

Медуллярная карцинома щитовидной железы

В.С. Медведев, П.А. Исаев, А.А. Ильин, Д.Ю. Семин, В.В. Полькин, Д.Н. Дербугов, С.В. Васильков
ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, Обнинск

Контакты: Виктор Степанович Медведев medvedev@mrrc.obninsk.ru

Медуллярная карцинома щитовидной железы относится к орфанным заболеваниям, затрагивающим небольшую часть популяции. Для создания диагностического алгоритма, определения тактики лечения и прогнозирования исхода требуется проведение многоцентровых исследований.

Ключевые слова: медуллярная карцинома, тактика лечения

Medullary thyroid carcinoma

V.S. Medvedev, P.A. Isayev, A.A. Ilyin, D.Yu. Semin, V.V. Polkin, D.N. Derbugov, S.V. Vasilkov
Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Obninsk

Medullary thyroid carcinoma belongs to orphan diseases affecting a small part of the population. Multicenter trials are required to elaborate a diagnostic algorithm, to define treatment policy, and to predict an outcome.

Key words: medullary carcinoma, treatment policy

Введение

Медуллярная карцинома щитовидной железы (ЩЖ) (МКЩЖ) является наиболее агрессивно протекающей опухолью, исходящей из С-клеток и составляющей в структуре злокачественных новообразований ЩЖ 4–10 % [1]. Скрытое течение МКЩЖ приводит к тому, что более чем у половины больных к моменту установления диагноза определяются регионарные метастазы [2]. На ранних стадиях МКЩЖ не имеет специфических клинических признаков, поэтому для ее выявления приходится проводить дифференциальную диагностику с другими опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями ЩЖ [3]. Наиболее эффективным методом лечения является хирургический [4]. Однако данные литературы об объеме операции на первичном очаге и регионарных лимфатических узлах (ЛУ) противоречивы. Так, многие исследователи применяют тиреоидэктомию (ТЭ) с центральной лимфодиссекцией (ЛД) [5, 6]. Другие предлагают органосохраняющие операции, при условии раннего выявления МКЩЖ [4]. Некоторые авторы говорят о высокой склонности МКЩЖ к регионарному распространению и поэтому считают целесообразным выполнение расширенного объема операции, вплоть до обязательной профилактической двусторонней модифицированной или радикальной ЛД [7]. Имеющиеся в литературе сведения об эффективности дистанционной гамма-терапии (ДГТ) неоднозначны и противоречивы [8, 9]. Нерешенность этих вопросов определяет необходимость проведения ра-

бот по комплексной оценке эффективности методов диагностики и лечения этой патологии.

Материалы и методы

В основу настоящей работы положены данные 85 больных МКЩЖ, которые находились на обследовании и лечении в клинике МРНЦ с сентября 1999 г. Распространенность опухоли оценивалась согласно Международной классификации (p)TNM (UICC/AJCC, 2002). Возраст больных колебался от 7 до 78 лет, составив в среднем $42,1 \pm 1,6$ года. Мужчин было 30, женщин — 55. У 81 % (69 из 85) пациентов диагностирована спорадическая форма, у 19 % (16 из 85) — семейная форма МКЩЖ.

При поступлении в клинику больным проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование с обязательным ультразвуковым исследованием (УЗИ) шеи, тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) первичной опухоли и подозрительных на метастазы регионарных ЛУ, с последующим цитологическим исследованием.

Для изучения возможности использования значимости тиреокальцитонина (ТКТ) в дифференциальной диагностике МКЩЖ с различными заболеваниями ЩЖ и оценки распространенности опухолевого процесса был определен его уровень в сыворотке крови до и после операции у 178 больных: у 43 пациентов с МКЩЖ, у 48 — с раком ЩЖ (РЩЖ) из А- и В-клеток, 43 — с фолликулярной аденомой и у 44 с узловым зобом. Определение концентрации ТКТ в сыворотке крови выполнялось

иммунорадиометрическим методом с использованием наборов ELSA-hCT фирмы CIS-bio International (Франция). Исследование проводилось в дублях, чувствительность метода составляла 0,5 пг/мл, диапазон нормальных значений варьировал от 0 до 10 пг/мл.

Хирургическое лечение было проведено 97 % (82 из 85) больных МКЩЖ. Из них 42 пациента первично оперированы в нашей клинике, остальные 40 пациентов в других лечебных учреждениях.

У 45 % (38 из 85) больных МКЩЖ в плане комбинированного и симптоматического лечения проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на гамма-терапевтических установках «Рокус» и «Агат-Р». Показаниями к лучевому лечению были обширность местного и регионарного процесса, отдаленного метастазирования.

Описательный статанализ проводился с помощью статистического пакета GraphPad (версия 3). Одномерный статистический анализ выполняли с помощью таблиц сопряжения с использованием теста ранговой корреляции Спирмана и точного теста Фишера (Fisher's exact test), с вычислением отношения шансов OR (odds ratio). Все статистические расчеты проводили с оценкой границ 95 % доверительных интервалов. Многофакторный анализ влияния переменных на переменную результата производили методом логистического регрессионного анализа. Различия признавались достоверными при условии $p < 0,05$ и невключения значения 1,0 в диапазон 95 % доверительных интервалов соотношения рисков HR (hazard ratio). Для выполнения статистических расчетов использовалась программа SPSS, версия 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Результаты обследования

У 52 % (44 из 85) больных, поступивших в клинику, были установлены III и IV стадии опухолевого процесса. В 60 % (51 из 85) наблюдений были обнаружены регионарные, а в 19 % (16 из 85) — отдаленные метастазы. Выход опухоли за пределы капсулы ЩЖ и инвазия окружающих анатомических структур выявлена у 31 % (26 из 85) больных. Период от проявления первых признаков заболевания до обращения к врачу составил в среднем полтора года. На дооперационном этапе ведущую роль в диагностике играло УЗИ с последующим цитологическим исследованием биопунктата, выполненного тонкой иглой, позволившего в 83 % (47 из 57) наблюдений распознать злокачественный характер заболевания. Четко верифицировать морфологическую форму опухоли удалось только в 37 % (21 из 57) случаев. Использование иммунорадиометрического метода определения уровня ТКТ сыворотки крови резко повышало достоверность дооперационной диагностики. Повышенный уровень ТКТ в сыворотке крови до начала лечения был выявлен у 95 % ($n = 83$) больных МКЩЖ. Концентрация ТКТ у больных МКЩЖ в десятки раз превы-

шала нормальные значения и была достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем у 48 больных РЩЖ из А- и В-клеток и у больных контрольных групп (43 — с фолликулярной аденомой и 44 — с узловым зобом). Оценка уровня ТКТ может являться критерием эффективности лечения. Так, у 38 больных, у которых уровень ТКТ после проведенного лечения нормализовался, в течение последующих $2,8 \pm 1,3$ года рецидива опухоли не отмечено. Уровень опухолевого маркера во всех этих наблюдениях возвратился к норме в сроки от 7 дней до 3 мес после окончания лечения. У 40 из 45 больных с сохраняющимися высокими значениями ТКТ в сроки $3,5 \pm 1,4$ года после операции был выявлен рецидив заболевания. В определении распространенности опухолевого процесса огромное значение имело эхографическое исследование. Только УЗИ позволило выявить у 33 % (15 из 45) больных, первично обследованных в клинике, опухолевое образование ЩЖ, а поражение ЛУ шеи — у 67 % (30 из 45) больных.

При эхографическом исследовании в 22 из 33 наблюдений дополнительные очаги опухолевого роста не нашли отображения, в 7 из 11 наблюдений не представилось возможным установить прорастание опухоли капсулы ЩЖ. В то же время в результате выполненного превентивно удаления ЛУ центральной и паравазальной клетчатки шеи, расцененных при УЗИ как не пораженные опухолью, при морфологическом исследовании метастазы в них были выявлены в 40 % (6 из 15) и в 60 % (3 из 5) случаев соответственно. Не менее важным методом в оценке распространенности опухолевого процесса было рентгенологическое исследование, позволившее выявить метастазы МКЩЖ в легкие (11 больных) и кости скелета (7 больных), а при компьютерной томографии органов грудной клетки поражение ЛУ средостения было обнаружено в 10 наблюдениях. Большую помощь в оценке распространенности МКЩЖ оказали методы радиоизотопной диагностики, информативность которых превышала в ряде случаев информативность рентгенологического метода. Так, при исследовании с МВБ была уточнена локализация метастазов (выявляемых как «горячие» узлы) в 67 % (12 из 18) случаев. Исследование с ДМСА позволило уточнить локализацию метастазов в 30 % (4 из 17) наблюдений. Вместе с тем радиоизотопный метод обладает низкой специфичностью в дифференциальной диагностике медуллярной карциномы и другой опухолевой и неопухолевой патологии ЩЖ, поскольку накопление радиофармпрепаратов возможно во всех случаях.

Тот факт, что по данным зарубежной литературы до 30 % всех случаев МКЩЖ приходится на семейные формы заболевания, поставил необходимым условием проведение скрининга, который включал в себя сбор анамнестических данных, клиническое и инструментальное обследование родственников пациентов. Это позволило выявить МКЩЖ у 16 (19 %) пациентов в возрасте до 35 лет, членов 8 семей. У 11 из них были выявлены реги-

онарные, у 2 — отдаленные метастазы. У больных с семейной формой МКЩЖ во всех случаях имелось поражение обеих долей ЩЖ со множественными опухолевыми фокусами, располагавшимися в основном в средней части органа, и участками С-клеточной гиперплазии. Выполнение молекулярно-биологического исследования позволило подтвердить наследственные мутации протоонкогена RET (rearranged during transfection) во всех наблюдениях. Дальнейшее проведение исследования в семьях этих больных позволило на этапе доклинических проявлений заболевания выявить аналогичные мутации еще у 5 детей.

Результаты лечения

В нашем исследовании 82 больным МКЩЖ были проведены различные по объему операции на ЩЖ, которые в 60 % (49 из 82) случаев были дополнены вмешательством на регионарных лимфоколлекторах шеи (табл. 1).

После первично проведенного хирургического лечения в сроки от 3 мес до 5 лет у 48 % (40 из 82) больных МКЩЖ был установлен рецидив опухоли. У 28 % (11 из 40) он был выявлен одновременно как в оставшейся ткани ЩЖ, так и в ЛУ шеи, а у 72 % (29 из 40) только в регионарных ЛУ. Наибольшее число местных рецидивов возникло после энуклеации — в 75 % (в 3 из 4) наблюдений, после гемитЭ — у 43 % (6 из 14) и после субтотальной ТЭ — у 12 % (2 из 16) больных. Это объясняется тем, что для МКЩЖ характерна диссеминация процесса по ткани ЩЖ. В нашем исследовании множественные дополнительные очаги были выявлены у 51 % (43 из 85) пациентов. При спорадической форме интратиреоидная диссеминация имела место у 39 % (27 из 69) больных, а при семейной — в 100 % ($n = 16$) наблюдений. В то же время на дооперационном этапе обследования и при осмотре макропрепарата во время операции дополнительные очаги МКЩЖ удалось выявить только в 33 % (11 из 33) случаев. Интратиреоидная диссеминация была выявлена у 41 % (17 из 41) больных с начальными стадиями заболевания (pT1–pT2) и у 59 % (26 из 44) — с распространенными формами МКЩЖ (pT3–pT4). Анализ полученных данных показал, что

при всех стадиях МКЩЖ наиболее оптимальным объемом операции на первичном очаге является ТЭ. Вместе с тем наибольшее число рецидивов МКЩЖ (36 случаев) возникло в регионарных ЛУ, что свидетельствует о недостаточной оценке поражения лимфоколлектора на дооперационном этапе обследования и, как следствие этого, выполнении нерадикального объема операций. Для МКЩЖ характерно раннее и обширное метастазирование. Так, при размерах первичного очага до 1 см (pT1) метастазы в ЛУ шеи были выявлены после первого хирургического вмешательства и после реопераций по поводу регионарных рецидивов в 8 из 10 наблюдений. Поражение ЛУ центральной клетчатки шеи наблюдалось столь же часто, в 65 % (32 из 49) случаев, как и поражение паравазальных ЛУ шеи в 67 % (33 из 49) наблюдений. Следует отметить, что размеры опухоли более 3 см и выход ее за пределы капсулы ЩЖ явились факторами, негативно влияющими на регионарное метастазирование. Так, при размерах первичного очага более 3 см метастазы МКЩЖ в паравазальную клетчатку шеи были выявлены в 76 % (28 из 37) случаев, а при экстратиреоидной инвазии — в 100 % ($n = 26$) наблюдений. Рецидив МКЩЖ в паравазальных ЛУ, расцененных на первом этапе лечения как не пораженных (при эхографическом исследовании), был выявлен в 15 % (3 из 20) случаев при размерах опухоли менее 2 см в диаметре. В 37 % (9 из 24) — при размерах первичного очага более 2 см в диаметре (см. рисунок).

На рисунке видно, что наибольшая частота возникновения рецидивов в ЛУ паравазальной клетчатки шеи (даже при отсутствии клинических признаков их метастатического поражения) отмечена в группе больных с опухолями более 3 см.

Для изучения влияния объемов хирургических вмешательств на частоту рецидивов МКЩЖ мы условно разделили больных на 2 сопоставимые группы.

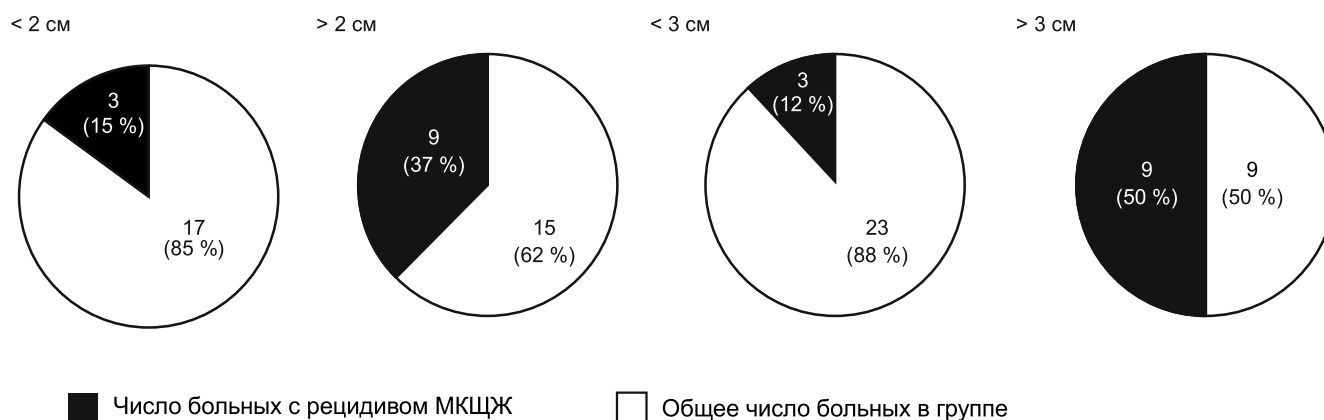
В 1-ю группу, обозначаемую как «органосохраняющие операции», включались пациенты, объем хирургического вмешательства у которых заключался в удалении только части ЩЖ либо — в ТЭ, но без регионарной ЛД.

Таблица 1. Объем хирургического вмешательства

Вмешательство на лимфоколлекторе	Вмешательство на первичном очаге				Всего
	Энуклеация	ГемитЭ	СТЭ	ТЭ	
Диссекция ЦК шеи	—	—	3	10	13 (16 %)
ФФИ + диссекция ЦК шеи	—	3	5	28	36 (44 %)
Не выполнялась	4	11	8	10	33 (40 %)
Итого	4 (5 %)	14 (17 %)	16 (20 %)	48 (58 %)	82 (100 %)

Примечание. СТЭ — субтотальная ТЭ; ЦК — центральная клетчатка; ФФИ — фасциально-фулярное иссечение.

Размер первичного очага



Частота регионарного рецидива в паравазальных ЛУ шеи в зависимости от размеров опухоли

Во 2-ю группу включались пациенты с условно радикальными, хирургическими вмешательствами. Они заключались в ТЭ и различных объемах регионарной ЛД: иссечении центральной клетчатки шеи у 26 % (10 из 38) больных и фасциально-футлярном иссечении с одновременным удалением центральной клетчатки шеи у 74 % (28 из 38) больных (табл. 2).

В первой группе безрецидивное течение было прослежено у 39 % (17 из 44) больных, во 2-й — у 66 % (25 из 38) пациентов; $p < 0,05$.

Частота рецидивов МКЩЖ в регионарных ЛУ в зависимости от стадии опухолевого процесса и объемов хирургического вмешательства представлена в табл. 3.

У пациентов с начальными стадиями (I–II) МКЩЖ после органосохраняющих операций рецидив заболевания был выявлен в 22 % (4 из 18) случаев. Среди больных, поступивших на поздних стадиях (III–IV), было установлено прогрессирование метастатического процесса в ЛУ шеи в 77 % (20 из 26) наблюдений. У пациентов с начальными стадиями (I–II) после условно радикальных операций рецидив заболевания не выявлен. Вместе с тем у больных, поступивших на поздних стадиях опухолевого процесса (III–IV), несмотря на выполненную ЛД центральной клетчатки шеи, рецидив метастатического процесса в паравазальных ЛУ был выявлен в 50 % (12 из 24) случаев. Это свидетельствует о недостаточной оценке распространенности опухолевого процесса на дооперационном этапе обследования и, как следствие этого, выполнение неадекватного объема хирургического вмешательства.

ДГТ была проведена 45 % (38 из 85) больных модулярным РЩЖ. У 71 % (27 из 38) больных ДГТ была выполнена на 2-м этапе комбинированного лечения, в связи с неуверенностью в радикализме хирургического вмешательства. В зону облучаемых тканей включались область ложа ЩЖ и боковой лимфоколлектор шеи. Суммарная очаговая доза (СОД) колебалась от 44

до 60 Гр. После окончания лечения в сроки от 3 мес до 5 лет ($2,7 \pm 1,1$ года) в 63 % (17 из 27) наблюдений в области ложа удаленной ЩЖ ($n = 3$) и регионарного лимфоколлектора ($n = 14$) выявлены рецидивы. У всех этих больных после хирургического лечения уровень ТКТ в сыворотке крови продолжал оставаться на высоких цифрах, и в последующем проведенная ДГТ не оказала существенного влияния на снижение его уровня. Вместе с тем у 37 % (10 из 27) больных с нормаль-

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от объема операции

Показатель	Объем хирургического вмешательства	
	Органосохраняющие операции	Условно радикальные операции
Число больных	44	38
Пол	Мужчины	13
	Женщины	31
Медиана возраста больных, годы	44,2 $\pm$ 2,2	40,2 $\pm$ 2,6
Стадия	I–II	18 (41 %)
	III–IV	26 (59 %)
Безрецидивное течение	17 (39 %)	25 (66 %)

Таблица 3. Рецидив МКЩЖ в регионарных ЛУ

Объем операций	Стадия МРЩЖ	n	Число больных с рецидивами рака в ЛУ шеи, (%)
Органосохраняющие	I–II	18	4
	III–IV	26	20
Условно радикальные	I–II	14	0
	III–IV	24	12

ным уровнем ТКТ в сроки от 3 мес до 6 лет ($3,3 \pm 0,9$ года) рецидивов не наблюдалось.

У 6 больных с местно-распространенными формами МКЩЖ (pT3–pT4) с целью девитализации опухоли ДГТ была выполнена на первом этапе комбинированного лечения. Облучение проводили в режиме традиционного фракционирования по 2 Гр 5 раз в неделю до СОД 40 Гр. В течение ближайшего года после окончания комбинированного лечения у 5 больных были выявлены одновременно регионарные и отдаленные метастазы, а у 1 — только регионарные метастазы.

У 5 больных с местно-распространенными опухолями и отдаленными метастазами МКЩЖ (легкие, кости) курс ДГТ был проведен с паллиативной целью. В 3 наблюдениях из-за обширного распространения первичного очага и регионарных метастазов ДГТ проводили на область ложа ЩЖ и боковой лимфоколлектор шеи в режиме традиционного фракционирования до СОД 60 Гр. После окончания лечения у всех 3 пациентов был отмечен продолженный рост опухоли.

У 2 больных ДГТ на область отдаленных костных метастазов проводили с симптоматической целью, разовой очаговой дозой 5 Гр до СОД 25 Гр. У 1 пациента болевой синдром уменьшился, но у другого боли стали более интенсивными. Анализ данных рентгенологического исследования показал, что у этих больных размеры метастазов до и после проведенной ДГТ не изменились. Высокий уровень ТКТ крови сохранялся как до курса ДЛТ, так и после него.

Судьба всех 85 наблюдаемых нами больных МКЩЖ прослежена с момента окончания лечения до настоящего времени. В целом, среди пациентов с этой патологией после проведенного лечения общая выживаемость в течение первого года составила 79 % ($n = 67$), 5 лет — 74 % ($n = 63$) и 10 лет — 66 % ($n = 56$).

Анализ результатов отдаленной выживаемости в зависимости от стадии МКЩЖ показал, что все 4 пациента с I стадией живы и продолжают наблюдаться в течение 10-летнего периода. При II и III стадиях МКЩЖ 10-летняя выживаемость составила соответственно $93,1 \pm 4,7$ % и $69,4 \pm 7,6$ %. Все 16 больных с IV стадией умерли от прогрессирования регионарных и отдаленных метастазов; $p < 0,05$.

Сравнительная оценка общей 10-летней выживаемости в зависимости от степени распространенности МКЩЖ показала, что при стадии опухолевого процесса, соответствующего символу pT1, составила $90 \pm 9,4$ % ($n = 9$), при стадии — pT2 $80,6 \pm 7,1$ % ($n = 25$) и при стадии — pT3 $77,7 \pm 9,7$ % ($n = 14$); $p = 0,20$. Наличие экстрагитреоидной инвазии (pT4) оказалось фактором, существенно ухудшающим выжи-

ваемость больных, и общая 10-летняя выживаемость составила $30,7 \pm 9,1$ % ($n = 8$); $p < 0,01$.

При динамическом наблюдении установлено, что у 51 больного, у которых выявлены регионарные метастазы, общая 10-летняя выживаемость была значительно ниже, чем у 34 пациентов без метастатического поражения шейных ЛУ, $37 \pm 9,2$ % ($n = 10$) при pN1b, $62,5 \pm 9,8$ % ($n = 15$) при pN1a против $91,1 \pm 4,8$ % ($n = 31$) при pN0; $p < 0,01$.

Анализ отдаленной выживаемости в зависимости от объемов хирургического лечения продемонстрировал, что после ТЭ, дополненной шейной ЛД, общая 10-летняя выживаемость составила $79 \pm 6,6$ % ($n = 30$), а после органосохраняющих операций — $59 \pm 7,4$ % ($n = 26$). Различия были значимыми; $p < 0,05$.

Выводы

Отсутствие специфических признаков МКЩЖ обуславливает значительные трудности в его диагностике. Комплексное использование УЗИ, ТАБ и последующего цитологического исследования биопунктата позволяет в 83 % (47 из 57) случаев распознавать злокачественный характер заболевания и в 37 % (21 из 57) наблюдений четко верифицировать морфологическую форму опухоли, а в 33 % (11 из 33) и 36 % (7 из 11) соответственно определить интра- и экстрагитреоидную диссеминацию.

ТКТ является высокочувствительным маркером МКЩЖ, определение его в сыворотке крови позволяет повысить уровень дооперационной диагностики этой патологии.

Семейный скрининг больных МКЩЖ с использованием УЗИ, ТАБ и определения онкомаркеров позволил на этапе клинических проявлений диагностировать дополнительные случаи заболевания у 5 больных. Определение специфических мутаций в RET-протоонкогене позволяет выявить потенциальных больных на доклиническом этапе развития медулярной карциномы.

Основным методом лечения больных МКЩЖ служит хирургический, включающий ТЭ с вмешательством на лимфатическом коллекторе шеи, объем которого зависит от распространенности опухолевого процесса.

МКЩЖ — клинически агрессивно протекающее заболевание. Общая выживаемость в течение первого года составила 79 % ($n = 67$), 5 лет — 74 % ($n = 63$) и 10 лет — 66 % ($n = 56$). Основными факторами, негативно влияющими на прогноз заболевания, являются возраст пациентов старше 50 лет, наличие экстрагитреоидной инвазии опухоли, наличие регионарных метастазов и высокий уровень ТКТ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Blom C.B., Ceolin L., Romitti M. et al. The rare intracellular RET mutation p. Ser891Ala in an apparently sporadic medullary thyroid carcinoma: a case report and review of the literature. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2012;56(8):586–91.
2. La Rosa S., Imperatori A., Giovanella L. et al. Thyroid metastases from typical carcinoid of the lung differentiating between medullary thyroid carcinoma and neuroendocrine tumor metastasis to the thyroid. *Thyroid* 2009;19(5):521–6.
3. Trimboli P., Nasrollah N., Amendola S. et al. Should we use ultrasound features associated with papillary thyroid cancer in diagnosing medullary thyroid cancer? *Endocr J* 2012;59(6):503–8.
4. Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы. *Практическая онкология* 2007;8(1):29–35.
5. Mazeh H., Sippel R.S. Surgical management of medullary thyroid cancer. *Minerva Endocrinol* 2012;37(4):329–34.
6. Демидчик Ю.Е., Колбухов А.Э., Демидчик З.Э. и др. Результаты лечения больных медуллярным раком щитовидной железы у детей. *Онкологический журнал* 2008;3:44–7.
7. Ильин А.А., Румянцев П.О. Диагностика и лечение семейных форм медуллярного рака щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии* 2000;4:19–22.
8. Oshiro C., Kamigaki S., Arai T. et al. A case of thyroid medullary carcinoma with multiple painful bone metastases successfully treated with strontium-89 chloride. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012;39(6):951–3.
9. Brierley J., Sherman E. The role of external beam radiation and targeted therapy in thyroid cancer. *Semin Radiat Oncol* 2012;22(3):254–62.