



## Clear cell renal cell carcinoma with late metastasis to the pancreas and liver.

### Carcinoma renal de células claras con metástasis tardía a páncreas e hígado.

Efrén Rafael Ríos-Burgueño,<sup>1,2</sup> Lucía Verdugo-Nieto,<sup>3</sup> Ismael Velarde-Rodríguez,<sup>3</sup>  
 Jesús Salvador Velarde-Félix,<sup>4,5\*</sup>

#### Abstract

**Background.** Metastases from clear cell renal cell carcinoma to the pancreas and to the liver are rare. Their presentation can be asymptomatic, and so detection after nephrectomy is often delayed.

**Clinical case.** A 76-year-old woman had a surgical history, 26 years earlier, of right nephrectomy due to renal cell carcinoma. Years later, she presented with tumors in the pancreas and liver, for which she underwent distal pancreatectomy and treatment with pazopanib, respectively. The pancreatic nodule was positive for cytokeratin 8, 18, and CD10, and liver biopsy reported malignant epithelial neoplasia. Both results were consistent with metastatic clear cell renal cell carcinoma.

**Discussion.** The patient is currently asymptomatic and in follow-up and surveillance. Due to the biologic nature of renal cell carcinoma, its metastases must be contemplated, for early stage detection and opportune treatment.

#### Keywords:

Pancreatic metastasis, nephrectomy, renal cell carcinoma, Immunohistochemistry.

**Citación:** Ríos-Burgueño E. R., Verdugo-Nieto L., Velarde-Rodríguez I., Velarde-Félix J. S. Carcinoma renal de células claras con metástasis tardía a páncreas e hígado. Rev. Mex. Urol. 2019;79(3):pp. 1-6

#### Correspondencia:

\*Autor de correspondencia: Jesús Salvador Velarde Félix.  
Hospital General de Culiacán. Juan Aldama s/n Col. Rosales.  
CP. 80230, Culiacán, Sinaloa, México Correo electrónico: jsvelfe@hotmail.com

<sup>1</sup> Servicio de Anatomía Patológica del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Sinaloa, México.

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de Culiacán "Bernardo J. Gastelum", Servicios de Salud de Sinaloa, Sinaloa, México

<sup>3</sup> Licenciatura en Medicina General, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa, Sinaloa, México.

<sup>4</sup> Licenciatura en Biomedicina, Facultad de Biología, Universidad Autónoma de Sinaloa, Sinaloa, México.

<sup>5</sup> Dpto. de Medicina Genómica del Hospital General de Culiacán "Bernardo J. Gastelum", Servicios de Salud de Sinaloa, Sinaloa, México.

**Recepción:** 14 de febrero de 2018.

**Aceptación:** 16 de junio de 2019



## Resumen

**Antecedentes.** Las metástasis de carcinoma de células renales a páncreas y posteriormente a hígado son infrecuentes y a veces asintomáticas, por tal motivo el tiempo entre la nefrectomía y su detección puede demorar.

**Caso clínico.** Mujer de 76 años con tumor en páncreas e hígado, con antecedente de nefrectomía derecha por carcinoma de células renales realizada hace 26 años, motivo por el cual se sometió a pancreatomeclectomía distal y tratamiento con pazopanib, respectivamente. El nódulo pancreático dio positividad a citoqueratina 8, 18 y cd10, mientras que el resultado de estudio de la biopsia hepática fue neoplasia epitelial maligna. Ambos consistentes con metástasis de carcinoma renal de células claras.

**Discusión.** Actualmente la paciente se encuentra asintomática, en seguimiento y vigilancia. Por la naturaleza biológica del carcinoma de células renales, sus metástasis deben buscarse intencionalmente para detectarlas en etapa temprana y ofrecer un tratamiento oportuno.

### Palabras clave:

Metástasis pancreática, nefrectomía, carcinoma de células renales, inmunohistoquímica.

## Antecedentes

El cáncer renal de células claras (CRCC) representa el 2%-3% de las malignidades en adultos.<sup>(1)</sup> Por su prevalencia y la falta de estudios aleatorizados, el manejo de sus metástasis no ha sido consensado por lo que éste se basa considerando las evidencias de series de casos publicados. Para la mayoría de estos pacientes no hay tratamiento sistémico efectivo, y la media de supervivencia es de 6-12 meses y 10-20% en un plazo de 2 años.<sup>(2)</sup> Al momento del diagnóstico de CRCC, el 20%-30% de los pacientes ya presentan metástasis mientras que 20%-50% la desarrollan después de la nefrectomía.<sup>(1)</sup> Los órganos más susceptibles a metástasis son: pulmón, hígado, hueso y cerebro. Se reportan metástasis a hígado de 20.3% en análisis poblacionales, mientras que a páncreas <5%.<sup>(3)</sup>

Un estudio retrospectivo reportó que el tiempo de intervalo entre la nefrectomía para

el tumor primario y el diagnóstico de la enfermedad metastásica es de 57 meses. Específicamente para hígado de 29 meses, y para páncreas de 80 meses, en casos separados.<sup>(4)</sup>

El cuadro clínico de estos tumores es generalmente asintomático, sin embargo, cuando se presenta es similar al carcinoma primario y se relaciona con localización topográfica de la metástasis; y puede manifestarse con dolor abdominal, pérdida de peso, anemia, hemorragia digestiva e ictericia.<sup>(1)</sup>

## Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 76 años hipertensa, con colecistitis crónica y antecedente familiar de hermano con cáncer hepático e hija con cáncer de mama. En 1992 se le practicó

nefrectomía radical derecha por carcinoma renal de células claras en estadio IIA según la AJCC (del inglés: *American Joint Committee on Cancer*) (pT2NM0) de 8 x 10 cm a nivel de tercio medio que reemplazaba la corteza y la médula y comprimía al sistema colector; en 2008 desarrolló cáncer de mama derecha de tipo ductal infiltrante en estadio IIB (pT2NM0); el cual fue tratado con mastectomía radical, quimioterapia adyuvante y radioterapia. En noviembre del 2013 presentó exacerbación de cólico biliar, se realizó tomografía axial computada (TAC) de abdomen donde se detectó un tumor único en cuerpo y cola de páncreas de 7 cm de longitud, y el resto de los órganos libres de lesiones. Al mes siguiente, se le realizó pancreatometomía parcial conservadora para preservar la función endocrina, más esplenectomía. En los cortes histológicos se observó tejido pancreático sano (figura 1A), así como también una neoplasia maligna sólida (figura 1B). El estudio de inmunohistoquímica fue positivo a citoqueratina 8, 18 y CD10, indicativa de metástasis de CRCC (figura 2).

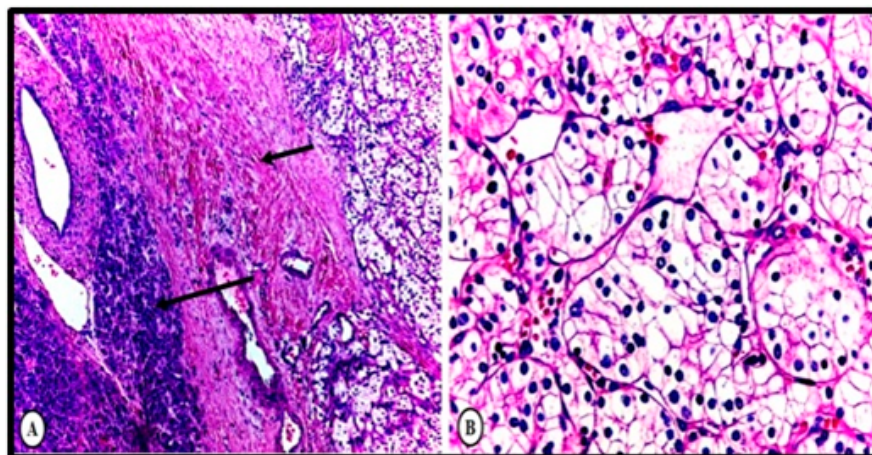


Figura 1. (A) Imagen que muestra transición de tejido pancreático sano (flecha larga) separado por tejido fibroso con neoplasia maligna de células claras del riñón (flecha corta)(aumento 4x). (B) Neoplasia maligna que forma túbulos de células claras de citoplasma amplio claro y de núcleo pequeño central (aumento 40x). Tinción hematoxilina y eosina

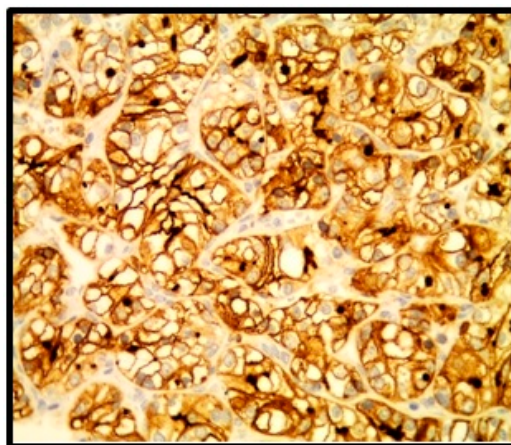


Figura 2. Inmunotinción con anticuerpo cd10 que muestra positividad intensa en la membrana citoplásmica de las células neoplásicas de origen renal (aumento 10x).

En febrero del año 2017 se practicó una TAC de abdomen simple y contrastada de control identificando que reportó lesiones focales múltiples difusas en ambos lóbulos de hígado. Para diciembre del mismo año un estudio de resonancia magnética de abdomen reportó lesiones hepáticas sugestivas de depósitos secundarios del cáncer primario. El reporte histopatológico de las biopsias hepáticas fue neoplasia epitelial maligna compatible con metástasis hepáticas de CRCC, hepatitis crónica moderada reactiva y esteatosis hepática micro y macrovascular. Actualmente la paciente se encuentra asintomática, bajo tratamiento con pazopanib, continua en seguimiento y vigilancia.

## Discusión

Reportamos una paciente que desarrolló un nódulo pancreático metastásico de carcinoma de células renales después de 21 años de nefrectomía, el cual fue exitosamente removido y cuyas células tumorales aparecieron en hígado 5 años después de la pancreatectomía.

En casos como el presente, la explicación del comportamiento de la metástasis surge de la alta afinidad de las tumorales del riñón por el parénquima del páncreas, pues sólo allí se encuentran las condiciones de las células para metastatizar.<sup>(5)</sup> La hipótesis de dicha afinidad es apoyada por informes de metástasis tardías metacrónicas que se han producido exclusivamente en el páncreas residual.<sup>(6)</sup> Sin embargo, los mecanismos bioquímicos causales de este singular comportamiento se desconocen.

Por su parte, las metástasis a hígado tienen un pronóstico y respuesta particularmente

pobres en comparación a otras metástasis.<sup>(7)</sup> Lo anterior puede explicarse por el hecho de que la mayoría de las metástasis a hígado son múltiples y ocurren en asociación con metástasis a otros sitios, como en nuestra paciente, de acuerdo con el patrón hematógeno de diseminación del tumor.<sup>(8)</sup>

Las metástasis de CRCC tienen un pronóstico pobre debido a que las estrategias de terapia convencional como la quimioterapia, radiación o tratamiento hormonal carecen de impacto significativo en el progreso de la enfermedad. La metastectomía es el manejo estándar para pacientes con tumoraciones solitarias, como lo fue la pancreatectomía en la paciente. Se han obtenido mejores resultados con terapias antiangiogénicas, pero la tasa de curación continúa siendo baja, con una supervivencia a 5 años de aproximadamente 20%.<sup>(9)</sup> En caso de necesitar terapia adyuvante, la primera línea son los inhibidores de tirosina quinasa como pazopanib, la cual reporta una supervivencia libre de enfermedad por 10.5 meses.<sup>(10)</sup> El diagnóstico definitivo de su metástasis se establece con el estudio histopatológico combinado con inmunohistoquímica. Los CRCC expresan citoqueratinas de bajo peso molecular, a decir la 8, 18 y 19; así como también marcadores CD10, CD13, CD15 y MUC-1.<sup>(11)</sup>

Con respecto, la coexistencia metacrónica del carcinoma renal y cáncer de mama en el presente caso aparentemente no poseen relación causal, sin embargo, por tener un hermano con cáncer de hígado y una hija también con cáncer de mama es recomendable realizar revisiones periódicas en los familiares de primer grado de la paciente.

## Conclusiones

Dependiendo la localización y cantidad de tumoraciones, los clínicos deben replantearse la mejor manera de incorporar estas terapias al manejo de pacientes con metástasis de CRCC, la secuencia óptima de tratamiento, vía de administración y costos para poder tomar decisiones.

Agradecimientos. A la paciente, quien hizo posible esta publicación mediante la firma del consentimiento informado; así como también a todos los médicos, enfermeras y profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la paciente.

Aspectos éticos. El presente manuscrito y el respectivo consentimiento informado fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética en Investigación Médica del Hospital General de Culiacán "Bernardo J. Gastélum" el día 26 de agosto del 2015.

## Referencias

1. **Ballarin R, Spaggiari M, Cautero N, De Ruvo N, Montalti R, Longo C, et al.** Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: The state of the art. *World J Gastroenterol.* 2011;17(43):4747–56. [accessed 13 Aug 2019] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3229623/>
2. **Flanigan RC, Campbell SC, Clark JJ, Picken MM.** Metastatic renal cell carcinoma. *Curr Treat Options in Oncol.* 2003;4(5):385–90. [accessed 13 Aug 2019] Available from: <https://doi.org/10.1007/s11864-003-0039-2>
3. **Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh Q-D, Briganti A, et al.** Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol.* 2012;23(4):973–80. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr362>
4. **Chatzizacharias NA, Rosich-Medina A, Dajani K, Harper S, Huguet E, Liao SS, et al.** Surgical management of hepato-pancreatic metastasis from renal cell carcinoma. *World J Gastrointest Oncol.* 2017;9(2):70–7. [accessed 13 Aug 2019] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5314203/>
5. **Kassabian A, Stein J, Jabbour N, Parsa K, Skinner D, Parekh D, et al.** Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas: a single-institution series and review of the literature. *Urology.* 2000;56(2):211–5. doi: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(00\)00639-7](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(00)00639-7)
6. **Díaz-Domínguez J, Rodríguez-Álvarez de la Marina J, Galindo-García A, Lázaro-Santander R, De la Rosa del Rey P.** Metástasis solitaria pancreática metacrónica de un adenocarcinoma renal. *Revista Española de Enfermedades Digestivas.* 1993;83(6):467–9. Available from: [https://www.reed.es/RevistasAntiguas/1993\\_83\\_06.pdf](https://www.reed.es/RevistasAntiguas/1993_83_06.pdf)
7. **Alves A, Adam R, Majno P, Delvart V, Azoulay D, Castaing D, et al.** Hepatic resection for metastatic renal tumors: is it worthwhile? *Ann Surg Oncol.* 2003;10(6):705–10.
8. **Bennett BC, Selby R, Bahnsen RR.** Surgical Resection for Management of Renal Cancer with Hepatic Involvement. *Journal of Urology.* 1995;154(3):972–4. [accessed 13 Aug 2019] Available from: <https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1016/S0022-5347%2801%2966948-9>
9. **Stahler M, Haseke N, Schoeppler G, Stadler T, Gratzke C, Stief CG.** Modern Therapeutic Approaches in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *EAU-EBU Update Series.* 2007;5(1):26–37. [accessed 13 Aug 2019] Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871259206000499>

10. **Guo J, Jin J, Huang Y, Wang J-W, Lim HY, Uemura H, et al.** Comparison of PFS and safety for Asian compared to North American and European populations in the phase III trial of pazopanib versus sunitinib in patients with treatment-naive RCC (COMPARZ). *JCO*. 2013;31(6\_suppl):366–366. [accessed 13 Aug 2019] Available from: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.6\\_suppl.366](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.6_suppl.366)
11. **Zhou M, Roma A, Magi-Galluzzi C.** The usefulness of immunohistochemical markers in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Clin Lab Med*. 2005;25(2):247–57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cll.2005.01.004>