



## ATROFIA INFLAMATORIA PROLIFERATIVA: POTENCIAL LESIÓN PRECURSORA DE ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO(\*)

### *PROLIFERATIVE INFLAMMATORY ATROPHY: POTENTIAL PRECURSOR LESION FOR PROSTATIC ADENOCARCINOMA*

Benedetti-Padrón Inés<sup>1</sup>  
Reyes Niradiz<sup>2</sup>

Correspondencia: ebenedettip1@unicartagena.edu.co

Recibido para evaluación: septiembre - 15 - 2013. Aceptado para publicación: noviembre - 20 - 2013

### RESUMEN

**Introducción:** la neoplasia intraepitelial prostática (PIN) es considerada actualmente como la única lesión precursora de cáncer de próstata (CaP); sin embargo se ha sospechado que lesiones atróficas podrían también estar involucradas en su carcinogénesis. En 1999 De Marzo propuso el término atrofia inflamatoria proliferativa (PIA) para denominar una lesión localizada en la zona periférica de la glándula, con células epiteliales altamente proliferativas, frecuentemente acompañada de inflamación, que ha sido postulada como posible lesión precursora de PIN y CaP.

**Objetivo:** revisar los conceptos de atrofia inflamatoria proliferativa (PIA), características morfológicas, genéticas, moleculares y explicar la capacidad precursora de PIN y CaP.

**Metodología:** se revisaron las bases de datos Pubmed, Scienccdirect, EBSCOhost y OvidSP en búsqueda de estudios, revisiones sistemáticas, consensos y meta-análisis con las palabras clave: Proliferative Inflammatory Atrophy, Prostatic Atrophy, Prostatic Carcinoma, usando como fecha límite diciembre de 2012.

**Resultados:** las alteraciones moleculares descritas en la PIA apoyan el origen de ésta lesión en un contexto de estrés oxidativo, posiblemente originado por las células inflamatorias circundantes, que induce en algunas células epiteliales la expresión de genes de defensa contra el daño oxidativo del genoma, mientras que aquellas que fallan en expresar estos genes se tornan vulnerables a oxidantes y electrófilos, lo que las hace propensas a desarrollar alteraciones genéticas que favorecerían su transformación en células cancerígenas. Esto, sumado a la asociación morfológica PIA-PIN/CaP, apunta a una relación progresiva entre estas lesiones.

\* Un producto del grupo de investigación Genética y Biología Molecular y del Grupo de Investigación Histopatología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

<sup>1</sup> Médico. Patólogo. Docente. Departamento de Ciencias Básicas. Facultad de Medicina. Candidata a Doctora. Doctorado en Ciencias Biomédicas. Universidad de Cartagena. Colombia.

<sup>2</sup> Químico Farmaceuta, Ms., PhD., Docente. Departamento de Ciencias Básicas. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

**Conclusiones:** se ha observado asociación topográfica y transición morfológica de la PIA con la PIN y el CaP. Además se han reportado alteraciones genéticas, somáticas y moleculares en la PIA similares a las observadas en PIN y CaP, por lo que la primera ha sido postulada como posible lesión precursora de las dos últimas. Sin embargo es controversial, algunos estudios no han encontrado pruebas suficientes para sustentar la postulación. **Rev.cienc.biomed.2014;5(1):88-99**

## **PALABRAS CLAVE**

Atrofia; Neoplasia de la próstata; Próstata.

## **SUMMARY**

**Introduction:** Prostatic Intraepithelial neoplasia (PIN) is currently considered as the only precursor lesion of prostate cancer (PCa); nevertheless, some years ago, it has been suspected that the atrophic lesions also might be involved in its carcinogenesis. In 1999, De Marzo prospered, the expression Proliferative Inflammatory Atrophy (PIA) to denominate a lesion located in the peripheral area of the gland, with epithelial cells with high proliferative potential, frequently accompanied of inflammation that has been postulated as possible precursor lesion of PIN and PCa.

**Objective:** To review the concepts about Proliferative Inflammatory Atrophy (PIA), its morphological, genetics and molecular characteristics and to explain the precursor capacity of PIN and PCa.

**Methods:** Databases Pubmed, Sciencedirect, EBSCOhost and OvidSP were reviewed in search of studies, systematic reviews, consensus and meta-analyses with keywords: Proliferative Inflammatory Atrophy, Prostatic Atrophy, Prostatic Carcinoma, using as due date December of 2012.

**Results:** Molecular disorders described in PIA support the beginning of these lesions in a context of oxidative stress, possibly caused by the surrounding inflammatory cells, which induce the expression of defense gene against the oxidative damage of the genome in some epithelial cells, while those that fail in the expression of these gene become vulnerable to oxidants and electrophiles, which do them prone to develop genetic disorders that will benefit their transformation in cells of PIN and PCa. The morphological association PIA-PIN/PCa points to a progressive relationship between these lesions.**Conclusion:** Topographic association and morphological transition of PIA with PIN and PCa have been observed. Besides, genetic, somatic and molecular disorders have been reported in PIA, similar to those observed in PIN and PCa due to it has been postulated as possible precursor lesion of both. Nevertheless, this approach is controversial because some studies have not found sufficient proofs to support this nomination. **Rev.cienc.biomed.2014;5(1):88-99**

## **KEYWORDS**

Atrophy; Prostatic Neoplasms; Prostate.

## **Convenciones:**

**ADN:** ácido desoxirribonucleico, **AR:** receptor androgénico, **ARNm:** ácido ribonucleico mensajero, **C/EBPs:** proteínas de unión al enhancer, **CaP:** cáncer de próstata, adenocarcinoma prostático, **CK8:** citoqueratina 8, **CK18:** citoqueratina 18, **CK14:** citoqueratina 14, **CK5:** citoqueratina 5, **cMET:** receptor de factor de crecimiento de hepatocitos, **COX2:** ciclo-oxigenasa 2, **Erb:** receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, **FISH:** hibridación in situ por fluorescencia, **H&E:** hematoxilina & eosina, **HPB:** hiperplasia prostática benigna, **GSTP1:** glutation-S transferasa Pi1, **LCM:** microdissección con captura láser, **LOH:** pérdida de la heterocigidad, **MSP:** PCR específica de metilación, **NSAID:** drogas anti-inflamatorias no esteroides, **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa, **PhIP:** 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo(4,5- bipyridine, **PIA:** atrofia inflamatoria proliferativa, **PIN:** neoplasia intraepitelial prostática, **PIP3:** fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato, **PSA:** antígeno prostático específico, **PTEN:** proteína similar a fosfatasa y tensina, **PTGS-2:** prostaglandina E sintetasa.

## INTRODUCCIÓN

Aunque la ocurrencia de CaP está estrechamente relacionada con la edad, su inicio y progresión están influenciados por la interacción de múltiples factores ambientales, fisiológicos, moleculares y hereditarios, cuyos efectos son exacerbados por el envejecimiento (1-4). Entre los factores ambientales involucrados, uno de los más estudiados es el desarrollo de inflamación crónica en la próstata, asociada a procesos infecciosos, factores hormonales y dietéticos (4-6). Estos últimos en particular han sido documentados como factores de riesgo importantes. Algunos alimentos pueden tener efecto promotor, mientras que otros con potente efecto antioxidante, parecen tener efecto protector. Ello apoya el papel del estrés oxidativo asociado a la inflamación dentro de la carcinogénesis prostática (4,7-10)

La carcinogénesis es un proceso complejo que involucra muchos cambios. En el caso del CaP comprende el cambio de glándulas benignas hasta carcinoma invasor, pasando por lesiones pre-malignas (11). Actualmente la neoplasia intraepitelial prostática (PIN) es considerada la lesión precursora del CaP (12,13), fundamentada en varios aspectos: mayor frecuencia de PIN en próstatas con CaP, asociación topográfica de PIN con CaP, transición frecuente entre PIN y focos de CaP, semejanza citológica, alteraciones moleculares compartidas e índices similares de proliferación y apoptosis (14). Cambios en el genotipo y el fenotipo en las células con PIN son intermedios entre las células epiteliales benignas y las malignas e indican deterioro en la diferenciación y en el control regulador celular (13). Clínicamente su importancia radica en que el diagnóstico de PIN se asocia con riesgo aumentado de CaP en una biopsia posterior. Riesgo 24% mayor que lo observado en biopsias iniciales con diagnóstico benigno (12).

La mayoría de los casos de cáncer prostático se desarrollan en la zona periférica de la glándula y con frecuencia se asocian a PIN, y los diferentes patrones de atrofia prostática son mucho más prevalentes en esta zona (3). Se han descrito dos tipos de atrofia prostática: [A] atrofia difusa y [B] atrofia focal.

La atrofia difusa es de tipo hormonal, producto de la disminución o bloqueo total de los niveles circulantes de andrógenos. Compromete toda la glándula en forma uniforme y presenta como características histológicas específicas, una capa de células basales prominente subyacente a una capa de células luminales cuboidales (15).

La atrofia focal no está relacionada con el descenso en el nivel de andrógenos, se presenta como focos aislados de glándulas atróficas rodeadas por glándulas de apariencia habitual, con frecuencia se localiza en la zona periférica y rara vez en la zona central de la próstata (15-18). Es reconocida microscópicamente a menor aumento como focos de glándulas de aspecto hiper Cromático. El epitelio está compuesto de dos capas de células, basales y luminales. Puede ser difícil discriminar las células basales en los cortes teñidos con H&E, por tanto para demostrar su presencia se puede requerir de inmunotinción con citoqueratinas (CK) específicas de células basales (19). También se ha descrito que en la mayoría de los casos, la atrofia prostática focal contiene infiltrado inflamatorio crónico, lo que llevó a McNeal a proponer la denominación de atrofia postinflamatoria y considerar que probablemente represente un remanente de procesos inflamatorios crónicos severos (15,20).

No hay claridad sobre si el epitelio prostático normal directamente origina la PIN o hay otra lesión intermedia. Tampoco se conoce si la PIN da origen directamente a CaP. Existe la posibilidad que tanto la PIN como el CaP podrían originarse de otras lesiones, entre las que se ha propuesto a la atrofia focal como potencial lesión precursora (21-24), aunque también se ha señalado que es un proceso benigno que no conduce a lesiones malignas (25-27). El objetivo es revisar los conceptos sobre atrofia inflamatoria proliferativa (PIA) y su posible participación como lesión precursora de PIN y CaP.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Tipo de estudio:** revisión temática. Se incluyeron en la búsqueda estudios, revisiones sistemáticas, temáticas, consensos, reuniones de expertos y meta-análisis.

**Tipo de participantes:** artículos publicados sobre atrofia inflamatoria proliferativa de la próstata.

**Tipo de intervención:** se incluyeron los estudios que evaluaran como criterio principal características morfológicas, genéticas y moleculares de atrofia inflamatoria proliferativa.

**Estrategia de búsqueda bibliográfica:** se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, EBSCOhost, OvidSP y Scielo, comprendiendo los artículos publicados hasta diciembre de 2012.

**Lenguajes considerados:** inglés y español.

**Términos claves:** se realizó la búsqueda con las palabras claves: Proliferative Inflammatory Atrophy, Prostatic Atrophy, Prostate Cancer.

**Métodos de revisión:** se estudiaron títulos, resúmenes y textos completos de los artículos identificados en las bases de datos, incluyéndose 58 artículos.

**Recopilación y análisis de datos:** se revisaron los estudios de forma independiente.

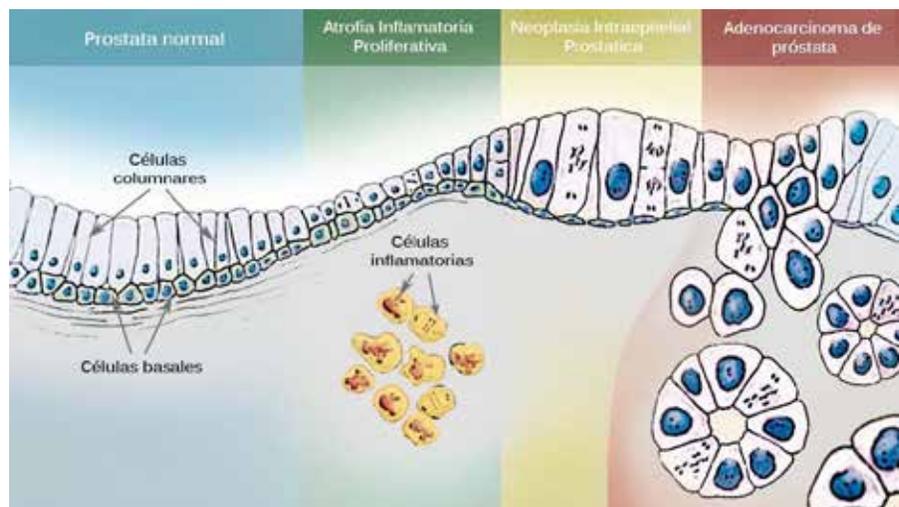
## RESULTADOS

Desde mediados del siglo pasado se planteó la hipótesis que la atrofia de la glándula prostática y la subsecuente proliferación de su epitelio representaban la lesión inicial del CaP (24,28,29). Aunque la atrofia en general es considerada un fenómeno regresivo, la atrofia focal prostática, a diferencia de la atrofia difusa asociada con la actividad hormonal, presenta baja tasa apoptótica similar a la de las glándulas no atroficas y un alto índice de proliferación celular. Ello fue señalado inicialmente por Ruska (30) por aumento de tinción inmunohistoquímica con el marcador de proliferación celular Ki-67 en las células epiteliales, y confirmado en estudios posteriores realizados por De Marzo y colaboradores (16,24), quienes plantearon que no parece ser el resultado de un proceso activo de involución, sino una lesión regenerativa en respuesta a eventos conducentes a pérdida celular.

Como resultado de la caracterización inmunohistoquímica y morfológica de la atrofia focal prostática, De Marzo y colaboradores propusieron el termino atrofia inflamatoria proliferativa (PIA), en razón de la asociación de inflamación y alto índice proliferativo, describiéndola como focos de atrofia focal, cuya morfología es de atrofia simple o hiperplasia postatrófica, con glándulas revestidas por doble capa celular, asociadas con células inflamatorias en el componente epitelial y estromal. Además del aumento de tinción para marcadores de proliferación celular, se observó aumento de tinción para GSTP1 y Bcl2, y disminución de tinción para el inhibidor de quinasa dependiente de ciclina p27<sup>Kip1</sup>, planteando que esta lesión se produce dentro del ambiente de estrés oxidativo generado por la inflamación (16).

La observación de que muchas de las células proliferativas parecen tener fenotipo de células secretoras o lumbales inmaduras, similares a las células de la PIN y del CaP, sumado al cambio en la fidelidad topográfica de proliferación observada en la PIA, a la alta prevalencia de PIA, PIN y CaP en la zona periférica de la próstata y a la presencia de focos de PIA y PIN dentro de la misma glándula, llevó a postular que podría representar una lesión precursora de PIN y por tanto de CaP. (Figura N° 1) (10,16).

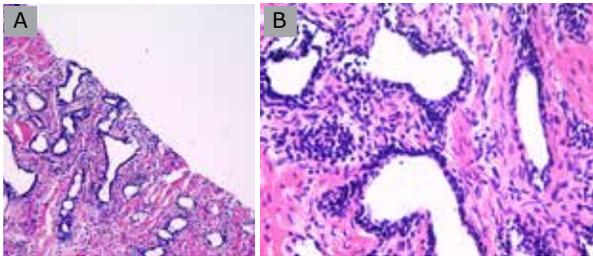
**CARACTERIZACION MORFOLÓGICA DE LA ATROFIA INFLAMATORIA PROLIFERATIVA.** En contraste con el tejido prostático normal, en la PIA el epitelio no forma pro-



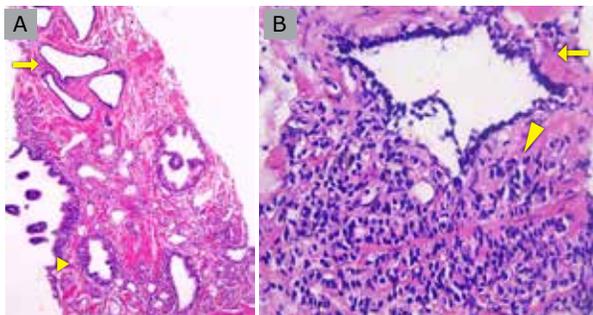
**Figura N° 1.** PIA como precursor de PIN y CaP.

yecciones papilares abundantes y las células lumbinales tienen escaso citoplasma y núcleo central pequeño, redondeado a ovoide con nucléolo no evidente o levemente agrandado, además el estroma periglandular usualmente presenta un infiltrado inflamatorio mononuclear compuesto por linfocitos, macrófagos y plasmocitos que también puede encontrarse dentro del epitelio y las luces glandulares (31).

A diferencia de lo que ocurre en el epitelio normal, muchas de las células proliferantes en la PIA se encuentran en el compartimiento luminal, lo que corresponde a cambios en la fidelidad topográfica de la proliferación, igual como ocurre en la PIN (32), ello es un hallazgo que permite plantear la posible participación como lesión precursora, junto con el parecido fenotípico entre las células de la PIA, PIN y CaP (16). Figura N° 2 y N° 3.



**Figura N° 2.** Morfología de la PIA. (A): Atrofia simple, acinos con apariencia basofílica (HE 100X). (B) Dos capas de células, células lumbinales cuboidales (HE 400X).



**Figura N° 3.** PIA en transición con PIN y adenocarcinoma. (A) Menor aumento de foco de PIA en vecindad de glándulas con PIN de alto grado y adenocarcinoma. Flechas: PIA. Cabezas de flechas: PIN (H&E, 100X). (B) Mediano aumento de glándula de PIA en vecindad de adenocarcinoma. Flechas: PIA. Cabezas de flechas: adenocarcinoma (H&E, 400X).

En las células atrofílicas fusionadas con focos de PIN y con CaP, se observa expresión de CK5/CK8, c-MET, GSTP1, COX2, C/EBPb,

siendo CK5 y GSTP1 los marcadores más intensamente expresados (23,31).

En las células de la PIA se ha documentado actividad proliferativa aumentada, por aumento del índice de tinción con el marcador de proliferación celular Ki-67, tanto en células basales como lumbinales, lo cual puede corresponder a una respuesta a la liberación local de factores de crecimiento, desencadenados por daño y pérdida de células epiteliales (16,23,30). Además sub-regulación del inhibidor de quinasa dependiente de ciclina p27<sup>kip1</sup> en las células lumbinales comparadas con las del epitelio no atrofílico (16). También existe evidencia que las células lumbinales atrofílicas tienen fenotipo intermedio, expresan Bcl-2 y casi todas expresan altos niveles de CK8/CK18. Muchas también expresan niveles bajos a moderados del receptor de andrógenos y PSA, lo que indica una diferenciación parcial hacia células lumbinales secretoras. Así mismo, algunas de estas células también expresan marcadores de células basales, definidos por positividad a CK5 o anticuerpo 34BE12 que reconoce CK1, CK5, CK10 y CK14. Sin embargo, la ausencia de expresión de CK14 y p63 en las células lumbinales de la PIA, demuestran que no son simplemente células basales (31).

La posible participación de la PIA como lesión precursora del CaP se ha fundamentado en: [A] Alta presencia de ambas lesiones en la zona periférica y baja en la zona central de la próstata. [B] Asociación topográfica de lesiones, en el 34.5% se ha observado fusión de la PIA con zonas de PIN en la misma glándula (16). Se ha descrito que comúnmente la atrofia se observa fusionada con la PIN, sugiriendo que algunas lesiones de PIN se originan directamente de la atrofia. Con menos frecuencia se ha observado fusionada con pequeños focos de CaP (29,33).

Estudios realizados en especímenes con CaP, han señalado transición directa entre la PIA y la PIN de alto grado, así como entre la PIA y el CaP. En uno de ellos (23) se reportó presencia de la PIA en el 17% y en el otro (17) del 42.5%. Wang y colaboradores reportaron transición entre la PIA y el CaP en el 28% de los casos (23), mientras que Putzi et al. no encontraron fusión con la PIA, en ninguno

de los focos de carcinoma, pero el 30.4% de ellos estaban localizados en zonas adyacentes a la PIA (17). Por su parte Nakayama y colaboradores describieron 25% de lesiones de PIA directamente fusionadas con PIN y dos pequeños focos de CaP fusionados con la PIA. Plantean que dichos hallazgos son indicadores de que las células atróficas pueden presentar cambios estructurales y atipias nucleares, que preceden en forma directa el desarrollo de la PIN o el CaP (33).

Shah y colaboradores identificaron hiperplasia postatrófica (subtipo de la PIA) en el 78.0% de los especímenes de prostatectomía y el 28.0% estaban adyacentes a focos de carcinoma. Este tipo de atrofia se asocia frecuentemente con CaP y se puede encontrar de forma aislada. Tiene índice de proliferación mayor que el de la atrofia simple, lo cual es acorde con su aspecto histológico (24).

Putzi también anotó que el porcentaje de focos de CaP adyacentes a PIA, es mayor al observado cercano a PIN (17). Hallazgo similar ha sido descrito por Tomas y colaboradores (34).

La PIA ha sido encontrada con mayor frecuencia en próstatas con CaP, que en próstatas con HPB, sin embargo, se debe tener en cuenta que los cortes de tejido con HPB suelen corresponder a la zona transicional de la próstata, lo que podría explicar la diferente presencia de atrofia en diversas zonas de la glándula. La PIA se encuentra con mayor frecuencia en la zona periférica de la próstata, con o sin CaP, sin relación con la edad, el score de Gleason y el TNM (34). También se ha reportado mayor número de focos atróficos en pacientes de edad avanzada (26,35). Se ha descrito a la atrofia simple como el tipo más común de PIA (16,34,36), mientras que la hiperplasia postatrófica ha sido observada con igual frecuencia en CaP y en su ausencia (34)(25).

**ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN LA ATROFIA INFLAMATORIA PROLIFERATIVA.** Las células de la PIA pueden contener aberraciones cromosómicas similares a las descritas en la PIN y el CaP (37). En estudios realizados a través de FISH, se ha encontrado que las células de la PIA presentan au-

mento de señales centroméricas del cromosoma 8 (24,38), por pérdida de 8p (38,39) y ganancia de 8q24 (37,38). Sin embargo, no se han encontrado alteraciones clonales indicadoras de ganancia de la región centromérica del cromosoma 8, pérdida de 8p o ganancia de 8q24, por lo que estas mutaciones y alteraciones cromosómicas no clonales pueden indicar daño genómico y/o el inicio de inestabilidad genómica (3).

En un estudio se compararon, por medio de FISH, los cambios en el cromosoma 8 entre tejido prostático sano y tumoral. Los normales (benigno, hiperplásico o atrófico) no fueron genéticamente idénticos, se encontró un porcentaje alto de núcleos con pérdida de 8p y ganancia de 8c en el tejido atrófico, alteración encontrada en un porcentaje aún mayor en los tejidos con CaP (39). Adicionalmente en la hiperplasia postatrófica, se observó incremento significativo en el porcentaje de núcleos con más de tres señales de fluorescencia para 8c en comparación con la atrofia simple y la PIN, superada solo por el CaP. También se describe aumento en el porcentaje de núcleos con trisomía para 8c en la PIA, PIN de alto grado y CaP, en comparación con el tejido prostático benigno, hallazgos que demuestran fuerte asociación entre hiperplasia postatrófica y CaP (7,24).

Aberraciones genéticas específicas en el cromosoma 8, se han descrito en el CaP avanzado, ya sean pérdidas de 8p, ganancia de centrómero 8 o de las secuencias 8q. todas ellas también han sido asociadas al pronóstico del CaP. La pérdida de 8p se encuentra con mayor frecuencia en patologías mal diferenciadas. La ganancia de 8c se ha descrito como una alteración molecular común en la PIA y en PIN (40), y se asocia a mal pronóstico del CaP (24). La pérdida de 8p22 parece ser un evento temprano y la ganancia de 8q24, un evento tardío en la carcinogénesis prostática (38). En otros estudios, como el de Yildiz-Sezer y colaboradores (38), la PIA y la PIN presentaron altos porcentajes de pérdida de 8p22, significativamente más altos que lo observado en el epitelio normal. En dicha región se encuentra el gen LPL, candidato a supresor de CaP, que participa en el metabolismo de las lipoproteínas y al parecer está relacionado con la ingesta de dieta

rica en grasas y carcinogénesis prostática, además del gen de susceptibilidad para CaP, MSR1, mutado en familias con CaP hereditario (38).

La ganancia de 8q24 conlleva amplificación del oncogen *c-MYC*. Este gen codifica la proteína *c-MYC*, factor de transcripción que participa en la inmortalización de las células epiteliales humanas y en procesos de progresión del ciclo celular, metabolismo, biogénesis de ribosomas, síntesis proteica y función mitocondrial (9). *c-MYC* se ha encontrado sobre expresado en varios tipos de tumores. En cultivos de células de epitelio prostático ha llevado a inmortalización celular y se cree que podría brindar ventajas proliferativas que les permiten crecer en condiciones desfavorables (38). Su activación es alteración somática temprana en la carcinogénesis prostática, y se ha observado su sobre expresión a nivel del ARNm en el 80 a 90% de casos de CaP (9,41,42).

Otro gen sobre-expresado en la PIA, es el supresor de tumor p53, localizado en el brazo corto del cromosoma 17, que consta de 11 exones y 10 intrones y codifica una proteína de 393 aminoácidos (23,43), siendo este hallazgo infrecuente en CaP y casi nunca descrito en PIN, por lo que dicha sobre expresión se considera asociada al daño oxidativo asociado a la inflamación (37). También se han encontrado mutaciones de p53 asociadas a hiperplasia postatrófica, que pueden conducir a transformación neoplásica por alteración de la actividad supresora de tumor. En un estudio realizado en Japón, encontraron mutaciones en este gen en 5.3% de casos de hiperplasia postatrófica, similar a lo descrito en la PIN, sin encontrarse en el epitelio normal (7,23,43).

**ALTERACIONES MOLECULARES EN LA ATROFIA INFLAMATORIA PROLIFERATIVA.** Varias vías moleculares que están involucradas en el CaP también se encuentran alteradas en la PIA. Se ha detectado que NKX3.1, CDKN1B y PTEN, que normalmente se encuentran altamente expresados en tejido prostático sano, están disminuidos o ausentes en la PIN y en el CaP, se encuentran subregulados en las lesiones de atrofia focal, y su sobre expresión causa disminu-

ción del crecimiento en líneas celulares de CaP (16,31,40).

El gen homeobox NKX3.1 es un gen específico de la próstata regulado por andrógenos, involucrado en el desarrollo prostático (9,44). Participa en la disminución del daño oxidativo del genoma, por su capacidad de activar la expresión de genes involucrados en la eliminación de los radicales libres (9). NKX3.1 es supresor de tumor por su efecto inhibitorio en la proliferación celular. Está localizado en el cromosoma 8p21.2, dentro de una región con LOH. Además induce regulación epigenética, tal vez mediada por metilación del promotor (1,40). Su disminución en casi todos los CaP y ausencia en tumores avanzados, ha llevado a plantear que la expresión de NKX3.1 es seleccionada para la reducción y no para la pérdida durante la progresión del CaP (1,9). La expresión de NKX3.1 se ha encontrado muy disminuida en PIN y en PIA, comparados con el epitelio prostático normal (9). En el estudio realizado por Bethel et al., se observó marcada disminución, tanto en intensidad como en área, de la tinción inmunohistoquímica para NKX3.1 en la PIA. Esta expresión disminuida puede contribuir al daño oxidativo observado en estas lesiones, por control de la expresión de enzimas antioxidantes que llevan a aumento del daño oxidativo del ADN (40).

El gen CDKN1B que codifica p27<sup>Kip1</sup>, un inhibidor de los complejos de quinasas dependientes de ciclina, cuya activación conlleva bloqueo de la progresión del ciclo celular, se ha observado disminuido en la PIN y el CaP en comparación con el epitelio prostático normal. Su expresión disminuida junto con la caracterización de citoqueratinas en un subgrupo de células del epitelio prostático, llevó a postular la existencia de las llamadas células intermedias, que estarían entre las células madre en la capa basal y células maduras en la capa luminal, que tienen una capacidad potencialmente proliferativa en presencia de un estímulo apropiado (45).

El gen PTEN, localizado en la región cromosómica 10q23, frecuentemente presenta pérdida alélica en el CaP, como un evento temprano en la carcinogénesis prostática correlacionado con la progresión a enfermedad

agresiva, aunque se han reportado niveles bajos de expresión asociados a tumores de naturaleza indolente, similar a la haploinsuficiencia observada en NKX3.1 y p27<sup>Kip1</sup> (1). Un producto de este gen, la proteína PTEN es la responsable de la defosforilación e inactivación de PIP3, un segundo mensajero producido posteriormente a la activación de la quinasa de PIP3 en respuesta a la unión de varios receptores de factores de crecimiento. PIP3 es requerido para la activación de la quinasa de proteína AKT, que resulta en la inhibición de la apoptosis. Deleciones homocigotas y mutaciones en un subgrupo de CaP y la pérdida de su expresión se relacionan con score de Gleason de alto grado y enfermedad avanzada (9).

También se ha descrito en la PIA la sobreexpresión de la proteína supresora de apoptosis Bcl-2, evidenciada por aumento en su tinción inmunohistoquímica en las células luminales, a diferencia del patrón observado en el epitelio normal, en el que dicha tinción se observa aumentada solamente en las células basales (16,46,47). Esta sobreexpresión de Bcl-2 ha sido observada en la PIN y en el CaP, asociada a inflamación crónica y se ha sugerido que puede ser inducida por COX2 en líneas celulares de CaP (46). La extensión de la expresión de Bcl-2 en la PIA se correlacionó con el tipo de lesión, presentándose niveles más altos en las lesiones que contienen hiperplasia postatrófica. Estos hallazgos explican los bajos niveles de apoptosis observados en estas lesiones y favorecen el concepto que la PIA es una lesión regenerativa (16).

Otros productos de genes que se encuentran aumentados en la PIA son los inducidos en respuesta al estrés oxidativo o por señales asociadas con activación y proliferación celular incluyendo GSTP1, GSTA1, COX2 y p16 (16,48). El gen *GSTP1* es considerado un guardián del genoma, codifica glutatión-S-transferasa  $\pi$  (GSTP1), una enzima inducible que pertenece a las glutatión-transferasas. Ellas tienen papel importante en la detoxificación intracelular de electrófilos reactivos y productos del estrés oxidativo, protegiendo a las células del daño al ADN (9,48). GSTP1 es expresada normalmente en la capa de células basales y está ausente en la mayoría de

las células luminales secretoras no atróficas del epitelio prostático (16,23,33), en contraste, todas las lesiones de PIA presentan expresión aumentada de GSTP1 en la mayoría de las células luminales, siendo más elevada en los casos de hiperplasia postatrófica (16,23,33). Las células que no expresan GSTP1 están expuestas al daño oxidativo y por tanto propensas a desarrollar alteraciones genéticas y transformación neoplásica (16,31). La razón para la negatividad en algunas células de la PIA podría ser la presencia de un patrón de hipermetilación del promotor de *GSTP1* similar al encontrado en el CaP y en la PIN, demostrado en el 70% de los casos de PIN y en más del 90% de CaP (16,33,49), siendo *GSTP1* el gen afectado por hipermetilación más estudiado dentro de la carcinogénesis prostática (50,51). La pérdida de función de *GSTP1* en un porcentaje de células de la PIA y en alto porcentaje de PIN, puede indicar que dicha alteración se produce en una fase temprana de la carcinogénesis prostática, con pérdida de la protección que la enzima confiere contra las especies químicas reactivas y facilitando la activación de aminas heterocíclicas carcinógenas, presentes en las carnes sobreasadas, lo que puede explicar la relación entre consumo de dietas ricas en grasas animales y el riesgo de desarrollar CaP (10,50).

Hasta ahora no es claro el mecanismo de la metilación *de novo* del promotor de *GSTP1*. Se ha considerado que procesos inflamatorios crónicos o recurrentes pueden participar en este silenciamiento epigenético, similar a lo observado en varios casos de carcinogénesis epitelial (50). La inducción de GSTP1 en la PIA, en respuesta al estrés oxidativo, ha llevado a señalar la posibilidad de que otras glutatión-transferasas pudiesen igualmente ser inducidas. De GSTA1 solo se tenían datos sugestivos de una baja expresión en tejido prostático normal, sin claridad de su distribución en los diferentes compartimientos celulares o datos comparativos entre tejido prostático normal y PIA, PIN o CaP (48). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de GSTA1 en la PIA y la detectada en PIN y CaP. Esto constituye soporte adicional a la teoría que señala que las células de la PIA están respondiendo a un alto estrés oxidativo (48).

Al igual que GSTP1 y GSTA1, COX<sup>2</sup>, se ha encontrado sobre regulada en las células epiteliales de la PIA, hallazgos consistentes con el concepto de respuesta a estrés tisular aumentado. La sobre-regulación de COX<sup>2</sup> en células transformadas y tumores malignos se ha asociado a inducción de carcinogénesis a través de la promoción de angiogénesis, aumento de motilidad celular e incremento en la resistencia a la apoptosis (5,52). Como resultado, su actividad catalítica lleva a producción de radicales libres potencialmente dañinos al ADN. Ambos mecanismos contribuyen al daño genómico y a la transformación celular y son compatibles con el papel potencial de la inflamación en la carcinogénesis prostática y la posibilidad de reducción del riesgo de CaP con el uso regular de NSAIDs (7,52).

La sobre-regulación de COX2 en las células epiteliales lumbinales de las glándulas adyacentes al infiltrado inflamatorio y las células de la PIA, está relacionada con la inflamación crónica. Los datos inmunohistoquímicos muestran en las células COX2 positivas, un fenotipo diferente al de las células lumbinales, con alta tasa de proliferación y sobre expresión de Bcl-2, lo que se asocia a disminución de la apoptosis (46). Estos hallazgos sugieren que la expresión de COX2 en respuesta a la inflamación, puede contribuir al proceso de carcinogénesis prostática a través de su sobre-regulación en PIA, teniendo papel limitado en el CaP (52), y por tanto, el efecto de disminución de CaP propuesto para los NSAIDs, podría estar relacionado con la modulación de dichos niveles elevados de COX2 en PIA (7,53).

Una confirmación adicional de que las células de la PIA están sometidas a estrés y desarrollan regeneración tisular, es su expresión aumentada de la proteína c-MET, involucrada en reparación y motilidad celular (3), que conllevan funciones de proliferación, migración y diferenciación celular, generalmente asociadas con el rol postulado para las células intermedias del epitelio prostático, por tanto, su sobre-expresión en las células epiteliales de la PIA, está acorde con la denominación de estas lesiones como regenerativas y sirve de soporte a su postulación como células blanco de la transformación neoplásica en la próstata (31).

Otro gen que se ha descrito sobre-regulado en más del 80% de casos de CaP y en la PIN es el p16/CDKN2, un inhibidor de quinasas dependientes de ciclina que inactiva CDK4 y CDK6, al impedir la unión de estas a la ciclina D, llevando a hipofosforilación de la proteína Rb y detención del ciclo celular en la fase G1 (54). La razón de esta sobre-expresión no es clara, pero se cree que involucre alteraciones en la unión de proteínas que lo regulan (55). El estudio realizado por Faith y colaboradores señala que la expresión de p16 fue poco frecuente en el epitelio de glándulas prostáticas normales, comparada con la expresión aumentada que tienen glándulas atróficas. En ellas se observó tinción en las células lumbinales, heterogénea dentro de un acino o entre varios acinos, de manera que imitaba la expresión en lesiones premalignas y malignas. Es posible que el incremento de la proteína p16 en la PIA represente una respuesta celular dirigida a mantener homeostasis en respuesta a señales proliferativas y al estrés oxidativo (37,55).

**SEÑALAMIENTOS EN CONTRA DE LA CAPACIDAD PRECURSORA MALIGNA.** A pesar de lo anteriormente descrito, no existe aceptación que la PIA sea lesión precursora de PIN o CaP. Diversos estudios (18,26,27,56) han mostrado que la atrofia focal prostática es hallazgo común en los especímenes de próstata y plantean que la inflamación es un fenómeno secundario a la atrofia. En esos estudios no han encontrado la asociación topográfica entre la PIA y PIN o CaP, descrita por otros autores. En la Conferencia de Consenso de Cáncer de Próstata, realizada en Estocolmo, se enfatizó que dicha relación entre atrofia y CaP no había sido probada (23).

En los estudios de Billis y colaboradores, donde se examinaron especímenes de próstatas, tomadas de autopsias de pacientes mayores de 40 años, no se encontró relación estadística ni topográfica entre atrofia y PIN o CaP. Solo hubo asociación con la edad y con arteriosclerosis, por lo cual se considera que la isquemia secundaria sería factor importante en la etiopatogenia de la atrofia (26,27).

En un estudio de biopsias realizadas a pacientes con CaP, en los cilindros con tumor

se encontró mayor frecuencia de atrofia sin inflamación que de PIA (18,56). Además en cuadrantes de tejido de prostatectomía no se encontró relación topográfica entre la PIA y la PIN o el CaP. Se observaron distancias superiores a cinco milímetros entre los focos de PIA y los de PIN o CaP (57). Anton y colaboradores reportaron presencia de hiperplasia postatrófica en un tercio de los especímenes de prostatectomía, sin asociación con CaP o riesgo de CaP (25). Igualmente, en el estudio de Bakshi, donde estudiaron 79 biopsias de próstata, los integrantes de los grupos con atrofia simple o con hiperplasia postatrófica, no mostraron diferencias significativas en la frecuencia con la que presentaron un diagnóstico posterior de CaP. Se concluyó que los subtipos de atrofia no están asociados a aumento significativo del riesgo de diagnóstico de CaP en una biopsia posterior (27). Tampoco Asimakopoulos encontró correlación significativa entre la presencia de PIA y ausencia de atrofia en la biopsia inicial informada negativa y el diagnóstico posterior de CaP, luego de seguimiento promedio de 3.7 meses (58).

El riesgo de presentar CaP en una biopsia posterior, fue evaluado también por Postma y colaboradores. (36), quienes no encontra-

ron asociación significativa entre atrofia y diagnóstico posterior de PIN o CaP. Los diferentes subtipos de atrofia y la extensión en los cilindros de la biopsia inicial, no estuvieron asociados con aumento en incidencia de CaP en tamizajes posteriores.

## CONCLUSIÓN

La atrofia prostática focal usualmente asociada con inflamación, denominada PIA, originada probablemente como una respuesta regenerativa ante el daño tisular por agentes lesivos, ha sido postulada como posible lesión precursora de PIN y/o CaP. Existe controversia en relación con esta postulación, a pesar de lo cual, hay evidencias epidemiológicas, patológicas y moleculares que favorecen la participación del estrés oxidativo generado por la inflamación crónica, componente importante de la PIA, en la iniciación de la carcinogénesis prostática.

**CONFLICTOS DE INTERESES:** ninguno que declarar.

**FINANCIACIÓN:** recursos propios del Grupo de Investigación Genética y Biología Molecular y del Grupo de Investigación Histopatología.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shen MM, Abate-Shen M. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes & development*. 2010;24(18):1967-2000.
2. De Marzo AM, Nakai Y, Nelson WG. Inflammation, atrophy, and prostate carcinogenesis. *Urologic Oncology*. 2007;25(5):398-400.
3. De Marzo AM, Platz E, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CH, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature reviews. Cancer*. 2007; 7(4): 256-69.
4. Reyes I, Reyes N, Iatropoulos M, Mittelman A, Geliebter J. Aging-associated changes in gene expression in the ACI rat prostate: Implications for carcinogenesis. *The Prostate*. 2005; 63(2):169-86.
5. Sfanos KS, De Marzo AM. Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology*. 2012; 60(1):199-215.
6. Reyes N, Iatropoulos M, Mittelman A, Geliebter J. Microarray analysis of diet-induced alterations in gene expression in the ACI rat prostate. *Eur J Cancer Prev*. 2002. 11 Suppl 2: S37-42.
7. De Marzo AM, Meeker AK, Zha S, Luo J, Nakayama M, Platz EA, et al. Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology*. 2003. 62(5 Suppl1): 55-62.
8. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, Schröder, et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *European Urology*. 2011. 60(1):106-17.
9. Gurel B, Iwata T, Koh CH, Yegnasubramanian S, Nelson WG, De Marzo AM. Molecular alterations in prostate cancer as diagnostic, prognostic, and therapeutic targets. *Adv Anat Pathol*. 2008.15(6):319-31.
10. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WS. Prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003. 349(4):366-81.

11. Vis AN, Van Der Kwast TH H. Prostatic intraepithelial neoplasia and putative precursor lesions of prostate cancer: a clinical perspective. *BJU international*. 2001; 88(2):147-57.
12. Klink JC, Miocinovic R, Galluzzi CM, Klein E. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Korean J Urol*, 2012. 53(5):297-303.
13. Bostwick DG, Cheng L. Precursors of prostate cancer. *Histopathology*. 2012. 60(1):4-27.
14. Bostwick DG, Liu L, Brawer M, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Rev Urol*. 2004. 6(4):171-9.
15. De Marzo, Platz EA, Epstein JI, Ali T, Billis A, Chan TY. A working group classification of focal prostate atrophy lesions. *Am J Surg Pathol*. 2006. 30(10):1281-91.
16. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol*. 1999;155(6):1985-92.
17. Putzi MJ, De Marzo AM. Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology*. 2000; 56(5): 828-32.
18. Billis A. Prostatic atrophy. Clinicopathological significance. *Int Braz J Urol*. 2010; 36(4):401-9.
19. Amin MB, Tamboli P, Varma M, Srigley JR. Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: a detailed analysis of its morphology in needle biopsy specimens. *American Journal of Surgical Pathology*. 1999;23(8):925-31.
20. McNeal JE. Prostate. En: Sternberg SS, ed. *Histology for Pathologists*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 997-1017.
21. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M. Mechanisms of disease: high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and other proposed preneoplastic lesions in the prostate. *Nature Reviews Urology*. 2007;4(6): 321-32.
22. De Marzo AM, Putzi MJ, Nelson WG. New concepts in the pathology of prostatic epithelial carcinogenesis. *Urology*. 2001; 57(4 Suppl 1):103-14.
23. Wang W, Bergh A, Damber JE. Morphological transition of proliferative inflammatory atrophy to high-grade intraepithelial neoplasia and cancer in human prostate. *The Prostate*. 2009; 69(13):1378-86.
24. Shah R, Mucci N, Amin A, Macoska JA, Rubin MA. Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: neoplastic precursor or innocent bystander? *Am J Pathol*. 2001;158(5):1767-73.
25. Anton RC, Kattan MW, Chakraborty S, Wheeler TM. Postatrophic hyperplasia of the prostate: lack of association with prostate cancer. *Am J Pathol*.1999;23(8): 932-6.
26. Billis A. Prostatic atrophy: an autopsy study of a histologic mimic of adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 1998;11(1):47-54.
27. Billis A, Magna LA. Inflammatory atrophy of the prostate. Prevalence and significance. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2003; 127(7):840-4.
28. Franks LM. Atrophy and hyperplasia in the prostate proper. *J Pathology and bacteriology*. 1954; 68(2):617-21.
29. Liavag I. The localization of prostatic carcinoma. An autopsy study. *Scandinavian J Urology and Nephrology*. 1968;2(2):65-71.
30. Ruska KM, Sauvageot J, Epstein JI. Histology and cellular kinetics of prostatic atrophy. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22(9):1073-7.
31. van Leenders GJ, Gage WR, Hicks JL, van Balken V, Aalders TW, Schalken JA, et al. Intermediate cells in human prostate epithelium are enriched in proliferative inflammatory atrophy. *Am J Pathol*. 2003; 162(5):1529-37.
32. De Marzo AM, Nelson WG, Meeker AK, Coffey DS. Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. *J Urol*. 1998; 160(6 Pt 2): 2381-92.
33. Nakayama M, Bennett JC, Hicks JL, Epstein JI, Platz EA, Nelson WG. Hypermethylation of the human glutathione S-transferase-pi gene (GSTP1) CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using laser-capture microdissection. *Am J Pathol*. 2003; 163(3): 923-33.
34. Tomas D, Krušlina B, Rogatschb H, Schäferb G, Beliczaa M, Mikuzb G. Different types of atrophy in the prostate with and without adenocarcinoma. *European Urology*. 2007; 51(1): 98-103.
35. Di Silverio F, Vincenzo Gentilea, Matteisb A, Mariottia G, Giuseppea V, Pastore Luigi PA. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *European Urology*. 2003; 43(2):164-75.
36. Postma R, Schroder FH, van der Kwast TH. Atrophy in prostate needle biopsy cores and

- its relationship to prostate cancer incidence in screened men. *Urology*. 2005; 65(4):745-9.
37. Perletti G, Montanari E, Vral A, Gazzano G, Marras E. Inflammation, prostatitis, proliferative inflammatory atrophy: 'Fertile ground' for prostate cancer development? *Molecular medicine reports*. 2010; 3(1): 3-12.
  38. Yildiz-Sezer S, Verdorfer I, Schäfer G, Rogatsch H, Bartsch G, Mikuz G. Assessment of aberrations on chromosome 8 in prostatic atrophy. *BJU Int*. 2006. 98(1):184-8.
  39. Macoska JA, Trybus TM, Wojno KJ. 8p22 loss concurrent with 8c gain is associated with poor outcome in prostate cancer. *Urology*. 2000;55(5):776-82.
  40. Bethel CR, Faith D, Li X, Guan B, Hicks JL, Lan F. Decreased NKX3.1 protein expression in focal prostatic atrophy, prostatic intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma: association with gleason score and chromosome 8p deletion. *Cancer Research*. 2006;66(22): 10683-90.
  41. Koh CM, Bieberich CH, Dang CHV, Nelson WG, Yegnasubramanian S. *MYC and Prostate Cancer*. *Genes & Cancer*. 2010;1(6):617-28.
  42. Gurel B, Iwata T, Koh ChM, Jenkins RB, Lan F, Dang ChV . Nuclear MYC protein overexpression is an early alteration in human prostate carcinogenesis. *Modern pathology*. 2008; 21(9):1156-67.
  43. Tsujimoto Y, Takayama H, Nonomura N, Okuyama A, Aozasa K. Postatrophic hyperplasia of the prostate in Japan: histologic and immunohistochemical features and p53 gene mutation analysis. *The Prostate*. 2002;52(4):279-87.
  44. Kristiansen G. Diagnostic and prognostic molecular biomarkers for prostate cancer. *Histopathology*. 2012; 60(1):125-41.
  45. De Marzo AM, Meeker AK, Esptein JI, Coffey DS. Prostate stem cell compartments: expression of the cell cycle inhibitor p27Kip1 in normal, hyperplastic, and neoplastic cells. *Am J Pathol*.1998;153(3): 911-9.
  46. Wang W, Bergh A, Damber JE. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *The Prostate*. 2004;61(1):60-72.
  47. Wang W, Bergh A, Damber JE. Increased expression of CCAAT/enhancer-binding protein beta in proliferative inflammatory atrophy of the prostate: relation with the expression of COX-2, the androgen receptor, and presence of focal chronic inflammation. *The Prostate*. 2007; 67(11):1238-46.
  48. Parsons JK, Nelson ChP, Cage WR, Nelson WG, Kensler TW, De Marzo AM. GSTA1 expression in normal, preneoplastic, and neoplastic human prostate tissue. *The Prostate*. 2001; 49(1): 30-7.
  49. Bastian PJ, Yegnasubramanian S, Palapattua GS, Rogers CG, Linb X, De Marzo AM. Molecular biomarker in prostate cancer: the role of CpG island hypermethylation. *European Urology*. 2004; 46(6):698-708.
  50. Nelson WG, De Marzo AM, Yegnasubramanian S. Epigenetic alterations in human prostate cancers. *Endocrinology*. 2009;150(9):3991-4002.
  51. Benedettini E, Nguyen P, Loda M. The pathogenesis of prostate cancer: from molecular to metabolic alterations. *Diagnostic Histopathology*. 2008;14(5):195-201.
  52. Zha S, Gage GR, Sauvageot J, Saria EA, Putzi MJ, Ewing ChM. Cyclooxygenase-2 is up-regulated in proliferative inflammatory atrophy of the prostate, but not in prostate carcinoma. *Cancer Research*. 2001; 61(24):8617-23.
  53. Zha S, Yegnasubramanian V, Nelson WG, William B I, De Marzo AM. Cyclooxygenases in cancer: progress and perspective. *Cancer Letters*. 2004. 215(1):1-20.
  54. Ortega S, Malumbres M, Barbacid M. Cyclin D-dependent kinases, INK4 inhibitors and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2002;1602(1):73-87.
  55. Faith D, Han S, Lee DK, Friedi A, Hicks JL, De Marzo AM. *p16 Is upregulated in proliferative inflammatory atrophy of the prostate*. *The Prostate*. 2005;65(1):73-82.
  56. Billis A, Freitas LL, Magna LA, Ubirajara F. Inflammatory atrophy on prostate needle biopsies: is there topographic relationship to cancer? *Int Braz J Urol*. 2007;33(3):355-60.
  57. Brasil AA, Favaro WJ, Cagnon VH, Ferreira U, Billis A. Atrophy in specimens of radical prostatectomy: is there topographic relation to high-grade prostatic intraepithelial neoplasia or cancer? *International Urology and Nephrology*. 2011; 43(2):397-403.
  58. Asimakopoulos A, Miano R, Mauriello A, Costantini S, Pasqualetti P, Pasqualetti P, et al. Significance of focal proliferative atrophy lesions in prostate biopsy cores that test negative for prostate carcinoma. *Urologic Oncology*. 2011;29(6):690-7.