

RECOMENDACIONES DEL CLUB DE CABEZA Y CUELLO DE LA SEAP

Introducción

Llúcia Alós, coordinadora del club

Correspondencia: LALOS@clinic.ub.es

La patología de cabeza y cuello comprende una gran variedad de lesiones y procesos neoplásicos, debido a la alta complejidad anatómica e histológica de la región. Sin embargo hemos seleccionado cuatro protocolos diagnósticos de lesiones neoplásicas malignas que el patólogo general encuentra más frecuentemente: los tumores de la cavidad oral y del labio, tumores de la faringe, tumores de la laringe y los vaciamientos ganglionares cervicales. En estos protocolos se han incluido todos aquellos datos que deben constar en el informe anatomopatológico, incluida la estadificación de los tumores, ya que la finalidad del mismo no es sólo establecer un diagnóstico correcto, si no también ofrecer al clínico datos sobre el pronóstico, riesgo de recidivas tumorales y de metástasis, para ofrecer un tratamiento adecuado a los pacientes.

En estos protocolos hemos actualizado algunos de los aspectos emergentes desde la última edición de la OMS en el año 2005, entre los que cabe destacar la detección de los carcinomas relacionados con la infección por el virus del papiloma humano, por la importancia pronóstica y para el manejo del paciente que supone.

Estos protocolos han sido elaborados siguiendo el modelo habitual de redacción del informe anatomopatológico de los tumores de vías aero-digestivas altas, con la intención que estuvieran incluidos todos los elementos histológicos con valor pronóstico de forma sistematizada. Nos parece muy importante la unificación de los diagnósticos anatomopatológicos, y que estos modelos puedan servir de guías diagnósticas para consulta por parte de nuestros compañeros patólogos.

En este sentido aplaudimos y a la vez agradecemos la iniciativa de la SEAP en su publicación y difusión.

Patología Tumoral de Cabeza y Cuello. Protocolos diagnósticos

Llúcia Alòs ⁽¹⁾, Rosario Carrillo ⁽²⁾, Margarita Alberola ⁽³⁾, Maria Rosa Bella ⁽⁴⁾, Montserrat Gomà ⁽⁵⁾

(1) Hospital Clínic, Universidad de Barcelona

(2) Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

(3) Hospital Universitario de la Vall d'Hebrón, Barcelona

(4) Corporació Sanitària del Parc Taulí, Sabadell

(5) Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona

I. CARCINOMA DE CAVIDAD ORAL Y LABIO

1. Procedencia de la muestra

Labio (superior, inferior, comisura), lengua (borde lateral, dorso, cara ventral), encía (superior, inferior), suelo de la boca, paladar (duro, blando), mucosa yugal (mejilla interna), vestíbulo, procesos alveolares, mandíbula, maxilar superior, otra (especificar), no especificada

2. Tipo de muestra

- Biopsia escisional
- Pieza de resección: glosectomía, mandibulectomía, maxilectomía, palatectomía, otro, no especificada

3. Tumor, tipo histológico

Carcinoma escamoso. Especificar subtipo:

- Convencional
- Basaloide
- Verrucoso
- Papilar
- Acantolítico
- Fusocelular
- Adenoescamoso
- Carcinoma linfoepitelial
- Carcinoma de células gigantes

Carcinoma de glándula salival menor:

- Carcinoma adenoide-quístico (bajo grado, grado intermedio, alto grado)
- Carcinoma mucoepidermoide (bajo grado, grado intermedio, alto grado)

- Adenocarcinoma (bajo grado, grado intermedio, alto grado)
- Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado
- Carcinoma de células acinares
- Adenocarcinoma de células basales
- Carcinoma mioepitelial
- Carcinoma epitelial-mioepitelial
- Carcinoma ductal de glándula salival
- Cistadenocarcinoma
- Otros (especificar)
- Carcinoma (el subtipo histológico no puede ser especificado)

Carcinoma neuroendocrino:

- Tumor carcinoide (carcinoma neuroendocrino bien diferenciado)
- Tumor carcinoide atípico (carcinoma neuroendocrino moderadamente diferenciado)
- Carcinoma neuroendocrino de célula grande (carcinoma neuroendocrino poco diferenciado)
- Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña (carcinoma neuroendocrino poco diferenciado)
- Carcinoma neuroendocrino combinado (especificar)

Otro (especificar)

4. Grado de diferenciación del tumor

- No evaluable (Gx)
- Bien diferenciado (G1)
- Moderadamente diferenciado (G2)
- Poco diferenciado (G3)
- No aplicable

5. Tumor, localización (señalar todas las estructuras afectadas, lateralidad y afectación de línea media)

- Labio (superior, inferior, comisura)
- Lengua (borde lateral, dorso, cara ventral)
- Encía (superior, inferior)
- Suelo de la boca
- Paladar (duro, blando)
- Mucosa yugal (mejilla interna)
- Vestíbulo
- Otra (especificar)

6. Tamaño del tumor

- Extensión máxima en superficie
- Infiltración máxima en profundidad

7. Estructuras que infiltra en profundidad

- Corion, tejido muscular (especificar localización), tejido óseo (especificar localización), otros (especificar)

8. Focalidad

- Foco único
- Focos múltiples (especificar)

9. Tipo de crecimiento

En superficie:

- Polipoide
- Exofítico
- Ulcerado
- Otro

En profundidad:

- Patrón expansivo
- Patrón infiltrativo;
 - Especificar si hay crecimiento en forma de células sueltas o nidos pequeños de menos de 15 células
 - Especificar si hay satélites tumorales a más de 1 mm de la tumoración principal.

10. Invasión linfo-vascular

- No identificada
- Presente

11. Invasión perineural

- No identificada
- Presente. Especificar si afecta nervios pequeños o nervios grandes (mayores de 1mm.)

12. Respuesta linfoide

- Ausente o escasa
- Intensa y discontinua
- Intensa y continua

13. Cambios por tratamiento neoadyuvante, si procede

14. Alteraciones en mucosa no tumoral

- Carcinoma in situ. Especificar extensión
- Displasia:
 - Especificar tipo de displasia y grado:
 - Displasia queratinizante: asienta en el contexto de una maduración parcial del epitelio, con queratinización del epitelio de superficie. Los cambios de displasia se observan en las capas basal y suprabasal. Las displasias queratinizantes se clasifican en displasia de bajo grado y displasia de alto grado, según la atipia cito-arquitectural en las capas basal y parabasal. La displasia queratinizante de alto grado debe considerarse como un carcinoma in situ, ya que pueden desarrollarse carcinomas infiltrantes a partir de estas lesiones.
 - Displasia no queratinizante: este tipo de displasia se asemeja a la displasia del cérvix uterino y, al igual que en esta localización se clasifica en tres grados según la atipia cito-arquitectural: leve, moderada y severa.
 - Especificar extensión del área de displasia.
- Otras alteraciones (especificar)

15. Márgenes quirúrgicos

- No evaluables
- Libres de lesión (situados a más de 0,5 cms.)
- Cercanos (situados a menos de 0,5 cms.). Especificar distancia y localización.

- Márgenes afectos de neoplasia (especificar localización)
- Márgenes afectos de displasia (especificar tipo, grado y localización)

16. Resultado de técnicas complementarias, si procede

La inmunotinción extensa y difusamente positiva de la proteína p16 en los carcinomas escamosos de cavidad oral (excluida orofaringe) no se considera un marcador subrogado de la infección por el virus del papiloma humano. Esta infección vírica debe confirmarse en los carcinomas escamosos p16 positivos con técnicas moleculares que detecten el ADN o las oncoproteínas E6/E7 del VPH.

17. Estadio patológico: pT

- pTx: no puede ser evaluado
- pT0: no se evidencia tumor primario
- pTis: carcinoma in situ
- pT1: tumor de 2 cms. o menos
- pT2: tumor de más de 2 cms., pero inferior a 4 cms.
- pT3: tumor de más de 4 cms.
- pT4a:

Labio: tumor que invade el hueso, nervio inferior alveolar, suelo de boca o piel facial

Cavidad oral: tumor que invade estructuras adyacentes: hueso (mandíbula o maxilar superior), musculatura profunda extrínseca de la lengua (músculo geniogloso, hiogloso, palatogloso o estilogloso), seno maxilar o piel facial.

- pT4b: tumor que invade espacio masticador, pterigoides, base de cráneo o se adhiere a arteria carótida interna.

Nota: La erosión superficial del hueso mandibular por un tumor primario gingival no es suficiente para clasificarlo como pT4.

II. CARCINOMA DE FARINGE

1. Procedencia de la muestra

Orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, otra (especificar), no especificada

2. Tipo de muestra

- Biopsia escisional
- Pieza de resección (tonsilectomía, laringo-faringectomía, otro)
- No especificada

3. Tipo histológico del tumor (1)

Carcinomas de la orofaringe y de la hipofaringe

- Carcinoma escamoso convencional. Especificar: queratinizante/no queratinizante
- Basaloide
- Verrucoso
- Papilar
- Acantolítico
- Fusocelular
- Adenoescamoso
- Carcinoma linfoepitelial (no nasofaríngeo)
- Carcinoma de células gigantes

Carcinomas de la nasofaringe

- Carcinoma escamoso queratinizante
- Carcinoma no queratinizante diferenciado
- Carcinoma indiferenciado (linfoepitelial)
- Adenocarcinoma papilar nasofaríngeo
- Otro (especificar)

Carcinoma de glándula salival menor:

- Carcinoma adenoide-quístico (bajo grado, grado intermedio, alto grado)
- Carcinoma mucoepidermoide (bajo grado, grado intermedio, alto grado)
- Adenocarcinoma (bajo grado, grado intermedio, alto grado)
- Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado
- Carcinoma de células acinares
- Adenocarcinoma de células basales
- Carcinoma mioepitelial
- Carcinoma epitelial-mioepitelial
- Carcinoma ductal de glándula salival
- Cistadenocarcinoma
- Otros (especificar)
- Carcinoma (el subtipo histológico no puede ser especificado)

Carcinoma neuroendocrino:

- Tumor carcinoide (carcinoma neuroendocrino bien diferenciado)
- Tumor carcinoide atípico (carcinoma neuroendocrino moderadamente diferenciado)
- Carcinoma neuroendocrino de célula grande (carcinoma neuroendocrino poco diferenciado)
- Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña (carcinoma neuroendocrino poco diferenciado)
- Carcinoma neuroendocrino combinado (especificar)

4. Grado de diferenciación (1)

- No evaluable (Gx)
- Bien diferenciado (G1)
- Moderadamente diferenciado (G2)
- Poco diferenciado (G3)
- No aplicable

5. Tumor, localización (señalar todas las estructuras afectadas y lateralidad/afectación de línea media)

- Orofaringe (amígdala palatina, base de lengua y amígdala lingual, paladar blando, úvula, pared faríngea posterior, otra)
- Nasofaringe
- Hipofaringe (seno piriforme, postcricoides, pared faríngea posterior o lateral)

6. Tamaño del tumor

- Extensión máxima
- Infiltración máxima en profundidad

7. Estructuras que infiltra en profundidad

- Corion, tejido muscular (especificar), tejido óseo (especificar), otros (especificar)

8. Focalidad

- Foco único
- Focos múltiples (especificar)

9. Tipo de crecimiento

- En superficie (polipoide/ exofítico/ ulcerado/otros)
- En profundidad (patrón expansivo o patrón infiltrativo)

10. Invasión linfo-vascular

- No identificada
- Presente

11. Invasión perineural

- No identificada
- Presente. Especificar si afecta nervios pequeños o nervios grandes (mayores de 1mm.)

12. Respuesta linfoide

- Ausente o escasa
- Intensa y discontinua
- Intensa y continua

13. Cambios por tratamiento neoadyuvante, si procede

14. Alteraciones en mucosa no tumoral

- Carcinoma in situ. Especificar extensión
- Displasia. Especificar tipo: queratinizante/no queratinizante
- Especificar grado: leve, moderada, severa
- Especificar extensión
- Otras alteraciones (especificar)

15. Márgenes quirúrgicos

- No evaluables
- Libres de lesión (situados a más de 0,5 cms.)
- Cercanos (situados a menos de 0,5 cms.). Especificar distancia y localización.
- Márgenes afectados de neoplasia (especificar localización)
- Márgenes afectados de displasia (especificar grado y localización)

16. Técnicas complementarias:

Carcinoma de orofaringe:

Realizar en todos los casos estudio de la infección por virus del papiloma humano (VPH):

Técnicas a utilizar:

- p16: tinción inmunohistoquímica. Se recomienda realizar esta inmunotinción en todos los carcinomas escamosos de la orofaringe.

Se considera marcador subrogado de la infección por VPH la positividad intensa y difusa de p16 (en más del 70% de la celularidad neoplásica, con tinción intensa citoplasmática y nuclear) en los carcinomas escamosos no queratinizantes de orofaringe.

- Detección del ADN del VPH. Puede realizarse mediante técnicas de PCR o de hibridación in situ. Se recomienda el uso de sondas que detecten la mayor parte de cepas del VPH de alto riesgo oncogénico, ya que si bien en más del 90% el VPH involucrado es el VPH16, en bajo porcentaje pueden estar involucrados otros subtipos, como son el VPH18, VPH35, etc.
- Detección de las oncoproteínas E6 y/o E7 del VPH. La detección de estas oncoproteínas virales tiene la ventaja que confirma que el VPH es transcripcionalmente activo y, por tanto causal del

carcinoma. Puede realizarse mediante técnicas de PCR, RT-PCR (detección del mRNA de E6 y/o E7) o hibridación in situ.

Se recomienda realizar la detección del ADN o de las oncoproteínas E6y/oE7 del VPH en los carcinomas escamosos orofaríngeos no queratinizantes p16 negativos y en los carcinomas escamosos orofaríngeos queratinizantes p16 positivos.

Carcinoma de nasofaringe:

Realizar detección del virus de Epstein-Barr, mediante hibridación in situ (EBER) en todos los carcinomas de nasofaringe.

Comentario:

Los resultados de ambas infecciones virales han de constar junto al tipo histológico del carcinoma.

En los carcinomas escamosos relacionados con el VPH se obviará el grado histológico (p ej: "Carcinoma escamoso no queratinizante asociado al VPH").

17. Estadio patológico (pT)

Orofaringe:

- pTx: no puede ser evaluado
- pT0: no se evidencia tumor primario
- pTis: carcinoma in situ
- pT1: tumor de 2 cms. o menos
- pT2: tumor de más de 2 cms., pero inferior a 4 cms.
- pT3: tumor de más de 4 cms. o que se extiende a la cara lingual de la epiglotis.
- pT4a: tumor que invade laringe, musculatura extrínseca lingual, musculatura pterigoides, paladar duro o mandíbula.
- pT4b: tumor que invade músculo pterigoides, apófisis pterigoides, nasofaringe, base de cráneo o se adhiere a arteria carótida interna.

Nota: la extensión mucosa de la cara lingual laríngea por tumores de base de lengua o valécula no indica infiltración laríngea.

Nasofaringe:

- pTx: no puede ser evaluado
- pT0: no se evidencia tumor primario
- pTis: carcinoma in situ
- pT1: tumor confinado a nasofaringe, o que se extiende a orofaringe y/o cavidad nasal, sin extensión parafaríngea.
- pT2: tumor con extensión parafaríngea (infiltración posterolateral).
- pT3: tumor que invade estructuras óseas de la base de cráneo y/o senos paranasales.
- pT4: tumor con extensión intracraneal y/o afectación de nervios craneales, hipofaringe, órbita o extensión a fosa infratemporal o espacio masticador.

Hipofaringe:

- pTx: no puede ser evaluado
- pT0: no se evidencia tumor primario
- pTis: carcinoma in situ
- pT1: tumor limitado a una localización de la hipofaringe y/o de 2 cms. o menos
- pT2: tumor que invade más de una localización de la hipofaringe o una estructura adyacente o de más de 2 cms., pero inferior a 4 cms., sin fijación de la hemilaringe.
- pT3: tumor de más de 4 cms. o con fijación de la hemilaringe o con extensión a esófago.
- pT4a: tumor que invade cartílagos tiroideos, cricoides, hueso hioides, glándula tiroideas o compartimento central de tejidos blandos (musculatura prelaríngea o tejido celular subcutáneo).
- pT4b: tumor que invade fascia prevertebral, se adhiere a arteria carótida o infiltra estructuras mediastínicas.

III. CARCINOMA DE LARINGE

1. Procedencia de la muestra

- Laringe
- Supraglotis
- Glotis
- Subglotis
- No especificada

2. Tipo de muestra

- Biopsia escisional
- Resección: excisión endolaríngea, excisión transoral por láser, cordectomía, laringectomía supraglótica, laringectomía supracricoidea, laringectomía parcial (especificar), laringectomía total, laringectomía total ampliada (especificar), otra (especificar)

3. Tumor, tipo histológico

Carcinoma escamoso. Especificar subtipo:

- Convencional
- Basaloide
- Verrucoso
- Papilar
- Acantolítico
- Fusocelular
- Adenoescamoso
- Carcinoma linfoepitelial
- Carcinoma de células gigantes

Carcinoma neuroendocrino:

- Tumor carcinoide (carcinoma neuroendocrino bien diferenciado)
- Tumor carcinoide atípico (carcinoma neuroendocrino moderadamente diferenciado)
- Carcinoma neuroendocrino de célula grande (carcinoma neuroendocrino poco diferenciado)
- Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña (carcinoma neuroendocrino poco diferenciado)
- Carcinoma neuroendocrino combinado (especificar)

Carcinoma de tipo glándula salival:

- Carcinoma adenoide-quístico (bajo grado, grado intermedio, alto grado)
- Carcinoma mucoepidermoide (bajo grado, grado intermedio, alto grado)
- Adenocarcinoma (bajo grado, grado intermedio, alto grado)
- Otros (especificar)
- Carcinoma: el subtipo histológico no puede ser especificado)

4. Grado de diferenciación del tumor

- No evaluable (Gx)
- Bien diferenciado (G1)
- Moderadamente diferenciado (G2)
- Poco diferenciado (G3)
- No aplicable

5. Tumor, localización (señalar todas las estructuras afectadas, lateralidad, afectación de línea media)

- Supraglotis (epiglotis, pliegue ariteno-epiglótico, aritenoides, banda ventricular, ventrículo)

- Glotis (cuerda vocal, comisura anterior, comisura posterior)
- Subglotis
- Otras (especificar)

6. Tejidos infiltrados en profundidad

- Corion, cartílagos (especificar), tejido muscular, tejidos perilaríngeos (especificar)

7. Tamaño del tumor

- Dimensión mayor (especificar extensión en superficie y medida de infiltración máxima en profundidad)

8. Focalidad

- Foco único
- Focos múltiples (especificar)

9. Tipo de crecimiento

- En superficie (polipoide/ exofítico/ ulcerado/otros)
- En profundidad (patrón expansivo o patrón infiltrativo)

10. Invasión linfo-vascular

- No identificada
- Presente

11. Invasión perineural

- No identificada
- Presente

12. Respuesta linfoide

- Ausente o escasa
- Intensa y discontinua
- Intensa y continua

13. Cambios por tratamiento neoadyuvante, si procede

14. Alteraciones en mucosa no tumoral

- Carcinoma in situ. Especificar extensión
- Displasia:
 - Especificar tipo: queratinizante/no queratinizante
 - Especificar grado: leve/moderada/severa
 - Especificar extensión del área de displasia.
- Otras alteraciones (especificar)

15. Márgenes quirúrgicos

- No evaluables
- Libres de lesión (especificar márgenes más cercanos y distancia)
- Márgenes afectos de neoplasia (especificar localización)
- Márgenes afectos de carcinoma in situ (especificar localización) o de displasia (especificar grado y localización)

16. Resultado de técnicas complementarias, si procede

La inmunotinción extensa y difusamente positiva de la proteína p16 en los carcinomas escamosos de laringe no se considera un marcador subrogado de la infección por el virus del papiloma humano. Esta infección vírica debe confirmarse en los carcinomas escamosos p16 positivos con técnicas moleculares que detecten el ADN o las oncoproteínas E6/E7 del VPH.

17. Estadio patológico (pT)**a) Supraglotis**

- pTis: Carcinoma in situ
- pT1: Limitado a una sublocalización de la supraglotis con movilidad normal de la cuerda vocal
- pT2: Sin fijación de las cuerdas vocales:
 - Invade la mucosa de más de una sublocalización de la supraglotis
 - Invade la glotis
 - Invade una región fuera de la supraglotis (por ejemplo: mucosa de la base de la lengua, valécula, pared medial de seno piriforme, otras estructuras)
- pT3: Limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales y/o que invade algunas de las siguientes estructuras: área postcricoidea, espacio paraglótico, espacio preepiglótico y/o erosión mínima de cartílago tiroideos (pericondrio interno).
- pT4a: Invade cartílago tiroideos o invade más allá de la laringe: tráquea, partes blandas del cuello, musculatura extrínseca de la lengua, músculos prelaríngeos, tiroideos, esófago, otros (especificar)
- pT4b: Invade espacio prevertebral, afecta arteria carótida o invade estructuras mediastínicas

b) Glotis

- pTis: Carcinoma in situ
- pT1: pT1a: Tumor limitado a una cuerda vocal (puede afectar a la comisura anterior o posterior) con movilidad normal
- pT1b: Tumor limitado a ambas cuerdas vocales (puede afectar a la comisura anterior o posterior) con movilidad normal
- pT2: Se extiende a la supraglotis, y/o se extiende a la subglotis y/o altera la movilidad de las cuerdas vocales, sin paralizarlas
- pT3: Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal y/o invade el espacio paraglótico y/o con erosión mínima del cartílago tiroideos (pericondrio interno)
- pT4a: Invade cartílago tiroideos o invade más allá de la laringe: tráquea, partes blandas del cuello, musculatura extrínseca de la lengua, músculos prelaríngeos, tiroideos, esófago, otros (especificar)
- pT4b: Invade espacio prevertebral, afecta arteria carótida o invade estructuras mediastínicas

c) Subglotis

- pTis: Carcinoma in situ
- pT1: Tumor limitado a subglotis
- pT2: Tumor que se extiende a la(s) cuerda(s) vocal(es) con movilidad normal o disminuída
- pT3: Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal
- pT4a: Invade cartílago tiroideos o invade más allá de la laringe: tráquea, partes blandas del cuello, musculatura extrínseca de la lengua, músculos prelaríngeos, tiroideos, esófago, otros (especificar)
- pT4b: Invade espacio prevertebral, afecta arteria carótida o invade estructuras mediastínicas

IV. VACIAMIENTOS GANGLIONARES LATERO-CERVICALES

(válido para el carcinoma de laringe, de cavidad oral y labio, faringe y de fosas nasales y senos paranasales)

1. Tipo de disección ganglionar (especificar lateralidad)

- Radical
- Funcional
- Supraomohioideo (niveles I-III)
- Posterolateral (niveles II-V, ganglios retroauriculares y occipitales)
- Lateral (niveles II, III y IV)
- Anterior (nivel VI)

2. Estudio de los ganglios en cada nivel (marcados por el cirujano)

- Nivel I:
 - Número de ganglios aislados
 - Número de ganglios positivos
 - Tamaño de la metástasis mayor
 - Presencia o ausencia de ruptura capsular ganglionar/extensión extraganglionar
- Nivel II:
 - Número de ganglios aislados
 - Número de ganglios positivos
 - Tamaño de la metástasis mayor
 - Presencia o ausencia de ruptura capsular ganglionar/extensión extraganglionar
- Nivel III:
 - Número de ganglios aislados
 - Número de ganglios positivos
 - Tamaño de la metástasis mayor
 - Presencia o ausencia de ruptura capsular ganglionar/extensión extraganglionar
- Nivel IV:
 - Número de ganglios aislados
 - Número de ganglios positivos
 - Tamaño de la metástasis mayor
 - Presencia o ausencia de ruptura capsular ganglionar/extensión extraganglionar
- Nivel V:
 - Número de ganglios aislados
 - Número de ganglios positivos
 - Tamaño de la metástasis mayor
 - Presencia o ausencia de ruptura capsular ganglionar/extensión extraganglionar
- Nivel VI:
 - Número de ganglios aislados
 - Número de ganglios positivos
 - Tamaño de la metástasis mayor
 - Presencia o ausencia de ruptura capsular ganglionar/extensión extraganglionar

3. Estadio patológico (pN)

- pNX: no se puede determinar
- pN0: Sin metástasis
- pN1: Metástasis en un único ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menor.
- pN2a: Metástasis en un único ganglio linfático ipsilateral, mayor de 3 cm pero menor de 6cm.
- pN2b: Metástasis en varios ganglios linfáticos ipsilaterales, no mayores de 6cm.
- pN2c: Metástasis en ganglios linfáticos contralaterales, no mayores de 6cm
- pN3: Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6cm.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. WHO histological classification of tumours of the hypopharynx, larynx and trachea. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon, France: IARC Press; 2005.
2. Mills SE, Stelow EB, Hunt JL. Tumors of the Upper Aerodigestive Tract and Ear. AFIP Atlas of Tumor Pathology. Series 4. 2012.
3. Patel S, Shah JP. Larynx. In: Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CA, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2009:57-68.
4. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol* 2005;29(2):167-78.
5. Gillison ML, Lowy DR. A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. *Lancet* 2004; 363:1488-1489.
6. Lewis JS, Khan RA, Masand RP, et al Recognition of nonkeratinizing morphology in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective cohort and interobserver variability study. *Histopathology* 2012; 60:427-436.
7. El-Naggar AK, Westra WH. P16 expression as a surrogate marker for HPV-related oropharyngeal carcinoma: a guide for interpretative relevance and consistency. *Head Neck* 2012; 34:459-461.