

METÁSTASIS DE CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS EN LA VESÍCULA BILIAR

RODRIGO A. GASQUE¹, ANDREA B. VERA², DANIELA MOCCIARO³, JUAN PABLO DÍAZ PANTOJA²,
WALTER A. MORENO², GABRIEL E. VIGILANTE²

¹Cátedra de Cirugía General, Práctica Final Obligatoria, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Córdoba, ²Servicio de Cirugía General y Gastroenterología, Instituto de Enfermedades Digestivas, Hospital Italiano de Córdoba, Argentina, ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Italiano de Córdoba, Argentina

Dirección postal: Rodrigo A. Gasque, Cátedra de Cirugía General, Práctica Final Obligatoria, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Córdoba, Libertad 1255, 5000 Córdoba, Argentina

E-mail: rgasque@outlook.com

Recibido: 16-I-2023

Aceptado: 4-VII-2023

Resumen

El carcinoma renal de células claras (CRCC) es una neoplasia maligna poco común que representa el 3% de todos los tumores malignos en adultos. Este tumor presenta una alta tendencia a desarrollar metástasis sincrónicas o metacrónicas en diferentes sitios anatómicos. Aunque la metástasis en la vesícula biliar por CRCC es extremadamente rara, se han reportado casos esporádicos en la literatura médica. Presentamos el caso de una mujer de 78 años con antecedentes de carcinoma indiferenciado de cavum, carcinoma basocelular y CRCC en riñón derecho. Se sometió a nefrectomía radical. El análisis histopatológico confirmó el diagnóstico de CRCC sin invasión vascular ni ureteral. Dos años después, durante el seguimiento, se detectó una lesión nodular en la vesícula biliar mediante tomografía computarizada. A pesar de la ausencia de síntomas, se decidió la resección quirúrgica. Se realizó colecistectomía laparoscópica sin complicaciones. El examen histopatológico confirmó la presencia de metástasis de CRCC en la vesícula biliar. La paciente evolucionó favorablemente encontrándose en seguimiento sin recurrencia.

La metástasis vesicular por CRCC es extremadamente rara, pero los cirujanos deben considerarla en pacientes con antecedentes de CRCC. El diagnóstico diferencial prequirúrgico entre el carcinoma primario de vesícula biliar y la metástasis de CRCC puede ser desafiante y, a menudo, se confirma mediante el examen histopatológico.

La resección quirúrgica completa parece ser la mejor opción de tratamiento para lograr una supervivencia libre de enfermedad.

Palabras clave: carcinoma de células renales, vesícula biliar, metástasis

Abstract

Gallbladder metastasis of clear cell renal carcinoma

Clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) is an uncommon malignant neoplasm that accounts for 3% of all malignant tumors in adults. This tumor exhibits a high tendency to develop synchronous or metachronous metastases in different anatomical sites. Although gallbladder metastasis from ccRCC is extremely rare, sporadic cases have been reported in the medical literature. We present the case of a 78-year-old woman with a history of undifferentiated nasopharyngeal carcinoma, basal cell carcinoma, and ccRCC in the right kidney. She underwent radical nephrectomy. Histopathological analysis confirmed the diagnosis of ccRCC without vascular or ureteral invasion. Two years later, during follow-up, a nodular lesion was detected in the gallbladder through computed tomography. Despite the absence of symptoms, surgical resection was decided. Laparoscopic cho-

lecystectomy was performed without complications. Histopathological examination confirmed the presence of ccRCC metastasis in the gallbladder. The patient had a favorable outcome and is currently under follow-up without recurrence.

Gallbladder metastasis from ccRCC is extremely rare, but surgeons should consider this possibility in patients with a history of ccRCC. Preoperative differential diagnosis between primary gallbladder carcinoma and ccRCC metastasis can be challenging and is often confirmed through histopathological examination. Complete surgical resection is the best treatment option to achieve disease-free survival.

Key words: renal cell carcinoma, gallbladder, metastasis

El carcinoma renal de células renales (CRCC) representa aproximadamente el 90% de las neoplasias renales, con una alta tasa de metástasis^{1,2}. Los sitios de metástasis más comunes son pulmón (75%) y hueso (20%)³. La vesícula biliar es uno de los sitios de metástasis más raros. Debido a su rareza, las características clínico-patológicas de la metástasis vesicular de CRCC no están bien comprendidas siendo un desafío la toma de decisiones clínicas³⁻⁷.

Presentamos un caso de metástasis polipoidea intraluminal de CRCC en la vesícula biliar. Discutiremos las características clínico-patológicas enfatizando el diagnóstico diferencial con una revisión sucinta de la literatura.

Caso clínico

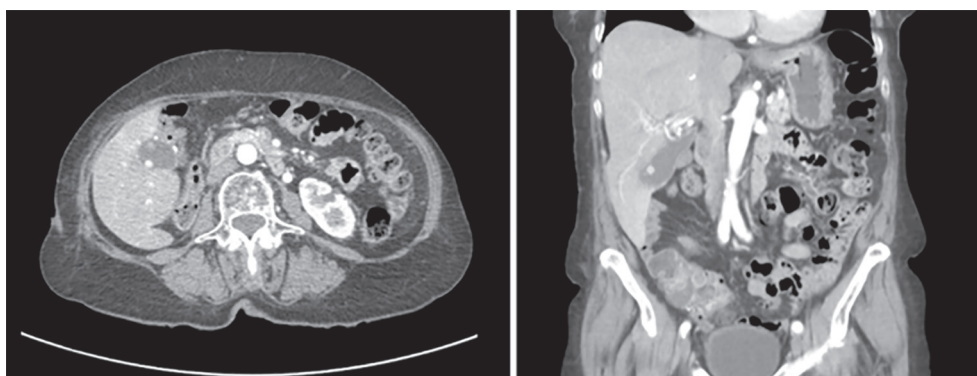
Mujer de 78 años de edad con antecedentes de carcinoma indiferenciado de cavum tratado con quimio- y radio-terapia en el año 2013 y carcinoma basocelular en múltiples localizaciones tratado quirúrgicamente en el año 2017. Se detectó durante el seguimiento una lesión tumoral renal derecha por tomografía computada, siendo sometida a nefrectomía radical en el año 2020. El análisis histopatológico reveló un carcinoma de células renales, variante células claras, con un grado nuclear de Fuhrman 2 sin invasión vascular ni ureteral con márgenes libres; y fue estadificado como pT2aN0M0 (estadio II, AJCC-TNM 8). La paciente no recibió quimioterapia adyuvante siendo controlada periódicamente.

Dos años después del primer diagnóstico, durante su seguimiento oncológico, se realizó una tomografía computada multicorte con contraste endovenoso que evidenció un engrosamiento nodular en topografía de fondo vesicular midiendo 15 × 10 mm, de contornos redondeados con realce homogéneo tras la administración de contraste en fase arterial (Fig. 1).

La paciente se encontraba asintomática sin hallazgos anormales en su examen físico. La analítica sanguínea no mostró alteración alguna, siendo el marcador tumoral CA 19-9 normal. A pesar de la ausencia de síntomas biliares y basándonos en el aspecto morfológico de la lesión vesicular (suponiendo en primer término pólipo vesicular vascularizado con probable foco de carcinoma) sugerimos a la paciente la extirpación quirúrgica.

Se realizó colecistectomía laparoscópica con linfadenectomía del pedículo hepático sin complicaciones. La

Figura 1 | Cortes tomográficos abdominopelvianos axial y coronal en tiempo arterial, donde se evidencian dos lesiones intravesiculares hiperdensas tras la administración de contraste



congelación intraoperatoria del margen cístico fue negativa para atipia. Al corte, el espécimen presentaba en la mucosa cuatro lesiones polipoides, la mayor de 11 mm y la menor 7 mm de diámetro. Ninguno de los 6 ganglios aislados en la linfadenectomía presentó compromiso tumoral.

Al examen microscópico, la lesión polipoidea mayor correspondía a una neoplasia maligna de estirpe epitelial constituida por células de núcleos de pequeño a mediano tamaño, hiperocrómicos, con citoplasmas amplios y claros, disponiéndose en nidos y cordones sólidos (Fig. 2), con una prominente microvascularización comprometiendo hasta muscular de la mucosa, sin compromiso de la cara hepática. El resto de las lesiones polipoideas corresponden a acúmulos de lipófagos. No se encontraron litos.

El diagnóstico de CRCC metastásico se confirmó mediante tinción inmunohistoquímica que mostró fuerte positividad para vimentina y PAX8, positividad parcheada para CD10 y negatividad para pancitoqueratina. Los márgenes quirúrgicos se hallaban libres de tumor. A 8 meses de la cirugía los controles periódicos no mostraron recurrencia y se encuentra libre de enfermedad.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito para la publicación de este caso y las imágenes que lo acompañan.

Discusión

El CRCC representa alrededor del 3% de todas las neoplasias malignas en mujeres y el 5% en hombres⁸. Al momento de la presentación, un tercio de los pacientes tendrán metástasis a distancia. Alrededor del 25 al 50% desarrollarán secundarismo después de la nefrectomía radical⁹.

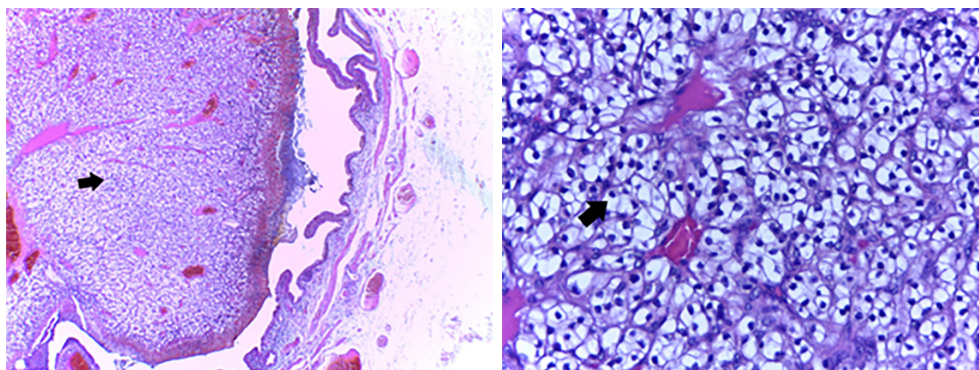
Los sitios metastásicos más comunes son los pulmones, huesos, ganglios linfáticos, el hígado y el cerebro¹⁰. Las metástasis que asientan en la vesícula biliar por CRCC son extremadamente raras, con una frecuencia del 0.58% descrita en grandes revisiones de autopsias (en el 77% de los casos de presentación metacrónica, con una latencia de hasta 72.3 meses)^{11-14,15}.

Según Ueda y col., en su revisión de necropsias, los melanomas son la primera causa de metástasis en la vesícula biliar seguidos de otros carcinomas del sistema digestivo¹². Una reciente revisión bibliográfica publicada por de Bitter y col.¹⁵ reportó 17 casos en la literatura.

Varios autores consideran que el desarrollo de metástasis en la vesícula biliar se da como resultado de la invasión directa o de la diseminación sanguínea de células tumorales secundaria a la invasión vascular, aumentando la posibilidad de ocurrencia conforme aumenta el tiempo de supervivencia del paciente¹³.

De acuerdo con las series más grandes de casos publicadas a la fecha la edad promedio de aparición fue de 62 años con una media libre de enfermedad de 4.8 años^{7,14}. Al momento del diagnóstico, la vesícula biliar era el único sitio de metástasis en el 75.4% de los pacientes. Cuando se diagnosticaron otras metástasis metacrónicas, el sitio más frecuentemente involucrado fueron los pulmones (el 8.8% de los casos). Otros órganos afectados fueron páncreas, riñón contralateral, glándula suprarrenal, cuero cabelludo y estómago. En la mayoría de los casos el diag-

Figura 2 | A la izquierda, se observa pólipo formado por láminas de células claras (↗), nidos y cordones separados por una marcada red vascular capilar (hematoxilina-eosina, 50x). A la derecha, se observa detalle de células tumorales con abundante citoplasma claro (↗) y núcleo redondo uniforme (hematoxilina-eosina, 200x)



nóstico fue realizado de forma incidental durante una tomografía computada (en un 63.5% de los pacientes). Los síntomas más frecuentes relacionados fueron dolor abdominal, hematuria, náuseas y vómitos. En general, el examen físico no aporta datos de relevancia¹⁴.

En la práctica diaria, el desafío es realizar el diagnóstico diferencial entre el cáncer de vesícula biliar primario y la metástasis de CRCC. Por ello, de acuerdo con nuestro caso y lo publicado en la literatura, existe una presunción diagnóstica errónea y el diagnóstico final se realiza luego del examen histopatológico de la pieza quirúrgica. Los hallazgos radiológicos pueden aportar información y orientar el diagnóstico. En su revisión de la literatura, Ueda y col.¹² encontraron que es más probable que la lesión no se asocie con cálculos biliares (solo en el 18.2% de los casos). Patterson y col.¹⁴ describieron que la lesión más frecuentemente encontrada se caracteriza por ser hipervascular y con marcado realce en la tomografía computarizada, mientras que en el cáncer primario de vesícula biliar no presenta tal comportamiento.

El diagnóstico final se realiza mediante el análisis histopatológico de la pieza. Macroscópicamente, se observa como una masa polipoidea bien circunscrita con un tallo estrecho ubicado en el fondo. Microscópicamente, se caracteriza por una proliferación vascular prominente, así como por células tumorales con citoplasma claro. Además, se observa tejido intersticial vascular que recuerda las características de un tumor primario renal. Esta proliferación se desarrolla debajo de la capa epitelial mucosa de la vesícula biliar. En general, la superficie está cubierta por epitelio sano. Es importante destacar que pueden asociarse otras lesiones como adenomatosis o colecistitis crónica¹¹.

Para realizar el diagnóstico diferencial entre metástasis de CRCC y carcinoma primario de vesícula biliar puede utilizarse marcadores inmunohistoquímicos específicos (siendo de utilidad la expresión de AE1/AE3, vimentina, CD10 y RCC y la no expresión de S100, citoqueratina o CEA)¹¹.

De cualquier manera, se requiere tratamiento quirúrgico para certificar el diagnóstico. Ante

la duda de tumores localmente avanzados, se puede realizar congelación intraoperatoria para comprobar la afectación vesicular serosa. Cuando se puede lograr la resección R₀, especialmente en aquellos pacientes con una metástasis solitaria y un intervalo libre de enfermedad prolongado, la sobrevida aumenta¹⁴.

Revisiones recientes de la literatura encontraron que más de la mitad de los pacientes estaban vivos sin evidencia de enfermedad a los 24 meses post-resección de la metástasis^{8,13,14}. El tiempo medio de seguimiento fue de 26.9 meses, con recidiva en el 35.3% de los casos y el 66.7% de las recurrencias fueron múltiples. Otros órganos afectados fueron páncreas (16.7%), huesos (8.3%) y pulmones (8.1%). La muerte ocurrió en 6 casos (17.1%). Algunos autores intentaron identificar factores pronósticos⁶, encontrando que el tiempo desde el diagnóstico inicial del CRCC era el único predictor favorable con una supervivencia a 5 años estimada en 59%, mientras que Nojima y col.¹¹ encontraron que tanto el intervalo libre de enfermedad como la metástasis en un solo sitio son factores pronósticos favorables.

El uso de quimioterapia, radioterapia o terapia antiangiogénica se describieron en algunos casos como tratamiento adyuvante sin evidencia concreta de su papel después de la resección quirúrgica^{14,15}.

Aunque la metástasis vesicular de un CRCC es una entidad poco común, el cirujano debe considerar la posibilidad de la presencia metacrónica de estos tumores en contexto de antecedente conocido de CRCC. El diagnóstico diferencial prequirúrgico entre el carcinoma primario de vesícula biliar y la metástasis del CRCC es difícil y, a menudo, el diagnóstico final se realiza mediante el examen histopatológico. A pesar de los pocos datos disponibles en la literatura, la resección quirúrgica completa parece ser la opción que ofrece mejores tasas de supervivencia global libre de enfermedad. Son necesarios más estudios que se centren en mejores estrategias diagnósticas y en otras opciones de tratamiento efectivas.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar

Bibliografía

1. McLaughlin JK, Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF, Jr. Renal cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF (editors). *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed.; New York, NY: Oxford University Press 1996, pp. 1141-55.
2. Fang X, Gupta N, Shen SS, et al. Intraluminal polypoid metastasis of renal cell carcinoma in gallbladder mimicking gallbladder polyp. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1003-9.
3. Turner G, Flint R. Metastatic renal cell carcinoma-an unexpected finding after laparoscopic cholecystectomy. *N Z Med J* 2014; 127: 110-2.
4. Patel S, Zebian B, Gurjar S, et al. An unusual gallbladder polyp-site of metastatic renal cell carcinoma: a case report. *Cases J* 2009; 2: 172.
5. Kawahara T, Ohshiro H, Sekiguchi Z, et al. Gallbladder metastasis from renal cell carcinoma. *Case Rep Oncol* 2010; 3: 30-4.
6. Weiss L, Harlos JP, Torhorst J, et al. Metastatic patterns of renal carcinoma: an analysis of 687 necropsies. *J Cancer Res Clin Oncol* 1988; 114: 605-12.
7. Shyr BU, Chen SC, Shyr YM, et al. Metastatic polyp of the gallbladder from renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2017; 17: 244.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30.
9. Sand M, Bechara FG, Kopp J. Gallbladder metastasis from renal cell carcinoma mimicking acute cholecystitis. *Eur J Med Res* 2009; 14: 90-2.
10. Maldazys JD., DeKernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol* 1986; 36: 376-9.
11. Nojima H, Cho A, Yamamoto H, et al. Renal cell carcinoma with unusual metastasis to the gallbladder. *J Hepato-Biliary-Pancreat Surg* 2008; 15: 209-12.
12. Ueda I, Aoki T, Oki H. Gallbladder metastasis from renal cell carcinoma: a case report with review of the literature. *Magn Reson Med Sc* 2015; 14: 133-8.
13. Saito Y, Okuda H, Yoshida M, et al. Gallbladder metastasis of renal clear cell carcinoma 15 years after primary cancer excision: a case report. *J Med Case Rep* 2018; 12: 162.
14. Patterson GT, Ullah A, Elhelf I, Madi R, Kavuri SK, Karim NA. The unusual presentation of a single case of synchronous metastatic clear cell renal cell carcinoma to the gallbladder: A case report and literature review. *Curr Health Sci J* 2021; 47: 457-61.
15. de Bitter TJJ, Trapman DM, Simmer F, et al. Metastasis in the gallbladder: does literature reflect reality? *Virchows Arch* 2022; 480: 1201-9.