masuoka S, Hiyama T, Kuno H, Sekiya K, Sakashita S, Kobayashi T. Imaging approach for cervical lymph node metastases from unknown primary tumor. *Radiographics*. 2023 Mar;43(3):e220071. doi: 10.1148/rg.220071.
9. Havsteen I, Ohlhues A, Madsen KH, Nybing JD, Christensen H, Christensen A. Are movement artifacts in magnetic resonance imaging a real problem?-A narrative review. *Front Neurol*. 2017 May 30;8:232. doi: 10.3389/fneur.2017.00232.
10. Motz K, Qualliotine JR, Rettig E, Richmon JD, Eisele DW, Fakhry C. Changes in unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck at initial presentation in the era of human papillomavirus. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Mar;142(3):223-8. doi: 10.1001/jamaoto.2015.3228.
11. Park JM, Jung CK, Choi YJ, Lee KY, Kang JH, Kim MS. et al. The use of an immunohistochemical diagnostic panel to determine the primary site of cervical lymph node metastases of occult squamous cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2010 Mar;41(3):431-7. doi: 10.1016/j.humpath.2009.09.001.
12. Vent J, Haidle B, Wedemeyer I, Huebbers C, Siefer O, Semrau R. et al. p16 expression in carcinoma of unknown primary: diagnostic indicator and prognostic marker. *Head Neck*. 2013 Nov;35(11):1521-6. doi: 10.1002/hed.23190.

13. Graboyes EM, Sinha P, Thorstad WL, Rich JT, Haughey BH. Management of human papillomavirus-related unknown primaries of the head and neck with a transoral surgical approach. *Head Neck*. 2015 Nov;37(11):1603-11. doi: 10.1002/hed.23800.
14. Lewis Jr JS, Beadle B, Bishop JA, Chernock RD, Colasacco C, Kalicanin T. et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: guideline update. *Arch Pathol Lab Med*. 2025 Jun 1;149(6):e115-e150. doi: 10.5858/arpa.2024-0388-CP.
15. Altekin I, Taş A, Yalcin O, Guven SG, Aslan Z, Adali MK. et al. Frequency of Epstein-Barr virus and human papilloma virus in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Jul;277(7):2041-2047. doi: 10.1007/s00405-020-05907-x.
16. Eduardo B, Raquel C, Rui M. Nasopharyngeal carcinoma in a south European population: epidemiological data and clinical aspects in Portugal. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 Oct;267(10):1607-12. doi: 10.1007/s00405-010-1258-3.
17. Breda E, Queirós A, Moniz C, Ferreira V, Palmeira C, Pinto D. Detecção do vírus Epstein-Barr no carcinoma indiferenciado da nasofaringe em Portugal-zona Norte. *Rev Port ORL*. 2001;39:363-8.
18. Bowe CM, Garg M. The role of non-oropharyngeal biopsies in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary: a systematic review. *Clin Otolaryngol*. 2024 Sep;49(5):531-537. doi: 10.1111/coa.14157.
19. von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: current applications and future directions. *Radiology*. 2006 Feb;238(2):405-22. doi: 10.1148/radiol.2382041977.
20. Yeung HW, Schöder H, Smith A, Gonen M, Larson SM. Clinical value of combined positron emission tomography/computed tomography imaging in the interpretation of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography studies in cancer patients. *Mol Imaging Biol*. 2005 May-Jun;7(3):229-35. doi: 10.1007/s11307-005-4113-y.
21. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer*. 2004 Dec 1;101(11):2641-9. doi: 10.1002/cncr.20687.
22. Han A, Xue J, Hu M, Zheng J, Wang X. Clinical value of 18F-FDG PET-CT in detecting primary tumor for patients with carcinoma of unknown primary. *Cancer Epidemiol*. 2012 Oct;36(5):470-5. doi: 10.1016/j.canep.2012.03.002.
23. Deonaraine P, Han S, Poon F, de Wet C. The role of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with carcinoma of unknown primary. *Scott Med J*. 2013 Aug;58(3):154-162. doi: 10.1177/0036933013496958.
24. Mani N, George MM, Nash L, Anwar B, Homer JJ. Role of 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography and subsequent panendoscopy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. *Laryngoscope*. 2016 Jun;126(6):1354-8. doi: 10.1002/lary.25783
25. Rudmik L, Lau HY, Matthews TW, Bosch JD, Kloiber R, Molnar CP. et al. Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial. *Head Neck*. 2011 Jul;33(7):935-40. doi: 10.1002/hed.21566.
26. Johansen J, Buus S, Loft A, Keiding S, Overgaard M, Hansen HS. et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. *Head Neck*. 2008 Apr;30(4):471-8. doi: 10.1002/hed.20734.
27. Di Maio P, Iocca O, De Virgilio A, Giudice M, Pellini R, D'Ascanio L. et al. Narrow band imaging in head and neck unknown primary carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2020 Jul;130(7):1692-1700. doi: 10.1002/lary.28350.
28. 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 Apr;38(4):578-81. doi: 10.1002/hed.23931.
29. Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, Werning JW, Kirwan J, Morris CG. et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope*. 2009 Dec;119(12):2348-54. doi: 10.1002/lary.20638.
30. Koch WM, Bhatti N, Williams MF, Eisele DW. Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Mar;124(3):331-3. doi: 10.1067/mhn.2001.114309.
31. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*. 1972 Jun;29(6):1446-9. doi: 10.1002/1097-0142(197206)29:6<1446::aid-cncr2820290604>3.0.co;2-c.
32. Kothari P, Randhawa PS, Farrell R. Role of tonsillectomy in the search for a squamous cell carcinoma from an unknown primary in the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Jun;46(4):283-7. doi: 10.1016/j.bjoms.2007.11.017.
33. Farooq S, Khandavilli S, Dretzke J, Moore D, Nankivell PC, Sharma N. et al. Transoral tongue base mucosectomy for the identification of the primary site in the work-up of cancers of unknown origin: systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2019 Apr;91:97-106. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.02.018.
34. Fu TS, Foreman A, Goldstein DP, de Almeida JR. The role of transoral robotic surgery, transoral laser microsurgery, and lingual tonsillectomy in the identification of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 May 4;45(1):28. doi: 10.1186/s40463-016-0142-6.
35. Doescher J, Veit JA, Hoffmann TK. [The 8th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Updates in otorhinolaryngology, head and neck surgery]. *HNO*. 2017 Dec;65(12):956-961. doi: 10.1007/s00106-017-0391-3.
36. Mehanna H, Taberna M, von Buchwald C, Tous S, Brooks J, Mena M. et al. Prognostic implications of p16 and HPV discordance in oropharyngeal cancer (HNCIG-EPIC-OPC): a multicentre, multinational, individual patient data analysis. *Lancet Oncol*. 2023 Mar;24(3):239-251. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00013-X.
37. Chen AM, Meshman J, Hsu S, Yoshizaki T, Abemayor E, John MS. Oropharynx-directed ipsilateral irradiation for p16-positive squamous cell carcinoma involving the cervical lymph nodes of unknown primary origin. *Head*

Neck. 2018 Feb;40(2):227-232. doi:10.1002/hed.24906.

38. Gorolay VV, Niles NN, Huo YR, Ahmadi N, Hanneman K, Thompson E. et al. MRI detection of suspected nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology*. 2022 Aug;64(8):1471-1481. doi: 10.1007/s00234-022-02941-w.

39. King AD, Woo JKS, Ai QY, Chan JSM, Lam WKJ, Tse IOL. et al. Complementary roles of MRI and endoscopic examination in the early detection of nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*. 2019 Jun 1;30(6):977-982. doi: 10.1093/annonc/mdz106.

40. Luo WJ, Feng YF, Guo R, Tang LL, Chen L, Zhou GQ. et al. Patterns of EBV-positive cervical lymph node involvement in head and neck cancer and implications for the management of nasopharyngeal carcinoma T0 classification. *Oral Oncol*. 2019 Apr;91:7-12. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.01.012