

Linfoepitelioma-like gástrico: un caso singular que desafía las fronteras del diagnóstico y tratamiento

Gastric Lymphoepithelioma-like Carcinoma: A Singular Case Challenging the Boundaries of Diagnosis and Treatment

Javier Orlando Pacheco-Gaona,¹  José Emmanuel Mendoza-Orozco,^{2*}  Carlos Alfonso Madariaga-Carocci.² 

ACCESO ABIERTO

Citación:

Pacheco-Gaona JO, Mendoza-Orozco JE, Madariaga-Carocci CA. Linfoepitelioma-like gástrico: un caso singular que desafía las fronteras del diagnóstico y tratamiento. Revista colomb. Gastroenterol. 2025;40(2):241-246.
<https://doi.org/10.22516/25007440.1252>

¹ Médico hematooncólogo, Instituto Nacional de Cancerología; profesor adscrito al programa de medicina interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud; coordinador del programa de cancerología, Hospital de San José. Bogotá, Colombia.

² Médico internista, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: José Emmanuel Mendoza-Orozco. jemmanuel.mo@gmail.com

Fecha recibido: 08/07/2024
Fecha aceptado: 12/04/2025



Resumen

Antecedentes: el linfoepitelioma-like es una presentación rara de cáncer gástrico, con una incidencia menor del 4%. Se ha asociado al virus de Epstein-Barr en un 80% de los casos; en el resto, se ha documentado la inestabilidad de microsatélites, con ausencia de la enzima de reparación de desajuste del gen *hMLH-1* en un 39% de los casos. El tratamiento quimioterapéutico no está estandarizado a nivel mundial, y el manejo quirúrgico se considera de primera línea. **Caso clínico:** se presenta el caso de un paciente de 41 años de edad quien consultó por episodios de hemorragias de vías digestivas altas, asociado a un síndrome constitucional manifestado por la pérdida de 5 kg en un mes. Se realizó una esofagogastroduodenoscopia que evidenció un adenocarcinoma gástrico Borrmann III. El paciente fue sometido a una gastrectomía total, cuyo reporte histológico indicó un carcinoma gástrico infiltrante subtipo carcinoma con estroma linfoide, también conocido como carcinoma de tipo linfoepitelioma-like. La principal diferencia fue la reducción en la invasión ganglionar, y se encontraron comprometidos 2 de 25 ganglios. En la inmunohistoquímica se documentó positividad para CKAE1/AE3 y CAM5. Finalmente, se concluyó que el tumor era verdaderamente un carcinoma de tipo linfoepitelioma-like y, mediante la técnica EBER-ISH, se confirmó la positividad para el virus de Epstein-Barr. **Conclusión:** el linfoepitelioma-like gástrico es una entidad rara, con características clínicas y patológicas distintivas. La asociación con el virus de Epstein-Barr en un porcentaje significativo de casos resalta la necesidad de un enfoque diagnóstico y terapéutico integral. Este caso subraya la importancia del manejo quirúrgico y la caracterización inmunohistoquímica para un tratamiento adecuado.

Palabras clave

Infecciones por el virus de Epstein-Barr, cáncer gástrico, virus de Epstein-Barr, inestabilidad de microsatélites, inmunohistoquímica.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma similar al linfoepitelioma gástrico (LELC) es un subtipo poco frecuente de cáncer gástrico que se caracteriza por células de carcinoma indiferenciadas entremezcladas con un infiltrado linfoplasmocítico prominente en el estroma. Este tipo de cáncer está fuertemente asociado con la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), aunque hay casos en los que no se detecta el VEB⁽¹⁾.

El LELC representa aproximadamente entre el 1% y el 4% de todos los cánceres gástricos. Se observa con mayor

frecuencia en los hombres y se presenta con frecuencia en las regiones superiores del estómago⁽²⁾. Clínicamente, tiende a presentar una menor diseminación linfática y una mejor tasa de supervivencia general en comparación con otras formas de carcinoma gástrico, posiblemente debido a que el estroma linfoide denso actúa como una barrera antimetastásica⁽¹⁾.

Por lo general, el diagnóstico se realiza mediante una biopsia endoscópica y se confirma mediante un examen histológico, que revela el estroma linfoide característico y las células del carcinoma indiferenciado⁽¹⁾. Los enfoques de tra-

Abstract

Background: Lymphoepithelioma-like carcinoma is a rare presentation of gastric cancer, with an incidence of less than 4%. It has been associated with Epstein-Barr virus (EBV) in approximately 80% of cases. In the remaining cases, microsatellite instability has been documented, with loss of mismatch repair enzyme expression of the *hMLH-1* gene in 39% of cases. Chemotherapy is not standardized globally, and surgical management is considered first-line treatment. **Case Report:** We report the case of a 41-year-old male who presented with episodes of upper gastrointestinal bleeding, associated with a constitutional syndrome characterized by a 5-kg weight loss over the course of one month. An esophagogastroduodenoscopy revealed a Borrmann type III gastric adenocarcinoma. The patient underwent total gastrectomy, and the histological analysis revealed an infiltrating gastric carcinoma of the lymphoid stroma subtype, also known as lymphoepithelioma-like carcinoma. A notable finding was the reduced lymph node involvement, with only 2 of 25 lymph nodes affected. Immunohistochemistry was positive for CKAE1/AE3 and CAM5. The tumor was ultimately concluded to be a true lymphoepithelioma-like carcinoma, and Epstein-Barr virus positivity was confirmed using the EBER-ISH technique. **Conclusion:** Gastric lymphoepithelioma-like carcinoma is a rare entity with distinctive clinical and pathological features. Its strong association with Epstein-Barr virus highlights the need for a comprehensive diagnostic and therapeutic approach. This case underscores the importance of surgical management and immunohistochemical characterization to guide appropriate treatment.

Keywords

Epstein-Barr virus infections, gastric cancer, Epstein-Barr virus, microsatellite instability, immunohistochemistry.

tamiento varían debido a la rareza de la enfermedad, pero se ha descrito un tratamiento exitoso con resección quirúrgica y regímenes de quimioterapia, como el tegafur, el gimeracilo y el oteracilo más oxaliplatino⁽²⁾. A pesar de su aspecto histológico agresivo, el pronóstico de los pacientes con LELC gástrico es generalmente favorable, y muchos casos muestran buenos resultados después del tratamiento^(3,4).

Se presenta un caso clínico en el que se diagnosticó un carcinoma gástrico linfoepitelio-*like* (LELC). Este diagnóstico surgió tras una discrepancia en los resultados de la biopsia y la edad del paciente, ya que esta última se encontraba fuera del rango esperado para este tipo de tumores. Además, se identificó un compromiso nodal múltiple, lo que llevó a explorar otras posibilidades terapéuticas posteriores al procedimiento quirúrgico. Se decidió iniciar un inhibidor de pirimidinas (capecitabina) como agente quimioterapéutico en el contexto de terapia adyuvante

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente masculino de 41 años con un cuadro clínico de hemorragia digestiva alta en diciembre de 2019, acompañado de una pérdida de peso de 5 kg en un mes, sin otros síntomas asociados. El paciente fue sometido a una endoscopia de vías digestivas altas (EVDA), en la que se identificó una lesión gástrica descrita como adenocarcinoma gástrico fúndico Borrmann III. El estudio patológico inicial reveló un adenocarcinoma infiltrante moderadamente diferenciado de tipo ulcerado. Se realizaron estudios de extensión por tomografía compu-

tarizada (TAC) de tórax y abdomen, que no evidenciaron lesiones metastásicas. Tres meses después del inicio del cuadro clínico, se practicó una gastrectomía total.

El análisis patológico del espécimen gástrico describió un carcinoma gástrico linfoepitelio-*like* localizado en el fondo gástrico, con un tamaño de 4 x 3 cm y nivel de infiltración hasta la subserosa, además de invasión linfática y perineurial, sin invasión vascular (**Figura 1**). Los bordes de sección estaban libres de lesión tumoral, y se encontró tejido pancreático ectópico como hallazgo adicional. El estudio ganglionar demostró que 5 de 25 ganglios linfáticos estaban comprometidos por la lesión tumoral sin extensión perinodal. El paciente fue evaluado por el servicio de oncología clínica. Debido a la incongruencia en los resultados de patología, se realizó una segunda revisión de ambos especímenes. El reporte final confirmó que la lesión gástrica hallada en la EVDA era un adenocarcinoma gástrico infiltrante de tipo intestinal con escaso estroma rico en linfocitos. En el producto de la gastrectomía se confirmó un carcinoma gástrico infiltrante subtipo carcinoma con estroma linfoide (carcina linfoepitelio-*like*), con las mismas características de tamaño y estado infiltrativo del informe anterior. La única diferencia fue una reducción en la invasión ganglionar, con 2 de 25 ganglios comprometidos por la neoplasia. El estudio complementario de inmunohistoquímica en uno de los bloques mostró positividad para CKAE1/AE3, CAM5.2, antígeno común leucocitario y CKAE1/AE (**Figura 2**). El servicio de patología corroboró los hallazgos descritos y concluyó que el tumor era verdaderamente un carcinoma linfoepitelio-*like*. Mediante la técnica EBER-ISH se confirmó la presencia del VEB.

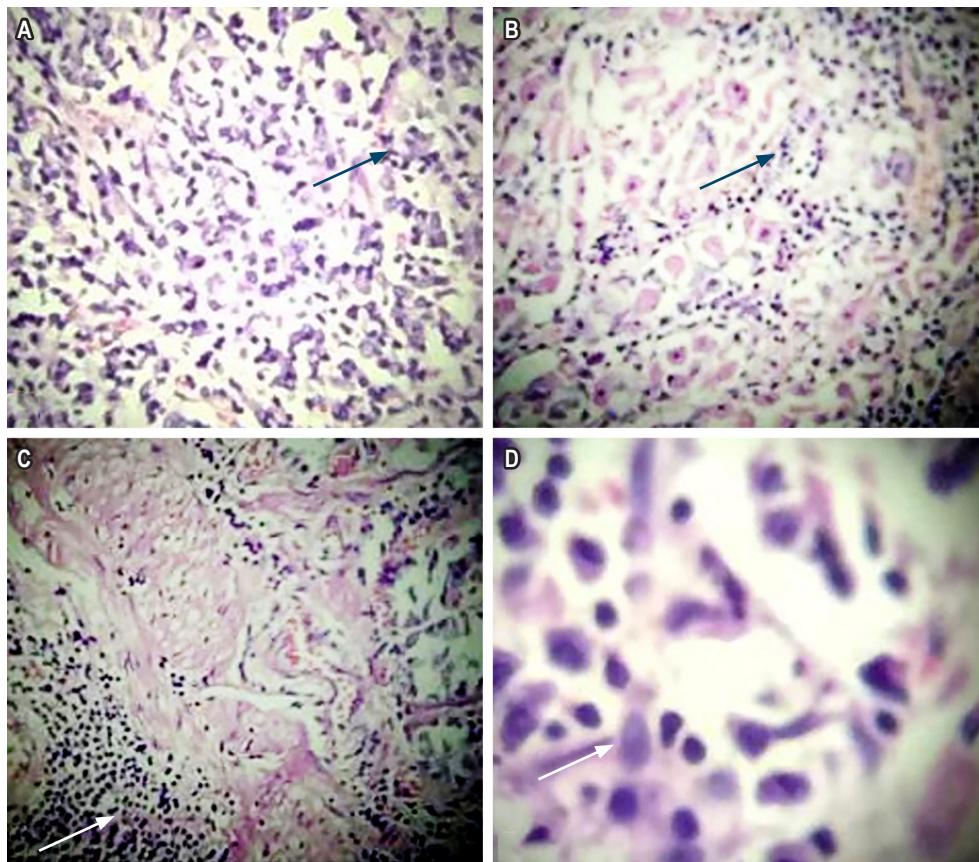


Figura 1. Espécimen de gastrectomía con evidencia de infiltrado linfóide. Imágenes propiedad de los autores.

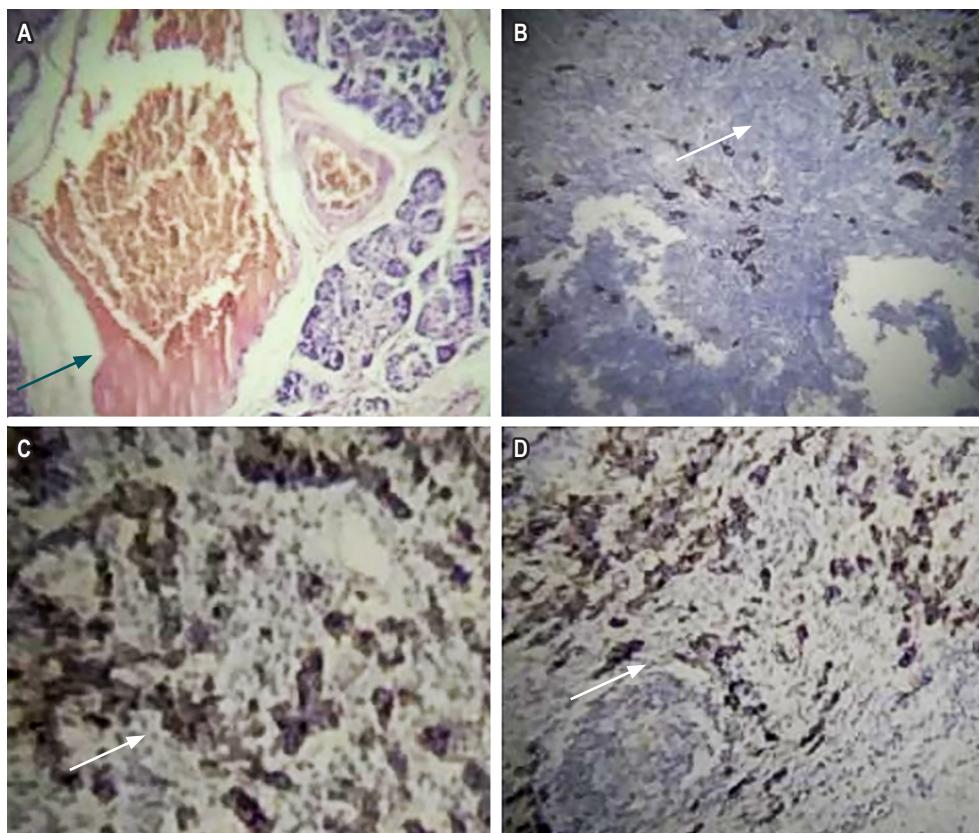


Figura 2. **A.** Compromiso de la subserosa. **B.** Compromiso ganglionar. **C.** Inmunohistoquímica CAM5.2. **D.** Inmunohistoquímica CKAE1/AE3. Imágenes propiedad de los autores.

El tratamiento de quimioterapia consistió en seis ciclos de capecitabina. Durante los siguientes tres años de seguimiento imagenológico y endoscópico, se consideró que el paciente estaba en remisión. Sin embargo, en mayo de 2022, el paciente acudió a control oncológico refiriendo síntomas constitucionales, que incluían pérdida de peso, diaforesis nocturna, astenia y adinamia. Los estudios imagenológicos de extensión por TAC de tórax y abdomen contrastado mostraron adenomegalias de 42 x 25 mm y 52 x 27 mm en la raíz del mesenterio y retroperitoneo, con un compromiso metastásico aparente, además de hepatomegalia. Se decidió realizar una nueva biopsia y una tomografía por emisión de positrones para reestadificar la enfermedad.

DISCUSIÓN

El cáncer gástrico es una de las enfermedades neoplásicas más frecuentes y con mayor mortalidad por cáncer en el mundo, con una prevalencia estimada de 934.000 casos al año. En Estados Unidos se diagnostican aproximadamente 27.600 casos de cáncer de estómago (16.980 hombres y 10.620 mujeres)⁽⁵⁾, y en Colombia representa el 9,5% de todos los casos diagnosticados con cáncer⁽⁶⁾.

El término *carcinaoma gástrico linfoepitelial-like*, también conocido como *carcinaoma gástrico rico en linfocitos*, fue introducido por Burke y colaboradores al evidenciar este tipo de distribución celular en tejido gástrico neoplásico⁽⁷⁾, un patrón previamente descrito únicamente en nasofaringe por Regaud y Reverchon en 1921⁽⁸⁾. Este tipo de tumor es raro, ya que constituye menos del 4% de los cánceres gástricos. Diferenciar esta entidad es de gran relevancia clínica y pronóstica, dado que posee características distintivas que afectan el manejo y la evolución del paciente⁽⁹⁾.

Chetty y colaboradores describen el carcinoma linfoepitelial-like como una neoplasia que se distribuye en pequeños grupos de células tumorales con una infiltración intratumoral de linfocitos⁽¹⁰⁾. En contraste, el carcinoma medular presenta un patrón histológico sincitial con distribución periférica de la población linfoide, mientras que el carcinoma gástrico convencional con estroma linfoide se caracteriza por un patrón histológico glandular y una distribución periférica de la población linfoide. Este tipo de tumor es más prevalente en el sexo masculino, lo cual sugiere una posible relación con el estilo de vida y el tipo de trabajo. Aunque la edad promedio de presentación es alrededor de los 60 años, puede encontrarse en pacientes desde edades tempranas hasta edades avanzadas⁽¹¹⁾.

Varios factores de riesgo han sido asociados con este tipo de cáncer, como el consumo de alimentos salados o picantes, bebidas calientes y la exposición a polvo de madera o limaduras de hierro. Sin embargo, estos pueden ser factores de confusión, y el principal factor de riesgo es la asociación

con el VEB⁽¹²⁻¹⁴⁾. También se ha estudiado la infección por *Helicobacter pylori*, un factor de riesgo importante para el adenocarcinoma gástrico. Los estudios han concluido que no tiene relación con este tipo de carcinoma, lo que sugiere vías cancerígenas diferentes⁽¹⁵⁾.

El carcinoma linfoepitelial-like afecta con mayor frecuencia la región proximal del estómago, aunque puede presentarse en cualquier otra localización gástrica e incluso en otras secciones del tubo digestivo⁽¹⁶⁾. Se caracteriza por una infiltración densa y uniforme del estroma por linfocitos T y células plasmáticas, y una población dispersa de células adenocarcinomatosas. Se han identificado dos subtipos basados en la presencia de VEB (80%) y la existencia de inestabilidad microsatelital (39%)⁽¹⁷⁾.

Existen diversas hipótesis sobre el papel oncogénico del VEB. Una de las más aceptadas sugiere que tras la primoinfección, el virus permanece latente en linfocitos B a través de la expresión del receptor viral CD21. La infección por VEB precede al crecimiento clonal de las células infectadas, lo que induce la inhibición de la apoptosis y la proliferación celular, además de promover translocaciones cromosómicas frecuentes. La detección del VEB en tejidos neoplásicos se realiza comúnmente mediante técnicas de hibridación *in situ* (EBER-ISH) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR)⁽¹⁸⁾.

Los tumores con estroma linfoide son generalmente de menor tamaño, invaden menos en profundidad y presentan menor índice de metástasis ganglionares, lo cual se refleja en un pronóstico más favorable en comparación con el adenocarcinoma gástrico típico. La tasa de supervivencia a 5 años para el carcinoma linfoepitelial-like es del 83%-86% frente al 46%-48% del adenocarcinoma usual⁽¹⁹⁾.

Para el diagnóstico, la EVDA es fundamental, especialmente con hallazgos como lesiones superficiales deprimidas o ulceradas en la parte superior del estómago. El método diagnóstico más sensible es la hibridación *in situ* de EBER 1 o 2 (EBER1-2 ISH), realizada en la biopsia para identificar VEB⁽²⁰⁾.

En cuanto al manejo terapéutico, la cirugía agresiva puede lograr la curación radical, lo que mejora el pronóstico de estos pacientes. El tratamiento en etapa temprana, definido como cáncer confinado a la mucosa o submucosa gástrica, tiene una tasa de supervivencia a 5 años que excede el 90%. La resección endoscópica de la mucosa y la disección submucosa endoscópica son estrategias terapéuticas efectivas en estas etapas. Para etapas avanzadas, aunque la evidencia es limitada, se han propuesto inhibidores de la metilación del ADN y terapias inmunológicas, como el bloqueo de PD-1/PD-L1, con resultados prometedores en algunos estudios⁽²¹⁾.

Este caso subraya la importancia de un diagnóstico preciso y un manejo integral en pacientes con carcinoma gástrico linfoepitelial-like, destacando el papel de la revisión patológica exhaustiva y el uso de técnicas avanzadas para una evaluación completa y precisa.

CONCLUSIÓN

Este caso subraya la importancia de una precisión diagnóstica rigurosa y el manejo multidisciplinario en el tratamiento del carcinoma gástrico linfoepitelial-like. La revisión exhaustiva de los especímenes patológicos y el uso de técnicas avanzadas como la inmunohistoquímica y EBER-ISH fueron cruciales para confirmar el diagnóstico preciso, lo cual es fundamental para el abordaje terapéutico adecuado y el pronóstico del paciente.

El seguimiento continuo y la personalización del tratamiento son esenciales para mejorar los resultados clínicos en pacientes con carcinoma gástrico linfoepitelial-like. La detección temprana de recurrencias y la adaptación de las estrategias terapéuticas basadas en la evolución clínica y los hallazgos imagenológicos permiten una mejor gestión de esta entidad rara y agresiva. Esto subraya la necesidad de una vigilancia constante y un enfoque terapéutico individualizado.

REFERENCIAS

1. García-Redondo M, Sánchez-Fuentes PA, Ruiz-Pardo J, Vidaña-Márquez E, Belda-Lozano R, Ferrer-Márquez M. Lymphoepithelioma-like gastric adenocarcinoma. Descriptive case series. REV ESP ENFERM DIG. 2024;116(6):347-348. <https://www.doi.org/10.17235/reed.2023.9768/2023>
2. Shao L, Chen J, Ying L. Lymphoepithelioma-like Carcinoma of the Stomach: A Case Successfully Treated with Chemotherapy. J Coll Physicians Surg Pak. 2022;32(12):SS227-SS229. <https://www.doi.org/10.29271/jcpsp.2022.Supp.S227>
3. Gutiérrez-Domingo Á, Manzotti C, Gallardo-Rodríguez KM, Rodríguez-Caulo AP, Gutiérrez-Cierco JL, Gutiérrez-Domingo I, et al. Carcinoma gástrico con estroma linfoide: 3 entidades clínico-patológicas. Rev Esp Patol. 2017;50(3):167-73. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2016.12.006>
4. Gómez Ruiz L, Balsa Marín T, Martínez Cortijo S, Carballo López MC, Arriero Ollero L, García Aparicio M, et al. P-374 - Carcinoma linfoepitelial-like, un tipo infrecuente de cáncer gástrico. Cir Esp. 2013;91(Espec Congr 2):606.
5. Yang WJ, Zhao HP, Yu Y, Wang JH, Guo L, Liu JY, et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer. World J Gastroenterol 2023;29(16):2452-68. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i16.2452>
6. Bravo LE, Vargas JAH, Collazos P, García LS, Valbuena AM, Acuña L. Survival in stomach cancer: analysis of a national cancer information system and a population-based cancer registry in Colombia. Colomb Med. 2022;53(4):e2025126-e2025126. <https://doi.org/10.25100/cm.v53i4.5126>
7. Delgado Soto C. Caracterización de casos de adenocarcinoma gástrico: microambiente tumoral y evidencia de infección por el virus Epstein Barr [Internet] [Tesis]. Medellín: Universidad de Antioquia; 2022 [citado el 6 de julio de 2024]. Disponible en: <https://bibliotecadigital.udea.edu.co/server/api/core/bitstreams/7b76f5a9-7f95-4ed8-9272-0869e1190c7a/content>
8. Hayat K, Wu Y, Hu Y, Zhang X, Yang J. Gastric lymphoepithelial-like carcinoma presenting as a sub-mucosal mass: a case report and literature review. Am J Transl Res. 2023;15(4):2561-2567.
9. Aranguibel D, Benítez S, Guillen I, Villarreal L, Bandres D, Bastidas G. Adenocarcinoma y carcinoma tipo linfoepitelial sincrónico en estómago: presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev Gastroenterol Mex. 2012;77(2):99-102. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2012.03.004>
10. Herath CH, Chetty R. Epstein-Barr virus-associated lymphoepithelioma-like gastric carcinoma. Arch Pathol Lab Med. 2008; 132(4):706-9. <https://doi.org/10.5858/2008-132-706-EVLGC>
11. Kim JW, Kim JH, Kim HM. Incidence and survival rates of lymphoepithelioma-like gastric carcinoma: analysis of the Korea Central Cancer Registry Database. Scand J Gastroenterol. 2021;56(10):1182-1186. <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1955966>
12. Gutiérrez-Domingo Á, Rodríguez-Caulo AP, Gallardo-Rodríguez KM, Villar-Rodríguez JL. Carcinoma gástrico de tipo linfoepitelial: criterios diagnósticos. Rev Esp Patol. 2017;50(3):174-8. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2016.01.004>
13. Camargo MC, Koriyama C, Matsuo K, Kim WH, Herrera-Goepfert R, Liao LM, et al. Case-case comparison of smoking and alcohol risk associations with Epstein-Barr virus-positive gastric cancer. Int J Cancer. 2014;134(4):948-53. <https://doi.org/10.1002/ijc.28402>
14. Fukayama M, Ushiku T. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. Pathol Res Pract. 2011; 207(9):529-37. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2011.07.004>
15. Vidal-Realpe A, Dueñas-Cuellar RA, Niño-Castaño VE, Mora-Obando DL, Arias-Agudelo JJ, Bolaños HJ. Características clínico-patológicas del adenocarcinoma gástrico asociado al virus de Epstein-Barr en una región de alta incidencia de cáncer gástrico en Colombia. Rev Gastroenterol Mex. 2023;88(3):256-66. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2021.10.008>
16. Cao H, Xie J, Qian Y, Wu Y, Tang Z. Lymphoepithelioma-like gastric carcinoma treated with partial gastrectomy: Two case reports. Oncol Lett.

- 2019;18(1):545-52.
<https://doi.org/10.3892/ol.2019.10368>
17. Cheng N, Hui DY, Liu Y, Zhang NN, Jiang Y, Han J, et al. Is gastric lymphoepithelioma-like carcinoma a special subtype of EBV-associated gastric carcinoma? New insight based on clinicopathological features and EBV genome polymorphisms. *Gastric Cancer*. 2014;18(2):246-55.
<https://doi.org/10.1007/s10120-014-0376-9>
18. Koriyama C, Akiba S, Minakami Y, Eizuru Y. Environmental factors related to Epstein-Barr virus-associated gastric cancer in Japan. *J Exp Clin Cancer Res*. diciembre de 2005;24(4):547-53.
19. Min BH, Tae CH, Ahn SM, Kang SY, Woo SY, Kim S, et al. Epstein-Barr virus infection serves as an independent predictor of survival in patients with lymphoepithelioma-like gastric carcinoma. *Gastric Cancer*. 2015;19(3):852-9.
<https://doi.org/10.1007/s10120-015-0524-x>
20. Wang ZH, Zhao JJ, Yuan Z. Lymphoepithelioma-like gastric carcinoma: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2016;22(10):3056-61.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i10.3056>
21. Kuroda N. 18F-FDG PET/CT in gastric lymphoepithelioma-like carcinoma. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;35(3):202-4.
<https://doi.org/10.1016/j.remn.2015.11.002>