Carcinoma tipo linfopitelioma primario pulmonar: presentación de un caso

M. Luque Cabal, P. Jiménez Fonseca, Y. Fernández Pérez, J. M. Buesa Pérez

Resumen

Propósito: El carcinoma tipo linfopitelioma pulmonar constituye un diagnóstico infrecuente en nuestro ámbito. Presentamos un caso en un varón de raza caucásica, con revisión de los datos publicados en la literatura.

Material y métodos: Se presenta el caso de un varón de 54 años diagnosticado de Carcinoma tipo linfopitelioma primario pulmonar estadio IIB, tratado con cirugía y radioterapia. Tras recaída, se muestra la evolución clínica con varias líneas de quimioterapia.

Conclusiones: El carcinoma tipo linfopitelioma pulmonar presenta una destacable quimio-radio-sensibilidad, desconociéndose en el momento actual el esquema terapéutico más eficaz.

Palabras clave: Linfopitelioma pulmonar. Caucásico. Quimioterapia.

Oncología, 2006; 29 (8):345-348

Summary

Purpose: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung is a rare diagnosis in our country. We report a case in a Caucasian patient, and make a bibliographic review of the entity.

Material and methods: A 54 year old male patient was diagnosed of having a lung lymphoepithelioma-like stage IIB carcinoma, who was treated by surgery and radiotherapy. We describe the clinical evolution employing different chemotherapy combinations after tumor relapsing.

Conclusion: Lung lymphoepithelioma-like carcinoma seems highly responsive to chemo-radiotherapy, but the treatment of choice has not been determined.

Key words: Lymphoepithelioma-like carcinoma. Lung. Caucasian. Chemotherapy.

Introducción

El carcinoma tipo linfoepitelioma de pulmón fue descrito por primera vez en 1987 por Begin et al, en un paciente asiático que debutó con múltiples nódulos pulmonares¹. Recibió esta denominación por su similitud histológica con el linfoepitelioma de cavum, y hasta el momento actual ha sido descrito también en otras localizaciones, como son cavidad oral, glándulas salivares, timo, estómago, piel, cérvix, vagina y vejiga². Constituye un diagnóstico raro, del que se han publicado poco más de 100 casos en la literatura. En su mayoría corresponden a personas de raza asiática², con una edad media al diagnóstico entre los 47 y 58 años²⁻⁶, según las series. Presentamos un caso en un paciente de raza caucásica, que constituye uno de los pocos casos descritos en nuestro país^{7,8}.

Caso clínico

Se trata de un paciente de 54 años, con historia de tabaquismo abandonado 12 años antes (20 paquetes-año) y espondilitis anquilopoyética, que ingresó en nuestro hospital en Marzo de 2002 por cuadro sugestivo de infección respiratoria y hemoptisis. En la exploración física, incluyendo exploración del área farino-laríngea, analítica general y espirometría al ingreso no se encontraron hallazgos de interés. En la radiografía de tórax se observó una masa en el segmento posterior del lóbulo superior derecho (Figura 1), que en la Tomografía Computerizada (TC)

Figura 1. Radiografía pósterio-anterior de tórax de marzo de 2002, en la que se ve una masa pulmonar situada en el lóbulo superior derecho.

medía 4,4 x 3,8 cm y parecía afectar la pleura. A nivel abdominal el estudio fue normal y las citologías de esputo resultaron negativas. Se practicó una broncoscopia, en la que la lesión apareció en la localización descrita, bien delimitada y de color rojo-brillante. Ante el fácil sangrado de la tumoración, no se practicó punción. El 11/04/02 se realizó una disección extrapleural y lobectomía superior derecha, con resección de adenopatías hilio-mediastínicas. La pieza quirúrgica fue informada como tumor macroscópico de 5x4x4 cm, que histológicamente correspondía a un carcinoma de célula grande poco diferenciado variante linfoepitelioma-like (Figura 2). La pleura parietal estaba infiltrada, y las adenopatías resecadas fueron negativas para invasión tumoral, por lo que se estadió como T3N0M0 (IIb).

Figura 2. (x 100) Células tumorales con marcada atipia nuclear, y varios nucleolos, rodeadas de un infiltrado linfocitario.

Entre julio y septiembre de 2002 recibió radioterapia (RT) complementaria a nivel de mediastino y ápex pulmonar derecho (46 Gy, con sobreimpresión de 20 Gy en área de contacto de la masa con la pleura). De noviembre/2002 a mayo/2003, consultó en varias ocasiones por clínica de pirosis y dispepsia. Fue diagnosticado de reflujo gastroesofágico, hernia de hiato y gastritis antral por *Helicobacter pylori*, por lo que realizó tratamiento antibiótico erradicador. En Junio de 2003, debido a la persistencia de la clínica, acompañada de dolor abdominal y adelgazamiento de 10 kg en esos 6 meses, se realizó Ecografía abdominal y TC, donde se observó distensión gástrica y dilatación del bulbo duodenal secundarios a una masa retroperitoneal en área celiaca, de 7 x 10 cm y adenopatías re-

troperitoneales periaórticas de 1.5 cm. La recidiva se confirmó por punción-aspiración con aguja fina de la masa retroperitoneal. Entre julio y septiembre de 2003 recibió quimioterapia (QT) con Taxotere 40 mg/m² días 1, 8, y Gemcitabina 1250 mg/m² días 1, 8 cada 21 días, x 3 ciclos, dentro de ensayo clínico abierto entonces en nuestro equipo para carcinoma de pulmón no microcítico, con mejoría clínica, ganancia ponderal y respuesta parcial (RP) del 75% de la masa por TC (9/03). Como toxicidad, diarrea grado 2 tras el primer ciclo. Tras 2 ciclos más, en la TC de noviembre/2003 se objetivó enfermedad sin cambios (NC), por lo que se detuvo el tratamiento, manteniendo controles periódicos.

En enero/2004, ante empeoramiento clínico, se solicitó TC en el que apareció una progresión (PE) a nivel de la masa retroperitoneal. Se inició 2ª línea con esquema utilizado en linfoma de cavum, Cisplatino 50 mg/m² y Capecitabina, en vez de 5-Fluoruracilo, ante rechazo del paciente a ingresar para los tratamientos, a dosis de 2000 mg/m² x 14 días. Tras 4 ciclos, con toxicidad en forma de náuseas grado 2-3, presentó RP en TC, administrándose 3 ciclos más. En TC de junio/04 se vio de nuevo PE, por lo que se comenzó 3ª línea con 4-epirrubicina 40 mg/m² días 1,8 cada 21 días, de la que se administraron 4 ciclos. Durante este periodo presentó aumento del dolor abdominal y PE en la TC, con aparición de adenopatías que comprimían la vena renal izquierda. Se inició entonces 4ª línea con Etopósido 50 mg x 20 días vía oral y se administraron 3 sesiones de radioterapia paliativa de 6 Gy a nivel retroperitoneal, a pesar de lo cual no presentó mejoría clínica.

En noviembre de 2004 ingresó ante anemia, con Hb de 4,9 g/dl, en relación con hemorragia digestiva alta. Se transfundieron 4 concentrados de hemáties y se inició 5ª línea con Vinorelbina 25 mg/m²/sem. Hasta Diciembre de 2004 recibió 3 ciclos, periodo durante el cual se mantuvo clínica y hematológicamente estable, no precisando nuevas transfusiones.

En diciembre de 2004 presentó nuevo empeoramiento en la sintomatología (dolor abdominal intenso, síndrome constitucional) y anemización, por lo que fue hospitalizado, objetivándose en este ingreso varios episodios de hematoquecia. Se decide, ante el mal estado general con K 30%, no realizar estudios invasivos y tratamiento sintomático, siendo éxitus en febrero de 2005.

Discusión

El carcinoma tipo linfoma de pulmón (CLEP), análogo histológicamente a los descritos en otras localizaciones, se incluye actualmente en el grupo del carcinoma indiferenciado de célula grande pulmonar⁹. En nuestro caso, aunque al diagnóstico únicamente se realizó exploración sencilla del área ORL, debemos destacar que no se observaron en ningún momento signos clínicos ni radiológicos de tumor en nasofaringe.

A diferencia de otros subtipos, no se ha encontrado asociación con el hábito tabáquico^{2,3} ni predilección por uno u otro sexo³.

En su mayoría corresponden a pacientes de raza asiática, en los que se ha observado una fuerte asociación con la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), demostrada por hibridación in situ con RNA viral en el tejido tumoral¹⁰ o por detección de DNA viral en suero por PCR¹¹, como ocurre en el linfoma de cavum. Esta relación, en cambio, no se ha observado en los casos publicados en pacientes caucásicos¹². En nuestro paciente no fue determinado este aspecto.

En lo referente a la anatomía patológica, se trata de un carcinoma pobremente diferenciado, con apariencia sincitial de las células neoplásicas, que crecen en grupos, anastomosándose, o bien de forma difusa o "en sábana". Los núcleos contienen una cromatina granular fina y un nucleolo prominente. Existe un moderado a intenso infiltrado de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, en ocasiones formando folículos linfoides, que también se observa en las lesiones a distancia. Se ha descrito, en algunos casos, depósito intratumoral de amiloide, también observado en el linfoma de cavum^{3,13}.

El diagnóstico diferencial se plantea principalmente con metástasis de un linfoma de otro origen, linfoma No-Hodgkin y otros subtipos de carcinoma pulmonar¹³.

Parece haber una tendencia al diagnóstico en estadios tempranos de la enfermedad, de manera que en una serie de 32 pacientes recogidos en Guangzhou, China, el 44% presentaban un estadio I, estadio II 17%, estadio IIIa el 24%, IIIb el 6% y IV el 9%¹⁴. Las localizaciones metastásicas más frecuentes son los ganglios linfáticos, hueso, hígado y pulmón contralateral¹⁴, de forma similar al linfoma de cavum.

En el estudio citado anteriormente, se comparó la supervivencia de la serie de 32 pacientes con CLEP frente a 84 casos de carcinoma pulmonar no-CLEP, observándose una diferencia significativa a favor de los primeros, aunque hay que tener en cuenta que es un estudio retrospectivo.

Existen aún pocos datos acerca de cual es el tratamiento más adecuado en este tipo de tumores. Los resultados y el pronóstico de los pacientes con resección quirúrgica $\pm$ radioterapia parecen favorables, especialmente en estadio I. En la serie de Han y cols. se objetivó una supervivencia a 2 y 5 años, del 79.9% y 53.5% respectivamente^{3, 6, 13, 14}.

En los casos de enfermedad más avanzada o recidivas, se han usado combinaciones de quimioterapia $\pm$ radioterapia. El esquema más utilizado en los casos publicados es Cisplatino 100 mg/m² día 1 + 5-FU 1g/m² días 2,3 y 4. En una serie con 7 pacientes evaluables, aparece una tasa de RP del 71.4%, con PE en el 28.6% restante y ninguna RC². Obviamente, se precisan más estudios en este sentido. Otros tratamientos administrados en los casos publicados, observándose respuesta en mayor o menor grado, son Carboplatino/Paclitaxel, Carboplatino/VP16, Carboplatino/5-FU^{7, 15-18}.

En resumen, conocemos poco del tratamiento de elección en estos tumores, siendo la cirugía el de elección si ésta es posible. Cuando se trata de un estadio inoperable, existe aparentemente una importante quimio-radiosensibilidad, aunque no conocemos todavía el esquema más idóneo.

Bibliografía

1. Begin LR, Eskandari J, Joncas J, Panasci L. Epstein-Barr virus related Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *J Surg Oncol* 1987; 36:280-3
2. Chan ATC, Teo PML, Lam KC, Chan WY, Chow JHS, Yim APC. Multimodality treatment of primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Cancer* 1998; 83:925-9
3. Chan JKC, Hui PK, Tsang WYW, Law CK, Ma CC, Yip TTC, et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Cancer* 1995; 76:413-22.
4. Chen F, Yan J, Lai W, Jin Y, Su I. Epstein-Barr virus-associated non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 1998; 82:2334-42.
5. Ho JC, Lam WK, Wong MP, Wong MK, Ooi GC, Ip MS, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: experience with ten cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:890-5.
6. Han AJ, Xiang M, Gu YY, Lin SX, Xiong M. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung with a better prognosis. A clinicopathologic study of 32 cases. *Am J Clin Pathol* 2001; 115:841-50.
7. Barroso A, Nogueira R, Lencastre H, Seada J, Parente B. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2000; 28(1):69-74.
8. Hernández A, De Miguel J, Llorente D, Pedraza F, Serrano JL, Álvarez E. Large Cell Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Arch Bronconeumol* 2004;40(8): 381-3.
9. Travis WD, Colby TD, Cornin B. Histologic typing of lung and pleural-tumours – The World Health Organization (WHO). Classification of lung cancer 1999.
10. Chen F, Yan J, Lai W, Jin Y, Su I. Epstein-Barr virus-associated nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 2334-42.
11. Ngan R, Yip T, Cheng W, Chan J, Cho W, Ma V, et al. Circulating Epstein-Barr virus DNA in serum of patients with lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Clin Can Res* 2002; 8:986-94
12. Castro CY, Ostrowski ML, Barrios R, Green LK, Popper HH, Powel PT, Ro JY. Relationship between Epstein-Barr virus and lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 6 cases and review of the literature. *Hum Pathol* 2001; 32(8):863-72.
13. Irie H, Jaklitsch M, Schoffer K, Weinstein M, Salgie R. Unusual problems in breast cancer and a rare lung cancer case. *JCO* 2003; 21:2220-22.
14. Han A, Xiong M, Gu Y, Lin S, Xiang M. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung with a better prognosis. *Am J Clin Pathol* 2001; 115:841-50.
15. Abe T, Tanabe Y, Watarabe S, Fujita N, Matsumoto N, Moriyama H, et al. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004; 31(8): 1215-7.
16. Ho JC, Lam WK, Ooi GC, Lam B, Tsang KW. Chemoradiotherapy for advanced lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Respir Med* 2000; 94(19):943-7.
17. Ho JC, Lam WK, Wong MP, Wong MK, Ooi GC, Ip MS et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: experience with ten cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(7): 890-5.
18. Frank MW, Shields TW, Joob AW, Kies MS, Sturgis CD, Yeldandi A, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:1162-64.

Correspondencia:
Dra. M. Luque Cabal
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias
C/ Julian Clavería, s/n
E-33006 Oviedo (Asturias)
malucab@hotmail.com