

## CARCINOMA TIPO-LINFOEPITELIOMA PULMONAR CON EXPRESIÓN DE VIRUS DE EPSTEIN-BARR Y PD-L1

ALEJANDRO AVILÉS-SALAS<sup>1,3</sup>, ALINA VÉLEZ-VALLE<sup>1</sup>,  
ADRIANA BRYON-GALLEGO<sup>1</sup>, OSCAR ARRIETA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Patología, <sup>2</sup>Departamento de Oncología Torácica, Instituto Nacional de Cancerología,  
<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México

**Dirección postal:** Alejandro Avilés-Salas, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Av. San Fernando 22, Sección XVI, Tlalpan, 14080 Ciudad de México, México

**E-mail:** alejandroaviles2001@yahoo.com

**Recibido:** 19-X-2022

**Aceptado:** 30-XI-2022

### Resumen

El carcinoma tipo-linfoepitelioma pulmonar es una variante rara de carcinoma de células no pequeñas de pulmón, representa aproximadamente 0.7% de todos los casos. Está usualmente asociado con la infección por el virus de Epstein-Barr y es más prevalente en el Sureste de Asia; sin embargo, es extremadamente raro en América Latina. Informamos el caso de un hombre de 65 años de edad con un carcinoma tipo-linfoepitelioma pulmonar, que se presentó con tos, disnea y pérdida de peso. La TAC de tórax mostró nódulo mal definido localizado en el pulmón derecho. Se realizó biopsia transtorácica de la lesión, y el estudio microscópico reveló células grandes poligonales dispuestas en mantos, infiltrados por abundantes linfocitos y células plasmáticas, alrededor del intersticio. Las células neoplásicas fueron positivas para citoqueratina 5/6 y p63, y negativas para Napsina A y el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1). La expresión de PD-L1 fue positivo (aproximadamente 100%) por inmunohistoquímica; así como el núcleo de las células neoplásicas mediante hibridación in situ para el RNA codificado por el virus de Epstein-Barr (EBER-ISH). El paciente recibió seis ciclos de un esquema combinado de quimioterapia basado en platino (gencitabina/cisplatino) más durvalumab. Presentó progresión de la enfermedad y finalmente murió 9 meses después del diagnóstico.

**Palabras clave:** carcinoma tipo-linfoepitelioma pulmonar, carcinoma de células no pequeñas de pulmón, vi-

rus de Epstein-Barr, inmunohistoquímica, hibridación in situ para el RNA codificado por el virus de Epstein-Barr

### Abstract

*Pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma with expression of Epstein-Barr virus and PD-L1*

Pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma is a rare type of non-small cell lung cancer, it accounts for approximately 0.7% of all cases. It is usually associated with Epstein-Barr virus infection and is more prevalent in Southeast Asia; however, it is extremely rare in Latin America. We present a 65-year-old man with a primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma, who presented with cough, dyspnoea and weight loss. Computer tomographic scan of the thorax showed a nodule localized in the right lung. A transthoracic biopsy of the lung lesion was made and the microscopic observation revealed large polygonal cells that proliferated in a nest pattern with infiltration by lymphocytes and plasma cells around the interstitium. The tumour cells were positive for cytokeratin 5/6 and p63, and negative for Napsin A and thyroid transcription factor 1 (TTF-1). PD-L1 expression was positive (approximately 100%) in the immunohistochemical study, and the nuclei of the tumour cells were positive for EBV-encoded small RNA

in-situ hybridization (EBER-ISH). The patient underwent six cycles of platinum-based combination (gemtine/cisplatin) chemotherapy plus durvalumab. He presented progression of the disease and finally he died 9 months after diagnosis.

**Key words:** pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma, non-small cell lung cancer, Epstein-Barr virus, immunohistochemistry, Epstein Barr virus-encoded small RNA in-situ hybridization

El carcinoma tipo-linfoepitelioma pulmonar (CTLP) es un subtipo raro de cáncer de pulmón (CP) asociado con la infección del virus de Epstein-Barr (VEB), e histológicamente similar al carcinoma nasofaríngeo indiferenciado (CNI). Aun cuando el primer caso reportado fue en 1987 por Begin y col.<sup>1</sup>, el CTLP representa menos del 1% de todos los CP<sup>2</sup>; sin embargo, ha sido informado en diferentes sitios, incluyendo glándula mamaria<sup>3</sup>, tracto digestivo<sup>4</sup> y timo<sup>5</sup>. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes son asintomáticos y algunos de ellos son diagnosticados de forma incidental al momento de un examen físico de rutina. En aquellos pacientes con manifestaciones clínicas, la tos ha sido informada en la mayoría. El estudio tomográfico de tórax frecuentemente muestra nódulos periféricos de contornos lobulados, con atenuación homogénea, y en contacto directo con la pleura adyacente<sup>6</sup>.

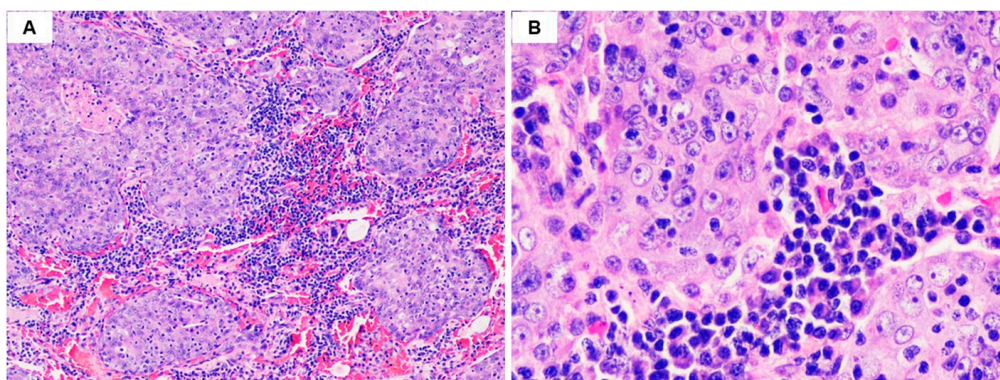
El CTLP es una neoplasia poco diferenciada, prevalente es pacientes jóvenes y no fumado-

res. Los estudios moleculares han revelado baja frecuencia de mutaciones en EGFR, ALK, BRAF y KRAS, lo que sugiere que podrían no tener un papel crítico en la carcinogénesis del CTLP<sup>7,8</sup>.

### Caso clínico

Hombre de 65 años, sin antecedentes heredo-familiares ni personales patológicos de relevancia. Inició su padecimiento en el 2020 con tos productiva que se intensificó y se agregó disnea de pequeños a medianos esfuerzos; así como pérdida de 10 kg de peso en un periodo de 4 meses. Acudió a un facultativo quien solicitó TAC de tórax que evidenció derrame pleural derecho masivo, multiloculado, con obstrucción del bronquio derecho y adenopatías mediastinales. Se realizó toracocentesis con toma de biopsia del pulmón derecho y pleura parietal. El estudio histopatológico informó un carcinoma adenoescamoso. Su evolución fue mala, motivo por el cual fue referido a nuestra institución. A su ingreso, en la exploración física se encontró caquético, con hipoventilación pulmonar derecha, saturación del 92% y disfunción del Neumokit, sin datos de compromiso sistémico o hemodinámico. Se realizó radiografía de tórax que mostró opacidad completa del hemitórax derecho, y se procedió a colocar catéter pleural con débito serohemático. En el estudio histopatológico del material de revisión, se observó parénquima pulmonar sustituido por neoplasia maligna poco diferenciada con patrón de crecimiento en mantos sólidos y sincicios, rodeados por abundantes linfocitos y células plasmáticas. Las células neoplásicas tenían núcleos grandes y ovoides, cromatina fina, nucleolo prominente y citoplasma amplio y mal definido (Fig. 1 A-B). Se realizó es-

**Figura 1** | Aspecto histopatológico de CTLP. Las células neoplásicas se disponen en mantos sólidos de aspecto sincicial, rodeados por abundantes células plasmáticas y linfocitos reactivos (A) (Hematoxilina-eosina, 100X). A mayor aumento, las células neoplásicas tienen atipia citológica con núcleos ovoides, cromatina vesiculosa, nucleolo prominente y citoplasma amplio mal definido (B) (Hematoxilina-eosina, 400X)



tudio de inmunohistoquímica que resultó positivo en las células para CKAE1/AE3, CK 5/6, p63, EBER ISH, y negativo para Napsina A, TTF-1 y CK 7 (Fig. 2 A-F), lo que descartó el diagnóstico de referencia de carcinoma adenoescamoso y estableció el diagnóstico de CTLP. El estudio molecular en el bloque de parafina fue positivo para PD-L1 (SP263) +++ en aproximadamente 100% de las células neoplásicas, y negativo para EGFR, K-RAS, ALK, ROS1. Con la finalidad de confirmar el origen pulmonar de la neoplasia se realizó exploración de la nasofaringe que resultó negativa.

En abril de 2021 se realizó PET-TC que reportó lesión pulmonar parahiliar heterogénea que comprometía el bronquio principal y condicionaba atelectasia; así como múltiples adenopatías cervicales, mediastinales y perigástricas. Se retiró catéter por resolución parcial del derrame y se inició tratamiento con quimioterapia con gemcitabina/cisplatino más durvalumab. Recibió 6 ciclos, sin embargo, el paciente refirió hipoacusia y se documentó lesión renal aguda AKIN I, por lo que se decidió cambiar cisplatino por carboplatino, posteriormente continuó con durvalumab de mantenimiento. En diciembre de 2021 se documentó progresión de la enfermedad y falleció en enero de 2022 por insuficiencia respiratoria.

## Discusión

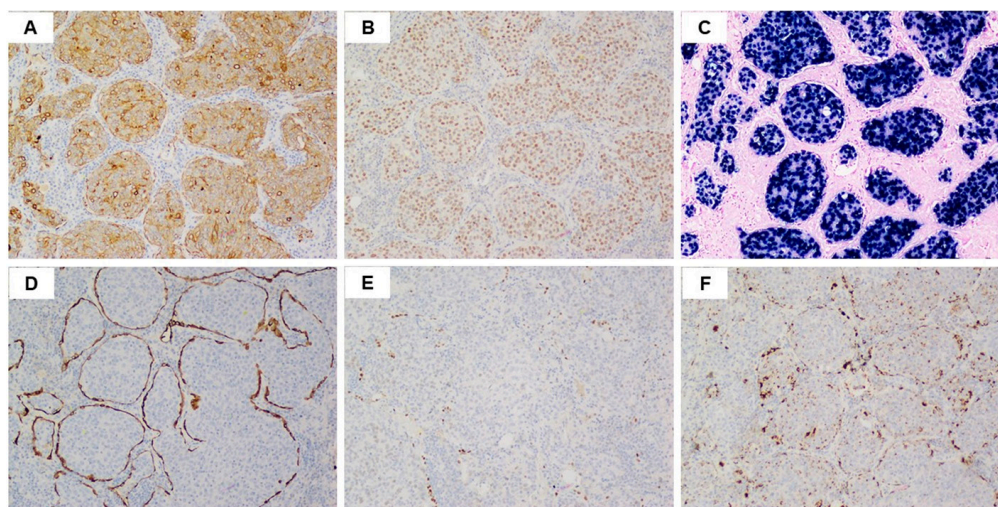
El CTLP es común en población asiática, sobre todo en mujeres jóvenes, pacientes no fumadores o con bajo índice tabáquico<sup>3</sup>; la edad promedio al diagnóstico es 55 años. Más de la mitad de los pacientes se presentan con síntomas clínicos, principalmente tos, expectoración, hemop-

tisis y dolor torácico. En los pacientes asintomáticos, en la gran mayoría se identifica de manera incidental un tumor pulmonar durante un examen de rutina. El tamaño de estas lesiones varía de 1 cm a 10 cm de diámetro (promedio 4.2 cm)<sup>9</sup>.

Diferentes estudios han descrito que la imagen característica del CTLP es principalmente un nódulo único de localización periférica, de contornos redondos o irregulares. La mayoría de estas lesiones se han reportado en los lóbulos inferiores, adyacentes a la pleura mediastinal con un SUVmax entre 5.4 y 11.6<sup>10, 11</sup>.

En el estudio microscópico, las células neoplásicas se disponen en nidos o grupos irregulares, tienen núcleos redondos a ovales, cromatina vesicular, nucleolo prominente y citoplasma moderado. En el estroma se observan abundantes células plasmáticas y linfocitos de aspecto maduro. En términos de inmunohistoquímica, las células neoplásicas del CTLP son positivas para p63, p40, EMA, CK AE1/AE3 y CK 5/6 y negativas para marcadores de diferenciación glandular como CK 7, CK 20, Napsina A y TTF-1, lo que indica una diferenciación similar al carcinoma epidermoide<sup>9, 11, 12</sup>. Kobayashi y col.<sup>13</sup> informaron que los linfocitos asociados al tumor son predominantemente linfocitos T citotóxicos (CD 8+ / TIA-1+). Muchos estudios han señalado que la patogénesis de este tumor está relacionado a la infección por VEB, aproximadamente 75% de los pacientes con CTLP son positivos para VEB; sin

**Figura 2** | Estudio de inmunohistoquímica e hibridación *in situ*. Las células neoplásicas son positivas para CK 5/6 (A), p63 (B), EBER ISH (C) y negativas para CK 7 (D), TTF-1 (E) y Napsina A (F) (A-E Inmunohistoquímica, F Hibridación *in situ*, 400X)



embargo, los mecanismos específicos de carcinogénesis no son claros<sup>14</sup>.

Liang y col. han señalado que en pacientes sin metástasis ganglionares la resección completa del tumor les permite alcanzar mejores tasas de supervivencia. Para pacientes con enfermedad localmente avanzada, el manejo está basado en quimioterapia concurrentemente con radioterapia<sup>15</sup>. Al momento, esquemas de quimioterapia basados en platino constituyen la primera línea de tratamiento del CTLP<sup>10</sup>. La terapia dirigida utilizando inhibidores de cinasa de tirosina de EGFR es considerada una alternativa de tratamiento para pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas, no así para pacientes con CTLP. Sin embargo, se ha documentado que estos pacientes pueden obtener un beneficio de la inmunoterapia usando anticuerpos monoclonales anti-PD-1, anti-PD-L1 y anti-CTLA-4, como nivolumab o pembrolizumab<sup>9, 14, 15</sup>.

Wu y col. evaluaron la expresión de PD-L1 en 59 pacientes con CTLP tratados quirúrgicamente, 29 de los cuales también recibieron quimioterapia y/o radioterapia después de la cirugía. El porcentaje de positividad para PD-L1 fue 96%, 91%, 83% y 61% para los puntajes de proporción tumoral > igual 1%, 5%, 10% y 50%, respectivamente. Un punto para considerar es que PD-L1 puede perder su antigenicidad con el tiempo, esto puede ser subestimado en la práctica clínica, cuando se utilizan bloques de tejido embebidos en parafina almacenados por mucho tiempo en el estudio de inmunohistoquímica. Por otro lado, se ha propuesto que podría exis-

tir una relación entre la expresión de PD-L1 y el pronóstico; sin embargo, hoy en día es un punto de controversia<sup>9</sup>. El estudio molecular del CTLP ha informado mutaciones somáticas que involucran 50 genes; de los cuales P53 es el más común, seguido por mutaciones en GSKN2A, CYLD, MDM2, MYC, NFKBIA y TNFAIP3<sup>9</sup>. En este sentido comparte un perfil molecular más cercano al carcinoma epidermoide.

El diagnóstico diferencial incluye linfomas no Hodgkin y otros tipos de CP. Es importante descartar CNI antes de establecer el diagnóstico de CTLP; no obstante, la confirmación diagnóstica depende del estudio histopatológico e inmunohistoquímico.

El pronóstico de pacientes con CTLP es frecuentemente mejor que el de pacientes con otros tipos de CP; la supervivencia global a 5 años de pacientes en etapas I/II puede alcanzar casi el 100%. Liang y col. informaron una supervivencia media de aproximadamente 32 meses y una supervivencia global a 2 años y 5 años del 88% y 62%, respectivamente<sup>15</sup>.

En conclusión, el CTLP fuera de la población asiática es un subtipo raro de CP con características morfológicas similares al CNI. La estrecha asociación con el VEB y la alta expresión de PD-L1 en las células neoplásicas, ofrece una alternativa de manejo terapéutico con inhibidores de PD-1/PD-L1; sin embargo, es necesario analizar un mayor número de pacientes en nuestra población.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Bégin LR, Eskandari J, Joncas J, Panasci L. Epstein-Barr virus related lymphoepithelioma-like carcinoma of lung. *J Surg Oncol* 1987; 36: 280-3.
2. Chen B, Chen X, Zhou P, et al. Primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma: a rare type of lung cancer with a favorable outcome in comparison to squamous carcinoma. *Respir Res* 2019; 20: 262.
3. Koufopoulos N, Syrios J, Papanikolaou A, et al. Lymphoepithelioma-like breast carcinoma. *Pol J Pathol* 2018; 69: 98-104.
4. Wang ZH, Zhao JJ, Yuan Z. Lymphoepithelioma-like gastric carcinoma: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3056-61.
5. Qin Y, Gao G, Xie X, et al. Clinical Features and Prognosis of Pulmonary Lymphoepithelioma-like Carcinoma: Summary of Eighty-five Cases. *Clin Lung Cancer* 2019; 20: e329-37.
6. Zhou L, Liu XY, He Y, Li LT, Zhang SJ. Pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma: A case report with emphasis on computed tomography findings. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e24453.
7. Hong S, Liu D, Luo S, et al. The genomic landscape

- of Epstein-Barr virus-associated pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma. *Nat Commun* 2019; 10: 3108.
8. Hu Y, Ren S, Liu Y, Han W, Liu W. Pulmonary Lymphoepithelioma-Like Carcinoma: A Mini-Review. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 3921-9.
  9. Wu Q, Wang W, Zhou P, et al. Primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma is characterized by high PD-L1 expression, but low tumor mutation burden. *Pathol Res Pract* 2020; 216: 153043.
  10. Ma H, Wu Y, Lin Y, Cai Q, Ma G, Liang Y. Computed tomography characteristics of primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma in 41 patients. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1343-6.
  11. Lin L, Lin T, Zeng B. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: An unusual cancer and clinical outcomes of 14 patients. *Oncol Lett* 2017; 14: 3110-6.
  12. Wang L, Lin Y, Cai Q, et al. Detection of rearrangement of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR) in primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma. *J Thorac Dis* 2015; 7: 1556-62.
  13. Kobayashi M, Ito M, Sano K, Honda T, Nakayama J. Pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma: predominant infiltration of tumor-associated cytotoxic T lymphocytes might represent the enhanced tumor immunity. *Intern Med* 2004; 43: 323-6.
  14. Li L, Ma BBY, Chan ATC, Chan FKL, Murray P, Tao Q. Epstein-Barr Virus-Induced Epigenetic Pathogenesis of Viral-Associated Lymphoepithelioma-Like Carcinomas and Natural Killer/T-Cell Lymphomas. *Pathogens* 2018; 7: 63.
  15. Liang Y, Wang L, Zhu Y, et al. Primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma: fifty-two patients with long-term follow-up. *Cancer* 2012; 118: 4748-58.