

# La nueva clasificación de la O.M.S. 2005. Lesiones precursoras y los tumores de la laringe, hipofaringe y tráquea

*The updated WHO Head and Neck Tumours Classification (2005). Epithelial precursor lesions and tumours of the larynx, hypopharynx and trachea*

Cosme Ereño Zárate

## RESUMEN

Se revisa la última clasificación de los Tumores de la Cabeza y Cuello de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2005 de las áreas de laringe, hipofaringe y traquea, especialmente en lo relativo a las nuevas entidades. Se comentan los aspectos específicos tanto de los tumores de células escamosas y sus variedades, así como de algunos otros de partes blandas y óseas. Además se trata acerca de las recomendaciones que aporta para su inclusión en los informes de patología así como la evaluación de los factores predictivos y pronósticos para cada tipo histológico. Se hace hincapié en el valor añadido de la nueva clasificación al integrar la anatomía y la patología convencional y la inmunohistoquímica con la epidemiología, etiología, el diagnóstico por imagen, la genética y los factores pronósticos y predictivos, todo ello encaminado al adecuado manejo clínico de estos tumores.

**Palabras clave:** OMS2005, Lesiones precursoras, carcinoma laringe, hipofaringe, traquea.

## SUMMARY

We revise the last WHO 2005 Head and Neck Tumour classification, focusing on Larynx, Hypopharynx and Trachea, and especially on new entities. Specifically, we discuss about different aspects related to squamous carcinoma and its variants, soft tissue and bone tumours. The classification includes a predictive factor evaluation for each histological type, as well as recommendations about the inclusion of these changes in a pathology report. We further stress the value added by this new classification, as it integrates Anatomy and Histopathology with Immunohistochemistry, Epidemiology, Radiology and Genetics, leading to a better clinic handling of these tumours.

**Key words:** WHO 2005, Precursor lesions, cancer, larynx, hypopharynx, trachea.

*Rev Esp Patol 2007; 40 (1): 3-10*

## INTRODUCCIÓN

La revisión crítica de una nueva clasificación de los Tumores de Cabeza y Cuello debe de partir, necesariamente, de la comparación con las anteriores. La hasta ahora vigente tenía cerca de una década y media de existencia (1).

La lectura de la introducción del capítulo 3 de la clasificación del 2005 (2) plantea el papel del patólogo como elemento clave en el equipo médico que aborda estos tumores, dada la tendencia actual al tratamiento quirúrgico conservador de las funciones, especialmente en la laringe.

Para ello, por vez primera, se incluyen definiciones de las regiones y espacios de la laringe, hipofaringe y de la tráquea. También para las disecciones cervicales señala los límites de los 6 niveles y los ítems obligados en su evaluación:

1. ¿Hay metástasis en los ganglios linfáticos?
2. ¿Cuantos ganglios con metástasis hay por cada nivel?

3. Tamaño del mayor si se pueden aislar. Si no, se considera el diámetro máximo de la masa tumoral metástatica.

4. ¿Existe extensión extra-capsular del tumor?

Son novedad los apartados referentes a la epidemiología, etiología –papel decisivo del tabaco y del alcohol– y de los principios en los que descansa la evaluación patológica de estos tumores.

Indica los ítems que deberían de ser necesariamente incluidos en el informe anatomo-patológico:

1. Tipo de pieza quirúrgica con o sin vaciamientos cervicales,
2. Origen tamaño y extensión del tumor.
3. Presencia de invasión de los vasos linfáticos y sanguíneos.
4. Presencia de infiltración de los cartílagos con o sin afectación de las partes blandas adyacentes.
5. El estado de los márgenes de resección.

Recibido el 23/6/06. Aceptado el 21/9/06.

Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Basurto-Bilbao. Osakidetza/SVS. UPV/EHU.  
[cereno@hbas.osakidetza.net](mailto:cereno@hbas.osakidetza.net)

TABLA 1. Esquemas histológicos de clasificación de las lesiones precursoras

| 2005 WHO Classification   | Squamous intrepitelial neoplasia (SIN) | Ljubljana Classification Squamous intraepithelial lesions (SIL) |
|---------------------------|--|---|
| Squamous cell hyperplasia |  | Squamous cell (simple) hyperplasia                              |
| Mild dysplasia            | SIN-1                                  | Basal/parabasal cell hyperplasia                                |
| Moderate dysplasia        | SIN-2                                  | Atypical hyperplasia  |
| Severe dysplasia          | SIN-3                                  | Atypical hyperplasia  |
| Carcinoma in-situ         | SIN-3                                  | Carcinoma in-situ   |

Otras nuevas aportaciones tienen por objetivo establecer los factores predictivos y pronósticos para los tumores de la laringe, hipofaringe y tráquea.

Define el concepto de los segundos tumores primarios además de establecer el riesgo de aparición para cada topografía.

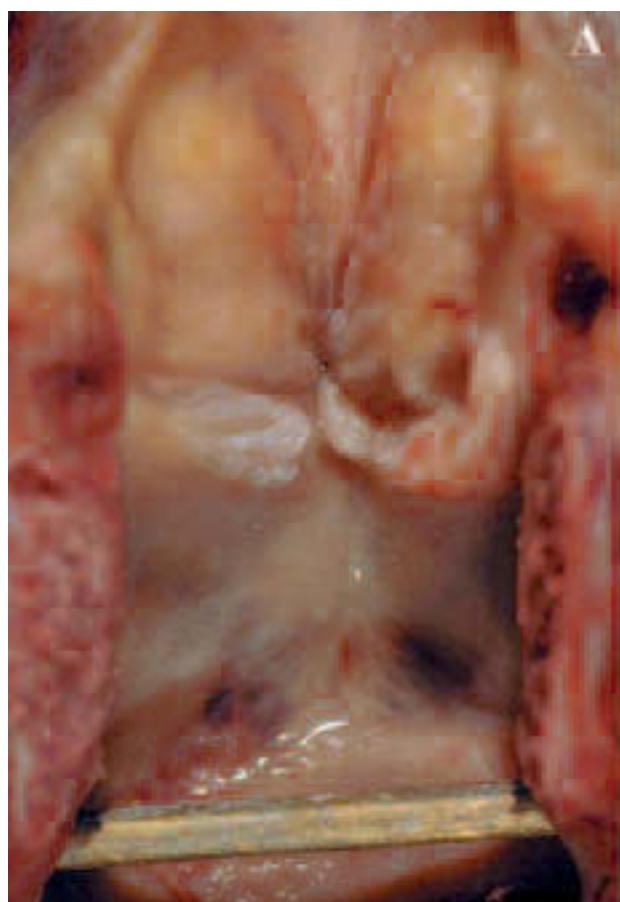
## LESIONES PRECURSORAS EPITELIALES

La clasificación de la OMS-2005 (2) mantiene, en general, las mismas categorías diagnósticas que la anterior.

Incluye además una tabla de clasificación de los tres esquemas histológicos más usados en su evaluación y sus

equivalencias: OMS-2005, SIN, LJUBLJANA (tabla 1). Por indicación de la Dra. Gale (Ljubljana) (3) señala que la hiperplasia basal/parabasal puede ser histológicamente similar a la displasia leve, pero que la primera es conceptualmente una lesión benigna y la segunda una lesión precursora de bajo grado.

La clasificación actual define las lesiones precursoras como alteraciones del epitelio que tienen aumentada la probabilidad de progresión hacia el carcinoma de células escamosas. El concepto de displasia es sinónimo de neoplasia intraepitelial, hiperplasia epitelial atípica, o lesiones de potencial maligno e implica cambios citológicos y arquitecturales distintos del término atipia que se considera un cambio celular inflamatorio, reactivo o regenerativo.



**Fig. 1:** A) Laringe aspecto de ambas cuerdas vocales. Izquierda con una lesión precursora. Derecha con carcinoma epidermoide infiltrante. B) Corte macroscópico de la lesión precursora de la cuerda vocal izquierda.

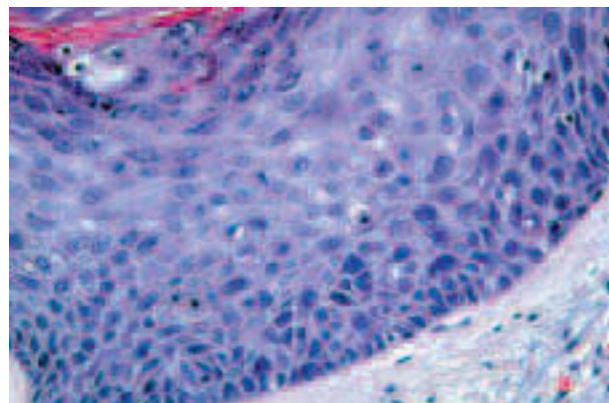
Describe con detalle aspectos importantes acerca de la epidemiología: el grupo de población más afectado es el de los varones de la 6.<sup>a</sup> década y el intervalo de la edad en el diagnóstico inicial de 48 a 56 años. Los relativos a la etiología como el abuso del tabaco y del alcohol, así como el papel de la polución ambiental, la alimentación y de la infección por HPV. Contempla datos referentes a la topografía de las lesiones en los bordes libres de las cuerdas vocales con extensión hacia la subglotis. Son bilaterales en 2/3 de los casos y es rara su aparición en el borde superior y comisuras. También se citan aspectos clínicos como los síntomas, su duración, etc. (figs. 1a y 1b).

Las lesiones precursoras: leucoplaquia, «splecked leukoplakia», laringitis hiperplásica, eritroplasia y sus combinaciones son consideradas y valoradas en relación a su riesgo de malignización.

Es preciso destacar algunas precisiones y modificaciones interesantes relativas a la histopatología (fig. 2). Define la hiperplasia y la displasia y sus tipos señalando los criterios necesarios para su diagnóstico (tabla 2). Mantiene el sistema de gradación habitual pero contemplan la posibilidad de elevar el grado en función de los cambios celulares. Respecto al carcinoma «in-situ» hace recomendaciones para su diagnóstico.

En el diagnóstico diferencial se incluyen lesiones reactivas, regenerativas o reparativas y con las deficiencias nutricionales en Fe, folatos y vitamina B12. Muestra las alteraciones genéticas implicadas en el riesgo de progresión hacia la malignidad, como son la pérdida de heterocigosidad en los cromosomas 3p, 9p21 y 17q13 y la aneuploidia. En el área de la cabeza y el cuello las lesiones precursoras avanzadas poseen anomalías genéticas cualitativas y cuantitativas similares a las del carcinoma escamoso.

Detalla además aspectos del pronóstico y los factores predictivos con estimación de porcentajes de progresión hacia la malignidad entre las distintas categorías diagnósticas así como su manejo clínico. La hiperplasia simple y la basal-parabasal cuyo porcentaje de progresión hacia la malignidad es del 0,9%, no necesitan seguimiento estrecho. Contrariamente éste, debería ser obliga-



**Fig. 2:** Imagen histológica de la lesión precursora de la cuerda vocal izquierda de la fig. 1a. Displasia moderada (Hiperplasia atípica, SIN2) (HE x40).

do en los casos con hiperplasia atípica (displasia moderada y severa) dado que el índice de progresión hacia el carcinoma es del 11%.

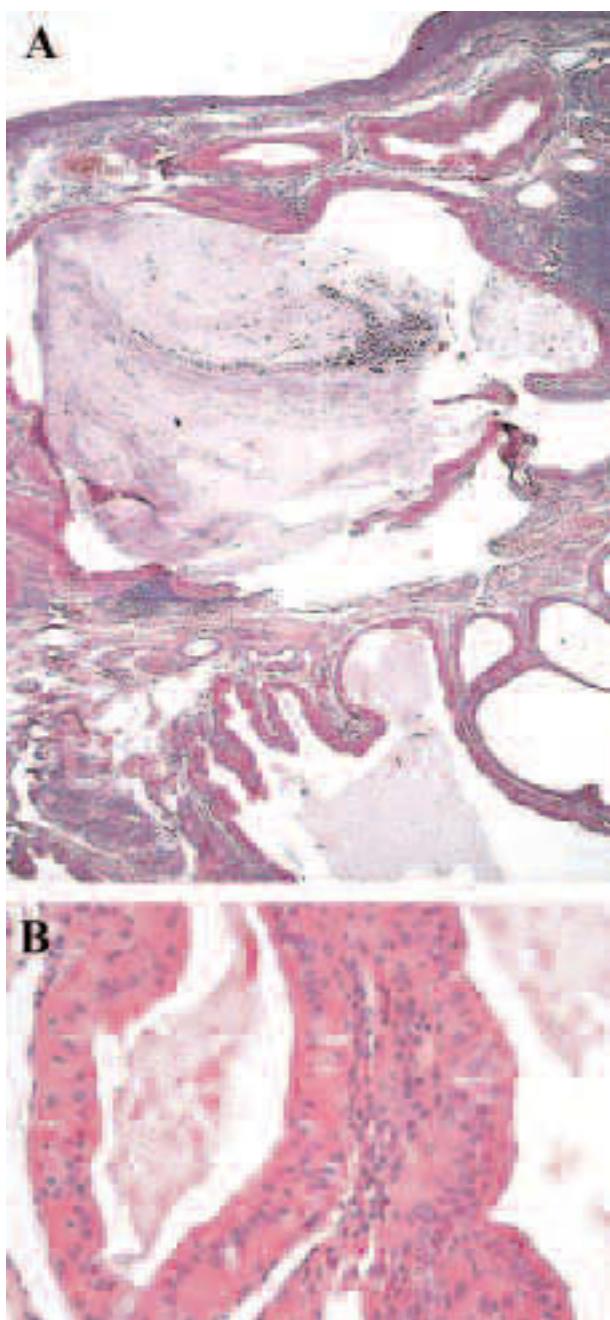
## TUMORES EPITELIALES BENIGNOS

### Cistadenoma oncocítico papilar

Aparece descrito por primera vez en esta región. Sustituye al adenoma de células basales (basaliodes) de la clasificación OMS-1991 (1). Los sinónimos más utilizados son los de quiste oncocítico, cistoadenomatosis papilar oncocítica de la laringe, hiperplasia adenomatosa oncocítica, adenoma oxifílico, oncocitoma y adenolinfoma en laringocele. Son uni o multiloculares, revestidos de epitelio cilíndrico oncocitario sin atipia, con o sin papillas luminarias. Representa probablemente una hiperplasia de los conductos glandulares con metaplasia oncocitaria. Afecta a pacientes por encima de 50 años, que muestran sobre todo ronquera. Crecen en las bandas laringeas, no son capsulados, pueden ser multicéntricos y tener componente linfóide «Warthin like». Las recurrencias son raras y carecen de potencial maligno (figs. 3a y 3b).

**TABLA 2. Criterios usados para el diagnóstico de displasia**

| Arquitectura  | Citología   |
|---|---|
| Estratificación irregular del epitelio<br>Pérdida de polaridad de las células basales<br>Crestas interpapilares delgadas y alargadas<br>Aumento del número de figuras de mitosis<br>Mitosis en las capas superficiales<br>Queratinización individual (Disqueratosis)<br>Globos cónicos dentro de las crestas interpapilares | Variación anormal del tamaño nuclear (Anisocariosis)<br>Variación anormal de la forma nuclear (Pleomorfismo nuclear)<br>Variación anómala del tamaño celular (Anisocitosis)<br>Variación anormal del tamaño celular (Pleomorfismo celular)<br>Aumento de la proporción núcleo/citoplasma<br>Aumento del tamaño nuclear<br>Figuras de mitosis atípicas<br>Aumento del tamaño y número de los nucleolos<br>Hipercromiasia |



**Fig. 3:** A) Lesión quística multilocular en la banda. B) Detalle microscópico de la pared del cistoadenoma oncocítico.

## TUMORES EPITELIALES MALIGNOS

En la clasificación de la OMS-1991 se reconocían para los tumores de laringe, hipofaringe y traquea, 19 histotipos epiteliales malignos (1). En la actual se reconocen 9 tumores epiteliales malignos (2).

Entre los 9 actuales, 8 persisten de la anterior clasificación: carcinoma de células escamosas, carcinoma verrucoso, carcinoma basaloide escamoso, carcinoma de células fusiformes, carcinoma de células escamosas

acantolítico, carcinoma adenoescamoso, carcinoma linfoepitelial y carcinoma de células gigantes. La novedad añadida es el carcinoma escamoso papilar que se muestra –por fin– como entidad independiente del carcinoma de células escamosas convencional.

De los 7 de tumores tipo glándula salival de la anterior clasificación se han segregado 5, quedando únicamente en este grupo: los carcinomas mucoepidermoides y el carcinoma adenoide quístico.

A los tres tipos de carcinomas neuroendocrinos de la clasificación de 1991 se añade la variedad de carcinoma combinado neuroendocrino de célula pequeña. Se ha preferido el cambio de denominación del carcinoma adenoide de células escamosas por el de uno de sus sinónimos: carcinoma de células escamosas acantolítico, mucho más descriptivo y menos confuso.

La ausencia del término carcinoma escamoso microinvasivo en la actual clasificación supone la pérdida de una categoría diagnóstica bien establecida por el uso en la práctica diaria. Además, también, se han eliminado los tumores inclasificados, miscelánea y lesiones «tumor-like» (tabla 3).

## Carcinoma de células escamosas

La nueva versión viene marcadamente expandida en este apartado. Constituye la gran mayoría, representan alrededor del 95% de los tumores malignos. Incluye aspectos de la epidemiología: distribución por edad y sexo, tasas de incidencia en los distintos países y diferencias geográficas respecto a su topografía en la laringe, hipofaringe y traquea.

Trata la etiología de estas neoplasias: consumo de tabaco y/o alcohol, señalando el riesgo relativo (RR) para cada uno de ellos en las distintas localizaciones, así como el papel de la infección por HPV. Se sabe que una de cada 4 personas tiene ADN viral en el epitelio laríngeo, clínica e histológicamente, normal.

Enumera una serie de factores dietéticos y nutricionales en relación con la carcinogénesis, como los carotenoides y la vitamina C (como protectores) y las infusiones de mate, el reflujo gastroesofágico y algunas alteraciones genéticas (como promotores).

Indica además que la topografía lesional de las distintas zonas de la laringe, hipofaringe y tráquea condiciona las manifestaciones clínicas.

Son novedosos algunos aspectos respecto a la disseminación tumoral y las recurrencias en el traqueo-ostomía, así como los relativos a las metástasis locales, señalando la extensión extracapsular macro/micro del tumor en las adenopatías y a las metástasis a distancia en el pulmón, hígado y hueso.

Se indica un aspecto muy interesante en la práctica de la estadificación pN: se toma el tamaño de la masa y no el del ganglio linfático aislado más grande.

TABLA 3. WHO histological classification of tumours of the hypopharynx, larynx and trachea

| <b>Malignant epithelial tumours</b>                |        | <b>Soft tissue tumours</b>           |        |
|--|--------|--------------------------------------|--------|
| Squamous cell carcinoma                            | 8070/3 | Fibrosarcoma                         | 8810/3 |
| Verrucous carcinoma                                | 8051/3 | Malignant fibrous histiocytoma       | 8830/3 |
| Basaloid squamous cell carcinoma                   | 8083/3 | Liposarcoma                          | 8850/3 |
| Papillary squamous cell carcinoma                  | 8052/3 | Leiomyosarcoma                       | 8890/3 |
| Spindle cell carcinoma                             | 8074/3 | Rhabdomyosarcoma                     | 8900/3 |
| Acantholytic squamous cell carcinoma               | 8075/3 | Angiosarcoma                         | 9120/3 |
| Adenosquamous carcinoma                            | 8560/3 | Kaposi sarcoma                       | 9140/3 |
| Lymphoepithelial carcinoma                         | 8082/3 | Schwannoma                           | 9560/0 |
| Giant cell carcinoma                               | 8031/3 | Neurofibroma                         | 9540/0 |
| <b>Malignant salivary gland-type tumours</b>       |        | Synovial sarcoma                     | 9040/3 |
| Mucoepidermoid carcinomas                          | 8430/3 | Inflammatory myofibroblastic tumour  | 8825/1 |
| Adenoid cystic carcinoma                           | 8200/3 | Lipoma                               | 8850/0 |
| <b>Neuroendocrine tumours</b>                      |        | Leiomyoma                            | 8890/0 |
| Typical carcinoid                                  | 8240/3 | Rhabdomyoma                          | 8900/0 |
| Atypical carcinoid                                 | 8249/3 | Hemangioma                           | 9120/0 |
| Small cell carcinoma, neuroendocrine type          | 8041/3 | Lymphangioma                         | 9170/0 |
| Combined small cell carcinoma, neuroendocrine type | 8045/3 | Granular cell tumour                 | 9580/0 |
| <b>Epithelial precursor lesions</b>                |        | <b>Haematolymphoid tumours</b>       |        |
| <b>Benign epithelial tumours</b>                   |        | <b>Tumours of bone and cartilage</b> |        |
| Papilloma  | 8050/0 | Chondrosarcoma                       | 9220/3 |
| Papillomatosis                                     | 8060/0 | Osteosarcoma                         | 9180/3 |
| Pleomorphic adenoma                                | 8940/0 | Chondroma                            | 9220/0 |
| Oncocytic papillary cystadenoma                    | 8290/0 | Giant cell tumour                    | 9250/1 |
| <b>Mucosal melanoma</b>                            |        | <b>Mucosal melanoma</b>              |        |
| <b>Secondary tumours</b>                           |        | 8720/3                               |        |

<sup>1</sup> Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (4041) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

### Carcinoma Escamoso Papilar

Definido por primera vez como variedad diferente del carcinoma de células escamosas, y caracterizada por un crecimiento exofítico papilar con un pronóstico favorable.

La versión actual describe los aspectos epidemiológicos, predominio en varones en la 6.<sup>a</sup>-7.<sup>a</sup> década y los etiológicos como el consumo del tabaco y del alcohol y la infección por HPV, que oscila entre el 0 y el 48% de los casos.

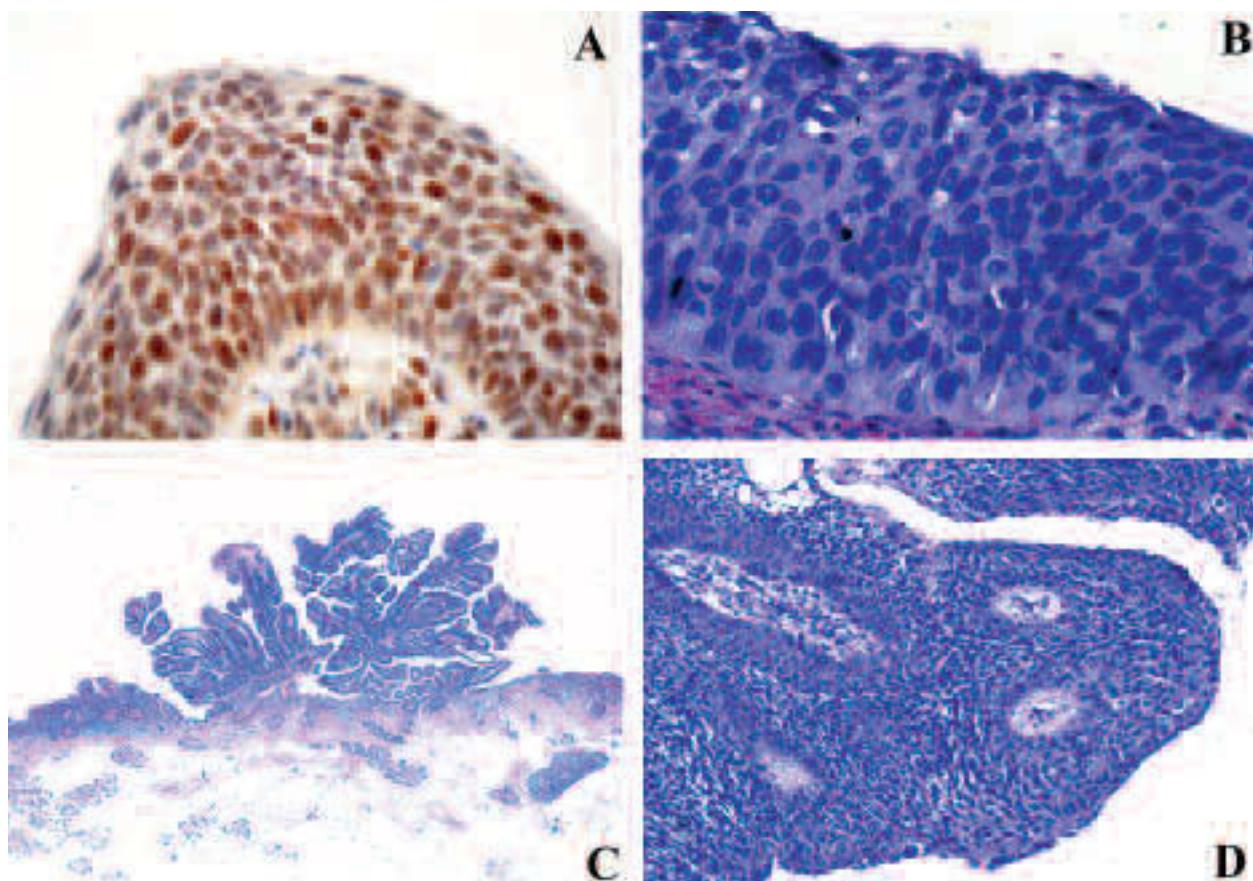
Se localiza preferentemente en la supraglotis (fig. 4) e hipofaringe, pueden crecer sobre papilomas e hiperplasias papilares (4).

Destaca los datos morfológicos, típico patrón filiforme papilar «finger-like», revestido por células basaloïdes o pleomórficas con muy escasa o nula tendencia a la queratinización, los tumores infiltrantes lo hacen en forma de nidos o células sueltas; pueden tener diseminación ganglionar linfática pero es muy rara la extensión metástasica a distancia.

El diagnóstico diferencial incluye al papiloma de células escamosas, a los carcinomas verrucoso y al carcinoma escamoso exofítico. Se llama la atención sobre la dificultad que existe para separarlo de este último



Fig. 4: Aspecto típico del carcinoma escamoso papilar.



**Fig. 5:** A) Inmunotinción nuclear con p53. B) Pleomorfismo celular. Ausencia de queratinización. (HE x40). C) Patrón de crecimiento papilar a bajo aumento. D) Carcinoma escamoso papilar. Aumento intermedio.

sólo en base a criterios arquitecturales (4) y a la falta de queratinización del carcinoma papilar (figs. 5a, 5b, 5c y 5d).

#### Carcinoma Adenoescamoso

En este apartado se completa la definición anterior (1). Son neoplasias raras, agresivas originadas en el epitelio de superficie y caracterizadas por tener áreas carcinoma epidermoide y de adenocarcinoma verdadero (2).

Se han añadido datos histotopográficos de los dos componentes, lo que facilita claramente su identificación en las piezas quirúrgicas. También se señala que, aunque

la producción de mucinas es un evento común, su presencia no es necesaria para el diagnóstico, siempre y cuando se identifiquen estructuras ductoglandulares.

El perfil inmunohistoquímico es muy útil para su identificación ya que expresan citoqueratinas (CK) de alto peso molecular en ambos componentes. El glandular es CEA y CK 7(+) y CK20(-).

Es preciso resaltar que en la presente edición se incorporan datos discriminatorios en el diagnóstico diferencial –aportación clave del grupo de trabajo de Barcelona (5)– frente a su principal simulador, el carcinoma mucoepidermoide de bajo grado y también frente a otros carcinomas y a la sialometaplasia necrotizante (tabla 4). El carcinoma adenoescamoso se origina a expensas de

**TABLA 4. Diagnóstico diferencial entre el carcinoma adenoescamoso y mucoepidermoide de la cabeza y cuello**

| Carcinoma adenoescamoso  | Carcinoma mucoepidermoide  |
|--|--|
| Carcinoma escamoso «in-situ»<br>Origen en el epitelio escamoso<br>Globos cárneos<br>Glándulas en zonas infiltrantes profundas<br>Ausencia de patrón lobular<br>Ausencia de células intermedias | Ausencia de carcinoma escamoso «in-situ»<br>Origen en los conductos seromucinosos<br>Ausencia o escasez de globos cárneos<br>Glándulas muy entremezcladas<br>Patrón lobular<br>Células intermedias, grandes, claras. |

las células basales del epitelio de superficie capaces de hacer una diferenciación divergente. Son tumores del alto grado aunque la comparación, estadio por estadio, con el carcinoma escamoso no ha sido bien establecida. El 75% de los casos tienen metástasis ganglionares linfáticas, casi siempre, con ambos componentes (6) y en el 25% metástasis a distancia.

La mitad de los pacientes fallece antes de los 23 meses y la supervivencia estimada a los 5 años es entre el 15 y el 25%.

El resto de las variantes del carcinoma epidermoide son descritas con detalle en la actual clasificación (2) en todos sus aspectos prestando especial atención a las características histológicas e inmunohistoquímicas de cada uno de ellos.

## TUMORES NEUROENDOCRINOS

### Carcinoma combinado neuroendocrino de células pequeñas

Aparece referido en la clasificación por primera vez. De pronóstico similar al puro, son carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas con otro carcinoma adicional casi siempre escamoso o adenocarcinoma. Son muy raros, y hasta el año 2004 sólo se han descrito 14 casos.

## TUMORES DE LOS TEJIDOS BLANDOS

### Benignos

Se han suprimido las fibromatosis agresivas, el mixoma, el fibrohistiocitoma y el hemangiopericitoma. Los paragangliomas se incluyen en un capítulo aparte. Entre los tumores de células granulares se citan las formas malignas que representan entre el 1-2% de los casos, estableciendo criterios para su identificación diagnóstica.

### Malignos

En este apartado se han excluido de la clasificación el hemangiopericitoma maligno, el sarcoma alveolar de partes blandas y el sarcoma de Ewing.

## TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO INFLAMATORIO

Constituye la gran novedad, de la clasificación OMS-2005, de los tumores de partes blandas. En el apartado escrito por B. M. Wenig, queda definido como un tumor borderline compuesto de células miofibroblásticas con



**Fig. 6:** Tumor miofibroblástico inflamatorio. Aspecto polipoide en la región glótica derecha.

una mezcla variable de células inflamatorias y fibras colágenas. Son reseñables los datos epidemiológicos referidos a la cabeza y el cuello, donde afectan preferentemente a varones adultos con una edad media de 59 años.

Se le ha relacionado con traumas previos e inmunosupresión. Recientemente se han descrito en algunos de ellos secuencias de ADN del HHV-8 y sobreexpresión de interleuquina 6 y ciclina D1.

En la cabeza y cuello la localización más común es la laringe, especialmente en cuerdas vocales (fig. 6), seguida de la cavidad oral, amígdalas, espacio parafaríngeo, tracto sinusal, glándulas salivales y la tráquea. Los síntomas generales descritos en los de localización visceral raramente aparecen en los casos de la cabeza y cuello.

Son lesiones nodulares o polipoideas, lisas de apariencia carnosa que crecen en la submucosa. El autor hace una minuciosa descripción de los hallazgos histológicos y del perfil inmunohistoquímico con positividad difusa frente a la vimentina y con expresión variable de actina de músculo liso y/o desmina. Las citoqueratinas son habitualmente negativas pero puede presentarse alguna positividad focal. Los hallazgos genéticos como la expresión de ALK (anaplastic lymphoma kinase) son más comunes en niños y jóvenes. La fusión de ALK con el gen de Ran binding protein 2 en estas lesiones confir-

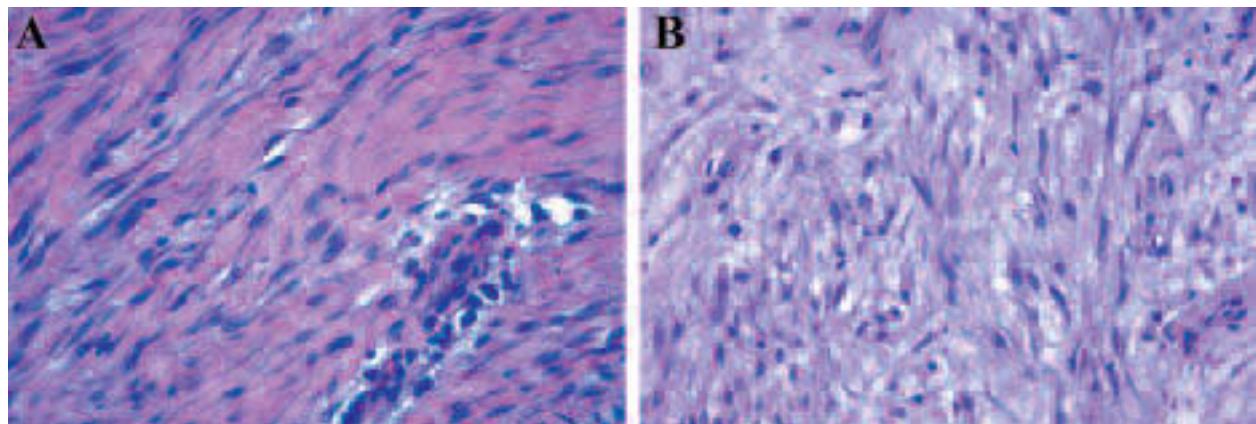


Fig. 7: A) Miofibroblastos e infiltrado inflamatorio perivascular (HE x40). B) Área mixoide. Tumor miofibroblástico inflamatorio (HE x40).

ma la naturaleza clonal del tumor. Curan con cirugía, corticoides y antinflamatorios. La tasa de recidiva es del 25% en los casos extrapulmonares. Alguno de los casos con asiento visceral fuera de la región de la cabeza y cuello puede dar metástasis. Es difícil, en base a la histología, predecir el comportamiento de estos tumores (figs. 7a y 7b).

## TUMORES DEL HUESO Y CARTÍLAGO

Los tumores de tejidos blandos, óseos y los cartilaginosos permanecen apenas sin variaciones, en la nueva clasificación. Únicamente se ha incorporado el tumor de células gigantes.

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Francisco J. Bilbao por la revisión del manuscrito y D. Javier Sarriugarte del Servicio de Documentación Gráfica del Hospital de Basurto-Bilbao. Osakidetza/SVS.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shanmugaratnam K, et al. Histological Typing of Tumours of the Upper Respiratory Tract and Ear. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Second Edition. Berlin: Springer-Verlag; 1991.
2. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC-press; 2005.
3. Kambic V, Gale N. Significance of Epithelial Hyperplastic Lesions. En Kambic y Gale editores. Laryngeal Pathology. in: Epithelial Hyperplastic Lesions of the Larynx. Amsterdam: Elsevier; 1995. p. 39-105.
4. Thompson LDR, Wenig BM, Heffner DK, et al. Exophytic and papillary squamous cell carcinomas of the larynx: a clinicopathologic series of 104 cases. Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 120: 718-24.
5. Alós L, Castillo M, Nadal A, Caballero M, Mallofre C, Palacin A, Cardesa A. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: criteria for diagnosis in a study of 12 cases. Histopathology 2004; 44: 570-9.
6. Ereño C, López, JI, Bilbao F J. The biphasic pattern of laryngeal and hypopharyngeal adenosquamous carcinoma is retained in lymph node metastases. Histopathology; 2005; 46: 715-6.