



## Revisión

# Metástasis parotídea de carcinoma de células claras renal con presencia simultánea de pseudoaneurisma arterial. Caso clínico y revisión de la literatura

Francisco García-Molina<sup>1,2\*</sup>, Alfonso Aliaga Sánchez<sup>2,3</sup>, Guillermo Ricote Sánchez<sup>4</sup>, Alfonso Aliaga Rodríguez<sup>5</sup> y Francisco Martínez Díaz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia, España. <sup>2</sup>Universidad de Murcia, España. <sup>3</sup>Servicio de Cirugía Maxilofacial. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia, España. <sup>4</sup>Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia, España. <sup>5</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar, Murcia, España

### ARTICLE INFORMATION

#### Article history:

Received: 20 de mayo de 2021

Accepted: 05 de octubre de 2022

#### Palabras clave:

Parótida, metástasis, carcinoma de células renales de célula clara, inmunohistoquímica, pseudoaneurisma.

### R E S U M E N

Las metástasis en glándula parótida son muy poco frecuentes. Presentamos el caso de una mujer de 73 años cuyos antecedentes oncológicos principales a destacar son carcinoma ductal infiltrante de mama tratado con mastectomía y linfadenectomía axilar y, posteriormente, carcinoma de células renales de célula clara bilaterales metacrónicos tratados con nefrectomía radical. Desde entonces la mujer se encuentra en diálisis. Presenta tumoración en parótida de 4 cm, que radiológicamente es catalogada como pseudoaneurisma arterial intraparotídeo. Tras la extirpación de la parótida, seis años después de la última nefrectomía, en el estudio anatomopatológico se observa, junto a vasos dilatados, lesión neoplásica compatible morfológica e inmunohistoquímicamente con metástasis de carcinoma de células renales de célula clara. Se ha realizado una profunda revisión de la literatura encontrando menos de 60 casos descritos de metástasis parotídea de carcinoma de células renales de célula clara. Analizándolos observamos metástasis en otros lugares en el 61 % de los mismos, principalmente pulmonares, óseas y en glándulas adrenales, existiendo mayor porcentaje de segundas metástasis (70 %) cuando hay sincronía entre carcinoma renal y metástasis parotídea.

En conclusión, presentamos un caso inusual de metástasis tardía de carcinoma renal de célula clara en parótida, y el primero, según nuestro conocimiento, que se diagnostica como hallazgo incidental en la extirpación de un aneurisma intraparotídeo.

#### \*Correspondence:

E-mail: [pacogm@um.es](mailto:pacogm@um.es) (Francisco García-Molina).

<http://dx.doi.org/10.20986/recom.2022.1370/2022>

1130-0558/© 2022 SECOM CyC. Publicado por Inspira Network. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Parotid metastasis of clear cell renal carcinoma with simultaneous presence of arterial pseudoaneurysm. Case report and review of literature

### ABSTRACT

#### Keywords:

Parotid gland, metastases, clear cell renal cell carcinoma, immunohistochemistry, pseudoaneurysm.

Parotid gland metastases are very rare. We present the case of a 73-year-old woman whose main oncological history to highlight is infiltrating ductal carcinoma of the breast treated with mastectomy and axillary lymphadenectomy and after that, metachronous bilateral clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy. Since then, the woman has been on dialysis. It presents a 4 cm parotid tumor, which is radiologically classified as an intraparotid arterial pseudoaneurysm. After extirpation of the parotid gland, six years after the last nephrectomy, in the pathological study, together with dilated vessels, a neoplastic lesion compatible morphologically and immunohistochemically with metastasis of clear cell renal cell carcinoma is observed. A thorough review of the literature has been carried out, finding less than 60 reported cases of parotid metastasis from clear cell renal cell carcinoma. Analyzing them, we observed metastases in other places in 61 % of them, mainly lung, bone and adrenal glands, with a higher percentage of second metastases (70 %) when there was a synchrony between renal carcinoma and parotid metastasis.

In conclusion, we have presented an unusual case of late metastasis of clear cell renal carcinoma in the parotid, and the first –to our knowledge–, which is diagnosed as an incidental finding in the removal of an intraparotid aneurysm.

## INTRODUCCIÓN

La infiltración metastásica de la glándula parótida es muy rara. Se han descrito metástasis de cánceres de pulmón, cerebro, mama, glándula tiroidea y tracto gastrointestinal<sup>1</sup>, siendo aún mucho más raras las de carcinomas renales (58 casos descritos en la literatura). Igualmente, rara es la presencia de un aneurisma arterial intraparotídeo<sup>2,3</sup>. Describimos ambas lesiones simultáneas, dándose la particularidad de que, al extirpar el aneurisma intraparotídeo, previa embolización arterial, se detectó incidentalmente la metástasis de un carcinoma de células renales de células claras en un paciente con nefrectomía bilateral previa que se encontraba en diálisis y con enfermedad metastásica renal a distancia.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 73 años con antecedentes de hipertensión, dislipemia e insuficiencia cardiaca, correctamente controlada farmacológicamente. Carcinoma ductal infiltrante de mama previo 2006 que se trató con lumpectomía y linfadenectomía axilar y posterior mastectomía izquierda radical en 2010 por recaída, quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia adyuvante sin evidencia de recidiva tumoral actual. Por otro lado, la paciente presentó dos carcinomas de células claras renales metacrónicos, tratados con nefrectomía radical izquierda en 2006 y nefrectomía radical derecha en 2014. Desde entonces la paciente se encuentra en diálisis.

En enero de 2017 presenta recaída pulmonar, ganglionar mediastínica, así como en el lecho quirúrgico renal izquierdo.

Tras rechazar la paciente la realización de una ecofibroendoscopia diagnóstica, se decide el seguimiento de la recaída con control radiológico y clínico. La neoplasia se sigue diseminando con la aparición en mayo de 2019 de metástasis pancreáticas, suprarrenales y en músculo psoas izquierdo, todas asintomáticas.

Por otra parte, la paciente, desde octubre de 2018, presenta una tumoración vascular en parótida de 2 cm, de crecimiento lento, que llega a alcanzar unos 4 cm a la palpación, confirmándose con ecografía un pseudoaneurisma arterial. La paciente no presentó signos de afectación del nervio facial. Se realiza RM cervical centrada en la región parotídea en secuencias axiales TSE T1 FS, T2, TIRM, DWI/ADC, y coronal T1 TSE, sin administrar contraste i.v. por la insuficiencia renal crónica de la paciente en hemodiálisis (riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica). Se completa el estudio con angio-TC del cuello. Tanto en el TAC como en la RM se observa una lesión vascular nodular intraparotídea derecha localizada en los lóbulos superficial y profundo compatible con pseudoaneurisma trombosado parcialmente con un nidus de 23 mm (Figuras 1 y 2). Presenta signos de shunt arteriovenoso, con aporte arterial por ramas de la arteria carótida externa y drenaje venoso a ramas de la vena yugular interna y de la vena retromandibular. Se decide embolización previa para obturar los vasos aferentes y es intervenida en junio de 2020 en nuestro Hospital, extirpando la totalidad de la tumoración vascular parotídea derecha que afecta al lóbulo superficial y profundo, respetando las ramas del nervio facial (Figura 3).

El análisis anatomopatológico demostró una proliferación vascular constituida por vasos irregulares, dilatados, tortuosos, con escaso estroma entre ellos, anexa a una lesión neoplásica

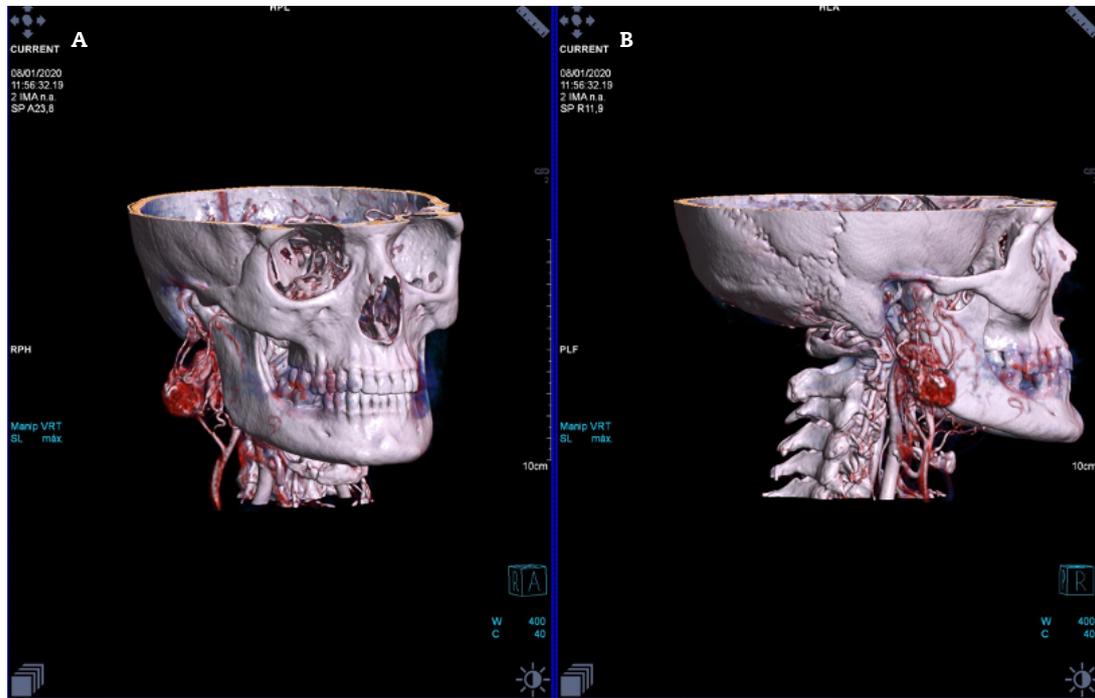


Figura 1. Reconstrucción en 3D a partir del angio TC con contraste. Proyecciones oblicua (1A) y lateral (1B), donde se observa la lesión vascular a nivel de la parótida.



Figura 2. Reconstrucción en 3D a partir del angio TC con contraste, proyección A-P, y eliminando los planos óseos, donde se observa la lesión vascular a nivel de la parótida.

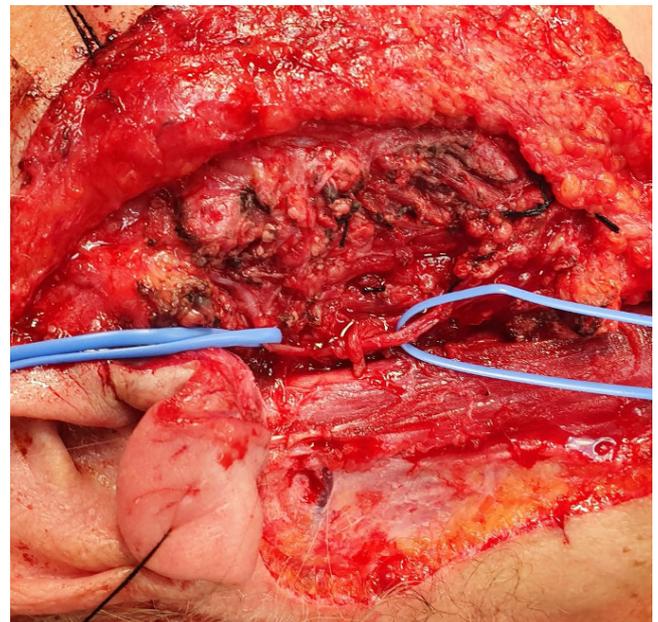


Figura 3. Detalle de la intervención quirúrgica de parotidectomía total, con preservación del facial realizada como tratamiento de tumor vascular de parótida, y tras embolización arterial.

conformada por células de citoplasma claro, morfología poligonal, bordes bien definidos (Figura 4) que inmunohistoquímicamente expresa CD10, CKAE1/AE3, vimentina, PAX 8, EMA y ausencia de expresión para CEA, S100, AcML, CK7, CK20 y p63, que confirma el diagnóstico de metástasis de primario cono-

cido "carcinoma de células renales de célula clara (CCRCC)" y que afectaba a los bordes quirúrgicos de la resección (Figura 5).

Actualmente la paciente se encuentra en progresión con realce en espacio parotídeo derecho que infiltra conducto auditivo externo, mastoides, oído medio, espacio pterigoideo,

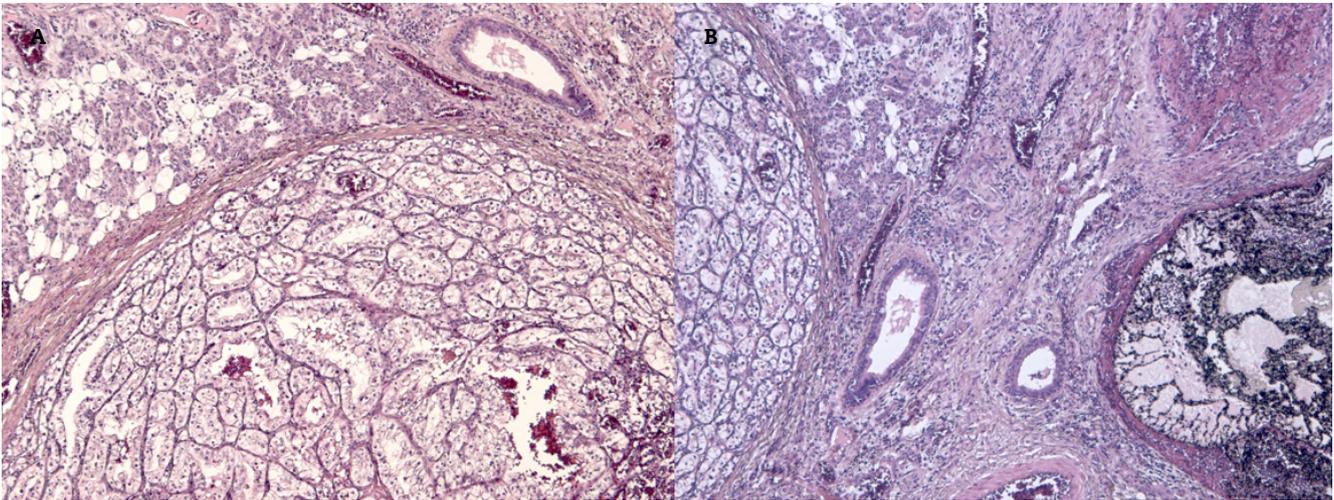


Figura 4. A: área tumoral muy bien definida, pseudoencapsulada, constituida por células poligonales de perímetro remarcado, y citoplasma claro compatible morfológicamente con metástasis de CCRCC. Desplazado en la esquina superior izquierda. se observan restos de parénquima de glándula salivar conservados. B: a la derecha de la imagen, se observa un vaso dilatado con material de embolización de color negro en su luz. A la izquierda, tumor semejante al descrito en imagen A.

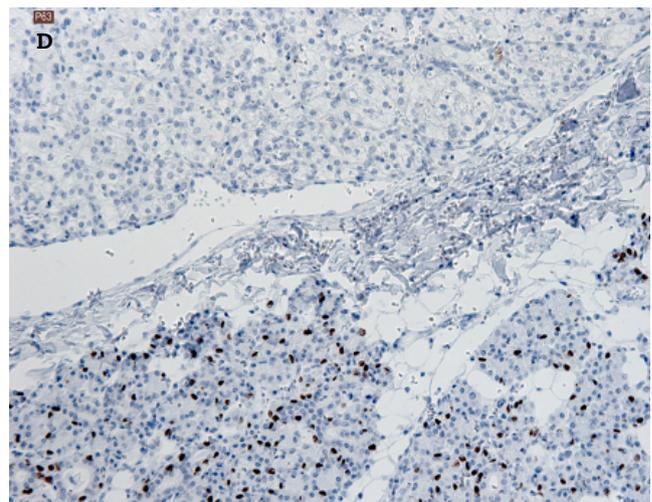
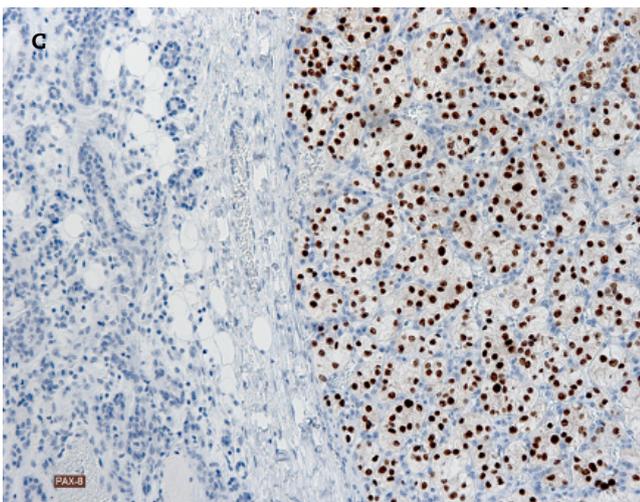
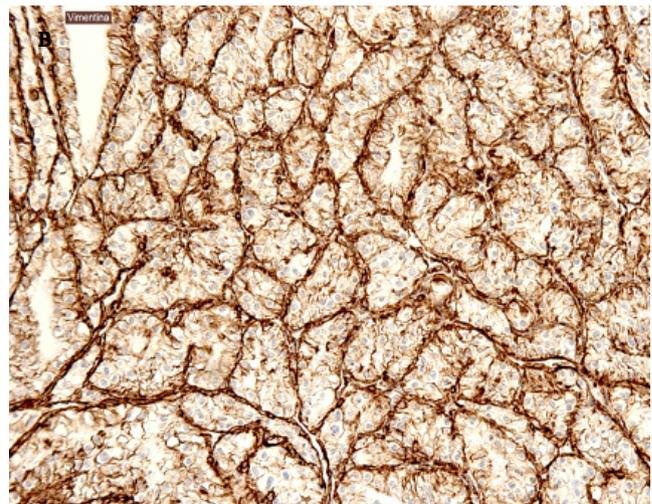
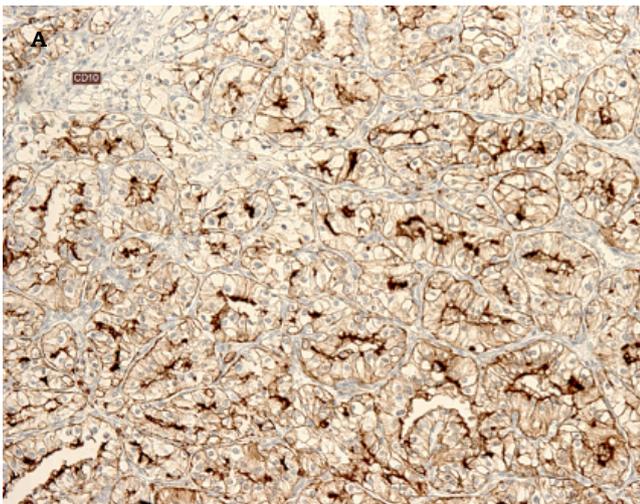


Figura 5. Inmunohistoquímica. Las células tumorales son inmunohistoquímicamente positivas para CD10 (A), vimentina (B), PAX 8 (C) y negativas para p63 (D).

articulación temporomandibular, inserción del músculo esternocleidomastoideo y espacio parafaríngeo preestiloideo del lado derecho. Solo recibe tratamiento sintomático a petición de la paciente.

## DISCUSIÓN

La infiltración metastásica de la glándula parótida representa una pequeña parte de las lesiones malignas parotídeas, que en total constituyen el 3-6 % de los cánceres de cabeza y cuello. Las metástasis más frecuentes son las procedentes de neoplasias cutáneas de cabeza y cuello (melanoma y carcinoma de células escamosas), representando las de origen renal menos del 3 % de todas ellas<sup>4-8</sup>.

El tipo de células claras (CCRCC) constituye el 70-80 % de los carcinomas de células renales y tiene una tendencia a metastatizar vía sanguínea a través de la invasión de la vena renal. Debido a ello es frecuente que metastatice en lugares inusuales y de forma metacrónica tardía (incluso más de 10 años desde el diagnóstico), e incluso que se diagnostique inicialmente por sus metástasis<sup>9</sup>.

Nuestra revisión incluye 58 casos descritos en la bibliografía<sup>1,4-8,10-49</sup> desde el primer caso de metástasis en parótida por CCRCC publicado por Patey y cols. en 1965<sup>4</sup>. El nuestro sería el 59. Otras revisiones realizadas solo incluyen 30 casos (Spreato y cols.)<sup>5</sup>, 36 casos (Udager y cols. 2014)<sup>6</sup> y 40 casos (Rocca y cols. 2017)<sup>7</sup>.

La búsqueda de bibliografía se hizo con PubMed, en un rango de fechas de 1965-2022, y buscando con los términos "Renal Cell Carcinoma" "Parotid gland" o "Parotid". También se obtuvieron referencias de "Casos clínicos" adicionales en la bibliografía de los artículos obtenidos en la búsqueda. Se incluyeron en la revisión artículos en inglés y en español. Los "casos clínicos" que no aportaran suficiente información fueron excluidos. También se hicieron búsquedas bibliográficas con los términos "Parotid" y "aneurism".

El rango de edad en nuestra revisión fue de 40-83 años. La ratio V/H fue de 31/25 (3 no informados). La relación entre la aparición del CCRCC y la metástasis de la parótida es de forma metacrónica en 33 casos y sincrónica en 21 casos. En los casos metacrónicos el rango de tiempo transcurrido entre el CCRCC y la metástasis oscila entre 4 meses a 19 años. La forma de presentación mayoritaria es como una tumoración parotídea unilateral y asintomática. En ocasiones, puede estar asociada a dolor, pulsaciones locales y tinnitus. La debilidad del nervio facial solo ha sido descrita en uno de los casos.

Para el diagnóstico diferencial entre metástasis de CCRCC y carcinoma primario de glándula parótida (sobre todo del carcinoma de células acinares y de la neoplasia de célula clara primaria), se podría utilizar la PAAF, aunque su uso es muy controvertido, siendo la biopsia la más útil, ya que nos permite realizar técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas. En el caso de carcinoma de célula clara renal, con la tinción de PAS es (+) y diastasa soluble (glucógeno intracitoplasmático)<sup>7</sup> y con técnicas inmunohistoquímicas es positivo para CD10, vimentina, CK AE1/AE3, EMA, PAX 8 y CAM5.2 y negativo para CEA, S100, AcML, CK7, CK20 y p63, aunque no

en todos los casos hubo confirmación inmunohistoquímica, basándose el diagnóstico en estos casos, en la morfología y en la clínica (antecedentes de CCR). El CEA es un marcador con más positividad en tumores de células claras de origen parotídeo<sup>28</sup>.

El pronóstico de estos pacientes depende en gran medida de la presencia de otras metástasis a distancia y la propia biología intrínseca del tumor. La literatura indica que casi el 60 % de los pacientes que presentan metástasis de CCR en parótida presentan focos metastásicos en otros órganos<sup>50</sup>. Nuestros datos coinciden con los datos citados, ya que hemos observado metástasis extra parotídeas documentadas en 36 de los 59 pacientes (61 %).

La metástasis concomitante más frecuente fue en el pulmón (14 casos de 59), seguidas de las óseas y adrenales (8 casos de 59 cada una de ellas), hígado (7 casos de 59), ganglios linfáticos (6 casos de 59), cerebro (5 casos de 59), piel y tejidos subcutáneos (3 casos de 59) y páncreas (3 casos de 59). Nuestro caso presentaba metástasis pulmonares, en glándula adrenal, ganglios linfáticos y páncreas.

La presentación metacrónica de la metástasis parotídea se correlaciona con menor agresividad que la presentación sincrónica<sup>50</sup>. Además, solo el 55 % de las metástasis parotídeas metacrónicas presentan metástasis concomitantes en otras localizaciones, mientras que en el caso de las metástasis sincrónicas la cifra asciende al 70 %, confirmando, por lo tanto, un peor pronóstico en el caso de la sincronía.

El tratamiento de elección en más del 90 % de los casos es la cirugía.

El pseudoaneurisma de las arterias carótidas extracraneales es muy poco frecuente<sup>51-53</sup>. Fernández y cols., en 2015<sup>54</sup>, revisaron la casuística y solo encontraron 13 casos, de entre los 13 solo 7 eran pseudoaneurismas intraparotídeos. Suelen presentarse como masas parotídeas. Como factor etiológico fundamental se considera las maniobras de Valsalva repetidas. Iziki y cols., en 2019<sup>55</sup>, también revisaron el tópico y encontraron 14 casos de pseudoaneurisma que involucrara a la arteria carótida externa o sus ramas y solo 5 casos que afectaran al segmento intraparotídeo, y presentaron un caso donde desarrollaron la hipótesis de que el pseudoaneurisma intraparotídeo se había desarrollado sobre una enfermedad de Kimura. No podemos descartar que en nuestro caso el pseudoaneurisma se haya desarrollado sobre el carcinoma de células renales, al igual que proponen Iziki y cols., con el desarrollo de pseudoaneurisma sobre enfermedad de Kimura en su caso.

Se realizó cirugía porque se estaba produciendo un aumento de tamaño del pseudoaneurisma, lo cual es un criterio que va a favor de la extirpación<sup>54</sup>.

Nuestro caso es el primero descrito de cirugía de pseudoaneurisma arterial intraparotídeo donde se encuentra como hallazgo incidental una metástasis de CCRCC, lo que le confiere un especial interés. Queda abierta la discusión sobre la etiología de los pseudoaneurismas de la arteria carótida externa, ya que son muy pocos los casos publicados. Se propone maniobras de Valsalva repetidas o secundarios a patologías fundamentalmente. En los próximos años con la publicación y análisis de más casos se podrá llegar a una conclusión más elaborada.

## ÉTICA DE LA PUBLICACIÓN

Los autores confirman que han cumplido las normas éticas relevantes y que tienen el consentimiento informado de la paciente.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## BIBLIOGRAFÍA

- Li L, Friedrich RE, Schmelzle R, Donath K. Metachronous bilateral metastases of renal cell carcinoma to the parotid region. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59(4):434-8. DOI: 10.1053/joms.2001.21894.
- Ganc DT, Prestigiaco C, Baredes S. Intraparotid arterial aneurysm treated with embolization followed by surgical resection. *Ear Nose Throat J.* 2012;91(12):E4-6. DOI: 10.1177/014556131209101212.
- Coscarón Blanco E, Suárez Ortega MS, Martín Garrido EP. Intraparotid aneurysm of the posterior communicating vein. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2012;63(2):150-1. DOI: 10.1016/j.otorri.2010.10.010.
- Patey DH, Thackray AC, Keeling DH. Malignant disease of the parotid. *Br J Cancer.* 1965;19(4):712-7. DOI: 10.1038/bjc.1965.84.
- Spreafico R, Nicoletti G, Ferrario F, Scanziani R, Grasso M. Parotid metastasis from renal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2008;28(5): 266-8.
- Udager AM, Rungta SA. Metastatic renal cell carcinoma, clear cell type, of the parotid gland. *Diagn Cytopathol.* 2014;42(11):974-83. DOI: 10.1002/dc.23103.
- Rocca BJ, Gini A, Calandra C, Ginori A, Crivelli F. Parotid metastasis of renal cell carcinoma, mimicking primary clear cell oncocytoma: report of a case and brief review of the literature. *Pathologica.* 2017;109(4):384-8.
- Vara A, Madrigal B, Pérez del Río MJ, Díaz A, Mateos A, Sales C. Parotid metastasis from renal clear cell adenocarcinoma. *Urol Int.* 1998;61(3):196-8. DOI: 10.1159/000030308.
- Moch H, Bonsib SM, Delahunt B, Eble J, Egevad L, Grignon DJ, et al. Clear cell renal cell carcinoma. En: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (eds.). *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2016. p. 18-21.
- Hessan H, Strauss M, Sharkey FE. Urogenital tract carcinoma metastatic to the head and neck. *Laryngoscope.* 1986;96(12): 1352-6. DOI: 10.1288/00005537-198612000-00007.
- Harrison DJ, McLaren K, Tennant W. A clear cell tumour of the parotid. *J Laryngol Otol.* 1987;101(6):633-5. DOI: 10.1017/S0022215100102415.
- Owens RM, Friedman CD, Becker SP. Renal cell carcinoma with metastasis to the parotid gland: Case reports and review of the literature. *Head Neck.* 1989;11(2):174-8. DOI: 10.1002/hed.2880110212.
- Melnick SJ, Amazon K, Dembrow V. Metastatic renal cell carcinoma presenting as a parotid tumor: A case report with immunohistochemical findings and a review of the literature. *Hum Pathol.* 1989;20(2):195-7. DOI: 10.1016/0046-8177(89)90186-X.
- Günbay MU, Ceryan K, Küpelijogülü AA. Metastatic renal carcinoma to the parotid gland. *J Laryngol Otol.* 1989;103(4):417-8. DOI: 10.1017/S0022215100109119.
- Coppa GF, Oszczakiewicz M. Parotid gland metastasis from renal carcinoma. *Int Surg.* 1990;75(3):198-202.
- Pisani P, Angeli G, Krenghi M, Pia F. Renal carcinoma metastasis to the parotid gland. *J Laryngol Otol.* 1990;104(4):352-4. DOI: 10.1017/S0022215100112691.
- Sarangi PP, Hameed B. Bilateral parotid gland metastases from a hypernephroma. *J R Coll Surg Edinb.* 1991;36(2):128.
- Ravi R, Tongaonkar HB, Kulkarni JN, Kamat MR. Synchronous bilateral parotid metastases from renal cell carcinoma. A case report. *Indian J Cancer.* 1992;29(1):40-2.
- Borghi L, Bianchini E, Ballotta MR, Reale D. Metastatic renal cell carcinoma presenting as a parotid tumor: a case report. *Pathologica.* 1995;87(2):168-70.
- Sykes TC, Patel A, Archer D, Fisher C, Hendry WF. Parotid metastasis from renal cell carcinoma. *Br J Urol.* 1995;76(3):398-9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1995.tb07724.x.
- Stanley MW, Bardales RH, Farmer CE, Frierson Jr. HF, Suhlrand M, Powers CN, et al. Primary and metastatic high-grade carcinomas of the salivary glands: A cytologic-histologic correlation study of twenty cases. *Diagn Cytopathol.* 1995;13(1):37-43. DOI: 10.1002/dc.2840130109.
- Gangopadhyay K, Abuzeid MO, Martin JM, Saleem M. Metastatic renal cell carcinoma of the parotid gland presenting as a neck mass. *Int J Clin Pract.* 1998;52(3):196-8.
- Adil G, Murat D, Ayhan O, Özgür TM, Ibrahim Y, Fuat PA, et al. Renal cell carcinoma metastasis to the parotid gland. *BJU Int.* 1999;83(7):861-2. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1999.00106.x.
- Kundu S, Eynon-Lewis NJ, Radcliffe GJ. Extensive metastatic renal cell carcinoma presenting as facial nerve palsy. *J Laryngol Otol.* 2001;115(6):488-90. DOI: 10.1258/0022215011908009.
- Park YW, Hlivko TJ. Parotid gland metastasis from renal cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2002;112(3):453-6. DOI: 10.1097/00005537-200203000-00009.
- Gogus C, Kilic O, Tulunay O, Beduk Y. Solitary metastasis of renal cell carcinoma to the parotid gland 10 years after radical nephrectomy. *Int J Urol.* 2004;11(10):894-6. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2004.00902.x.
- Seijas BP, Franco FL, Sastre RM, García AA, López-Cedrún Cembranos JL. Metastatic renal cell carcinoma presenting as a parotid tumor. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99(5):554-7. DOI: 10.1016/j.tripleo.2004.08.007.
- Andreadis D, Nomikos A, Barbatis C. Metastatic renal clear cell carcinoma in the parotid gland: A study of immunohistochemical profile and cell adhesion molecules (CAMs) expression in two cases. *Pathol Oncol Res.* 2007;13(2):161. DOI: 10.1007/BF02893494.
- Newton JR, O'Donnell M, Samuel PR. A case of renal cell carcinoma metastasizing to the parotid gland. *Otolaryngol Neck Surg.* 2007;136(4 Suppl.):S65-7. DOI: 10.1016/j.otohns.2006.11.020.
- Mrena R, Leivo I, Passador-Santos F, Hagström J, Mäkitie AA. Histopathological findings in parotid gland metastases from renal cell carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2008;265(9):1005. DOI: 10.1007/s00405-008-0679-8.
- Spreafico R, Nicoletti G, Ferrario F, Scanziani R, Grasso M. Parotid metastasis from renal cell carcinoma: A case report and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2008;28(5): 266-8.
- Wayne M, Wang W, Bratcher J, Cumani B, Kasmin F, Cooperman A. Renal cell cancer without a renal primary. *World J Surg Oncol.* 2010;8:18. DOI: 10.1186/1477-7819-8-18.
- Laco J, Celakovsky P, Kalfert D, Hornychova H, Rybnikar T, Ryska A. Tumor-to-tumor metastasis: Warthin tumor as a recipient of lung carcinoma and of renal carcinoma – Report of two cases. *Pathol Res Pract.* 2010;206(7):458-62. DOI: 10.1016/j.prp.2009.06.013.

