

SECCIÓN DOCENTE

Papel de la radioterapia en el tratamiento del carcinoma *in situ* de mama

I. Herruzo, R. Pérez-Gómez

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Carlos Haya. Málaga

Palabras clave: Revisión. Carcinoma ductal *in situ*. Cáncer de mama no invasivo. Radioterapia. Irradiación mamaria.

Key words: Review. Ductal carcinoma *in situ*. Non-invasive breast cancer. Radiation therapy. Breast irradiation.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de mama es un grupo heterogéneo de lesiones caracterizado por una proliferación de células malignas confinadas en la luz de los ductos mamarios sin invasión del estroma. Tiene potencial de malignidad y puede progresar a carcinoma infiltrante y está asociado con el desarrollo de enfermedad contralateral. Para estimar el potencial de malignidad del CDIS se han estudiado varios parámetros moleculares e histológicos, incluidos el grado nuclear, el patrón histológico o la presencia de necrosis celular (1,2). El grado nuclear es el predictor más importante de recurrencia después de cirugía (3,4). El CDIS de alto grado está asociado con una tasa de recurrencia del 32%, comparado con el 10 y el 0% del medio y del bajo grado, respectivamente. El grado nuclear está asociado con alteraciones genéticas: el CDIS de alto grado suele ser Her-2 neu positivo, tiene cariotipos complejos y receptores de estrógenos (RE) y progesterona (Pg) negativos; el CDIS de bajo grado, Her-2 neu negativo, RE y Pg positivos y la delección 16q. Las dos anomalías moleculares más frecuentemente asociadas son la mutación del p53 y la amplificación del c-erbB2 que está inversamente

relacionada con la expresión de RE y Pg y asociada a una mayor angiogénesis, lo que sugiere un mayor potencial de invasión tumoral. Otros dos marcadores moleculares (proteínicos) que han sido identificados recientemente como predictores del riesgo de recurrencia local en el CDIS de mama son la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y el receptor proliferador del peroxisoma γ activado (PPAR γ) como factor protector (5). Todos estos parámetros nos indican que no todos los CDIS deben ser clasificados y tratados de la misma manera.

El CDIS ha sufrido una gran variación en su incidencia en los últimos 15 años debido al incremento del cribado mamográfico. Actualmente, el CDIS representa el 25-30% de los cánceres detectados por mamografía (6) y el 10% de todos los carcinomas de mama.

Diversos estudios (retrospectivos y aleatorizados) han justificado el tratamiento con biopsia escisional seguida de radioterapia (RT) en las pacientes con CDIS (7-9). Estos estudios demostraron la reducción de la incidencia de recurrencia local con RT en aproximadamente el 50% en todos los subgrupos. No obstante, hay que tener en cuenta que existe un riesgo de recurrencia local del 10-20% y una posibilidad de muerte del 1-2%.

Dentro de los cánceres no invasivos, distinguiremos dos tipos: carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) y del carcinoma ductal *in situ* (CDIS), correspondientes ambos al estadio 0, T1s N0 M0 de la clasificación TNM. Ambos son difíciles de distinguir de la hiperplasia atípica o del carcinoma mínimamente invasor. La finalidad del tratamiento es evitar el desarrollo de enfermedad invasiva o si aparece, diagnosticarla en un estadio precoz (10).

En este artículo pretendemos contestar a estas cuestiones:

—¿Todas las pacientes con CDIS precisan radioterapia tras la cirugía conservadora o existe algún subgrupo de buen pronóstico que puede ser tratado sólo con cirugía?

—¿Hay pacientes con enfermedad más agresiva que necesitan mastectomía radical?

REVISIÓN DE LA LITERATURA

El primer ensayo aleatorizado publicado fue el del grupo cooperativo NSABP B-17 (11), aleatorizó 818 pacientes con CDIS, todas con márgenes de resección negativos a recibir tratamiento con cirugía conservadora *versus* cirugía conservadora + RT. La adición de RT reduce las tasas de recaída local por tumor no invasivo del 15 al 8% y de tumor invasivo del 17 al 8% (reducción del fallo local total del 32 al 16%). No hay diferencia en cuanto a supervivencia global. Posteriormente se publicó el ensayo de la EORTC 10853 (12), en el que se aleatorizaron 1.010 pacientes con CDIS, con márgenes negativos, a tratamiento con cirugía conservadora *versus* cirugía conservadora + RT. La adición de RT disminuye el fallo local desde el 16 hasta el 9%, tampoco existe diferencia en cuanto a supervivencia. En el ensayo del grupo NSABP B-24 (7,13), se incluyeron 1.804 pacientes con CDIS (16% con márgenes positivos), todas tratadas con cirugía conservadora + RT, se aleatorizaron a recibir placebo o tamoxifeno (20 mg/día por 5 años). A los 7 años de seguimiento, la adición de tamoxifeno redujo la incidencia de fallo local del 11 al 8%, así como la aparición de tumor contralateral del 4,9 al 2,3%. Las conclusiones del estudio NSABP B-24 respecto al estado hormonal, fueron que el 75-80% de los CDIS son RE+; el tamoxifeno reduce el riesgo de CDIS con RE+ en aproximadamente un 50% y es probablemente ineficaz en CDIS con RE-.

Un estudio, aunque retrospectivo, muy importante fue la reunión de Van Nuys, publicada por Silverstein (14), sobre 706 pacientes con cáncer de mama. En este estudio se definió el valor de los grupos pronósticos de la escala de Van Nuys, clasificando los pacientes según un "score" basado en cuatro parámetros, puntuando de 1 a 3 puntos: tamaño tumoral ($\leq 1,5$, 1,6-4 cm, $> 4,1$ cm); histopatología (no alto grado sin necrosis, no alto grado con necrosis, alto grado); margen (≥ 1 cm, 0,1-0,9 cm, $< 0,1$ cm) y edad (> 60 años, 40-60 años, < 40 años), que es un importante factor pronóstico independiente, asociado a un tiempo de duplicación del volumen tumoral más corto, alto grado nuclear, Her-2 neu positivo, mayor tamaño tumoral y recurrencias más frecuentes (15). En las de score de bajo riesgo (score 4, 5, 6), no hay diferencia significativa a los 12 años en cuanto a la incidencia de fallo local con o sin RT. En las de riesgo intermedio (score de 7, 8, 9), la adición de RT produce un beneficio en cuanto a control local del 12-15% a 12 años. En las de alto riesgo (score de 10, 11, 12) se recomienda mastectomía debido al alto riesgo de recaída local a 5 años (50%) con o sin RT.

También Silverstein (16), publicó en un estudio retrospectivo con 469 pacientes sometidas a cirugía conservadora con o sin RT, una tasa de recidiva de 2,2 *versus* 2,5% en 90 pacientes con margen de resección > 1 cm. Más recientemente, Wong (17), en un estudio prospectivo, fase II de un solo brazo, analiza el papel de la cirugía conservadora de la mama como único tratamiento

en el CDIS, sometiendo a las pacientes a cirugía conservadora sin recibir RT o tamoxifeno. Se diseñó para incluir 200 pacientes, pero se reclutaron sólo 158 pacientes ya que se interrumpió por excesiva tasa de recaída, 12%, a los 5 años. Finalmente, los datos del estudio corporativo del UKCCR (18), con 1.701 pacientes sometidas a cirugía conservadora por CDIS, con márgenes de resección negativos, aleatorizadas a RT, tamoxifeno por 5 años, ningún tratamiento o ambos; mostró una tasa de cualquier evento sobre la mama del 8, 18, 22 y 6%, respectivamente. En el análisis de las pacientes aleatorizadas a RT *versus* no RT, demostró que la RT reducía la tasa de recurrencia local ipsilateral del 14 al 6%.

PROPUESTA DE TRATAMIENTO

Carcinoma lobulillar *in situ*

Representa el 1-2% de todos los tumores mamarios. La *vigilancia activa* es el tratamiento recomendado ya que el riesgo de desarrollar un carcinoma invasivo es bajo (21% a los 15 años) (14). Si aparece un tumor invasivo, la histología suele ser poco agresiva y suele controlarse bien si las pacientes están adecuadamente monitorizadas.

Se recomienda *mastectomía bilateral*, con o sin reconstrucción, si se asocian circunstancias adversas como mutación del gen BCRA 1-2 o historia familiar de alta incidencia de cáncer de mama. El riesgo de desarrollar un cáncer invasivo es igual en ambas mamas, por ello si se plantea la mastectomía como estrategia para disminuir el riesgo de cáncer invasivo, se debe recomendar mastectomía bilateral. La variante histológica de CLIS denominada *pleomórfica* tiene un mayor potencial que el clásico CLIS para desarrollar un carcinoma lobulillar invasivo, pero no existen datos contundentes sobre el tratamiento recomendado, aunque sería recomendable tratarlo como si fuese un CDIS.

Otro aspecto es el uso del *tamoxifeno* durante 5 años en estas pacientes puesto que, muestra una reducción del riesgo de desarrollar tumor invasivo del 46%. Por otro lado, los resultados del estudio del NSABP *Study of Tamoxifen and Raloxifene* (STAR) muestran que el raloxifeno puede ser tan eficaz como el tamoxifeno para reducir el riesgo de aparición de cáncer invasivo en mujeres posmenopáusicas con CLIS (11). Así pues, el uso de tamoxifeno en mujeres premenopáusicas o de tamoxifeno o raloxifeno en postmenopáusicas, se debe considerar como una estrategia de reducción del riesgo en mujeres con CLIS que son sometidas a observación (categoría I).

El seguimiento recomendado para estas pacientes incluye examen físico cada 6-12 meses por 5 años y después anualmente, así como mamografía anual.

Carcinoma ductal *in situ*

Hoy en día, el tratamiento conservador de la mama es la opción preferida en la mayoría de los casos de CDIS. Cuando no es posible, se considera como alternativa la mastectomía con reconstrucción inmediata.

Las indicaciones de *mastectomía* se muestran en la tabla I. A pesar de que la mastectomía provee el control local máximo, la supervivencia causa específica a largo tiempo es equivalente a la de las pacientes sometidas a tratamiento conservador con radioterapia.

Tabla I. Indicaciones de mastectomía

Tumor > 4-5 cm (depende también del tamaño de la mama)
Presencia de microcalcificaciones difusas
Multicentricidad
Contraindicación de RT (esclerodermia, lupus eritematoso, RT previa sobre la mama, embarazo)
No buen resultado estético (mamas pequeñas)
Márgenes positivos tras reexcisión
Deseo de la paciente
Historia familiar de alta incidencia de cáncer de mama (mastectomía bilateral)

La *RT*, en pacientes con CDIS y margen de resección libre disminuye la tasa de recurrencia local en la mama a la mitad (tanto de carcinoma invasor como de no invasor). Ningún estudio ha demostrado beneficio en cuanto a la supervivencia global. El beneficio de *RT* se observa en todos los subgrupos de pacientes por lo que debe recomendarse después de la cirugía conservadora a todas las pacientes, a pesar de que el beneficio es menor en tumores < 15 mm, de bajo grado, con ausencia de necrosis y margen > 1 cm en todas las direcciones. En pacientes de edad avanzada, con comorbilidad importante, puede optarse por vigilancia estrecha tras la cirugía. El empleo de *boost* (mediante fotones, electrones o implante) está asociado con una reducción del riesgo de fallo local comparado con al tratamiento *RT* sobre la mama sin *boost*, como también se corrobora en estudios retrospectivos con largo seguimiento, como el de Nakamura (19,20). Se recomienda el uso de *boost* en pacientes ≤ 50 años, margen afecto o cercano o con área extensa de CDIS (equivalente a las pacientes con cáncer invasivo) (21).

West (22) estudia el problema del margen de resección y la necesidad de *RT*, en un grupo de 153 pacientes dividiéndolas en grupo I si tenían un margen de resección mínimo de 5 mm y recibían tratamiento conservador más *RT* y grupo II si el margen era de 10 mm y no recibían *RT*. Con un seguimiento de 8 años, sólo detectó 6 recurrencias (3,92%); 1 de los 71 del grupo I (1,40%) y 5 de los 82 del grupo II (6,01%). Se concluye que el subgrupo de margen de 5 mm de resección más *RT* es un régimen seguro al tener bajo índice de recurrencias, pero no pueden sacar conclusiones respecto al subgrupo que se beneficia de cirugía conservadora sola. La definición de mar-

gen de resección tumoral negativo no se ha establecido firmemente en el CDIS, siendo el único acuerdo existente, que un margen mayor de 10 mm es adecuado y uno menor de 1 mm es inadecuado (criterios de Silvermann reflejados en la clasificación de Van Nuys), no estando claro el significado del margen entre estos valores.

Respecto al *tratamiento de la axila*, en teoría, el CDIS puro es una enfermedad localizada confinada dentro de la membrana basal, sin riesgo de invasión de ganglios linfáticos ni de vasos. Por tanto, la incidencia de afectación de ganglios linfáticos regionales es cero y la linfadenectomía axilar no está indicada en el CDIS puro (11). Sin embargo, la tasa de mortalidad específica por cáncer de mama en pacientes con CDIS es del 1-2%, lo que indica que algunas pacientes tienen metástasis ocultas en el momento de la cirugía que más tarde progresan. Yen y cols. (23) identificaron varios factores clinicopatológicos predictores de la presencia de carcinoma invasor asociado (Tabla II).

Tabla II. Factores que determinan un riesgo aumentado de carcinoma ductal infiltrante asociado a CDIS (23)

Factores clínicos	Factores histopatológicos
< 55 años	CDIS de alto grado
Enfermedad palpable	
Nódulo en mamografía	
Lesión > 4 cm	Presencia de comedoconecrosis
Enfermedad de Paget	
Secreción por el pezón	Inflamación periductal
Diagnóstico por biopsia	
Pacientes que van a someterse a mastectomía	

La técnica de biopsia del ganglio centinela (BGC) es altamente segura para la estadificación axilar con mínima morbilidad. Las tasas de positividad de la BGC en pacientes con CDIS van del 2 al 20%, dependiendo de los criterios de selección y del método usado. Desde el punto de vista técnico, la BGC en CDIS tiene más dificultad que en el carcinoma invasor, dado que el CDIS es, a menudo, no palpable. En pacientes con tumor localizado en un área desfavorable como es en la cola de la mama (se puede comprometer la realización futura de la técnica del ganglio centinela) o cuando existe riesgo de presencia de carcinoma invasor asociado el CDIS, la BGC debe realizarse en el momento de la cirugía inicial (11). También sería necesario realizarla en todas las pacientes que en la pieza quirúrgica definitiva se demuestre un tumor invasivo. Desde la Sociedad Americana de Oncología Clínica se propone realizar BGC rutinariamente en el mismo acto quirúrgico que la mastectomía (ASCO 2005), dado que no será posible la BGC si se detectase carcinoma invasor en la pieza de mastectomía.

El tratamiento con *tamoxifeno* durante 5 años reduce el riesgo de aparición de cáncer invasivo en un 39%, en pacientes con receptores estrógenicos positivos o desconocidos, según los resultados del metaanálisis del grupo *The Early Breast Cancer Trialists* (24). En el estudio del NSABP-24 (14), las pacientes que tomaron tamoxifeno 5 años tenían una reducción del riesgo absoluto de recurrencia del 5% y del 37% en la reducción del riesgo relativo. Con una media de seguimiento de 74 meses, la incidencia de cáncer de mama entre las pacientes que tomaron tamoxifeno era del 8,2% (4,1% invasor y 4,2% no invasor), frente a 13,4% de incidencia entre las que tomaron placebo (7,2% cáncer invasor y 6,2% no invasor). Por otro lado, la incidencia acumulada de cáncer invasivo a los 5 años en la mama ipsilateral era del 4,2 y 2,1% entre las mujeres que tomaban placebo o tamoxifeno respectivamente y en la mama contralateral, del 2,3 y 1,8% respectivamente. Parece fundamental la expresión de receptores de estrógenos para obtener beneficio del tamoxifeno (11). Por ello se debe usar el tamoxifeno para disminuir el riesgo de recidiva ipsilateral en pacientes sometidas a cirugía conservadora más RT o sólo a cirugía conservadora, si ex-

presan receptores de estrógenos positivos. Por otro lado, su uso se recomienda para disminuir la incidencia cáncer de mama contralateral, independientemente del tratamiento realizado.

En el carcinoma invasor, la sobreexpresión del Her-2 está asociada con un incremento en la resistencia al tamoxifeno. Dado que el 70% de los CDIS sobreexpresan el Her-2, es posible que pueda existir una resistencia al tamoxifeno en este subgrupo, incluso en presencia de RE positivos. Los inhibidores de la aromatasas (IA) pueden constituir una mejor estrategia en el tratamiento de los CDIS debido a las altas tasas de positividad en estos de RE y Her-2. Sin embargo, los datos sobre la resistencia al tamoxifeno en los de tumores que sobreexpresan Her-2 provienen de estudios de carcinoma invasor de mama y no de CDIS.

Actualmente, no hay evidencia de que la supervivencia difiera entre las tres opciones. La adición de RT tras cirugía conservadora disminuye la tasa de recurrencia local (categoría 1 proveniente de estudios aleatorizados). Por otro lado, la opción de vigilancia debe ser consensuada con la paciente en los casos catalogados como de riesgo bajo. Se debe atender a la opinión de la paciente, dado

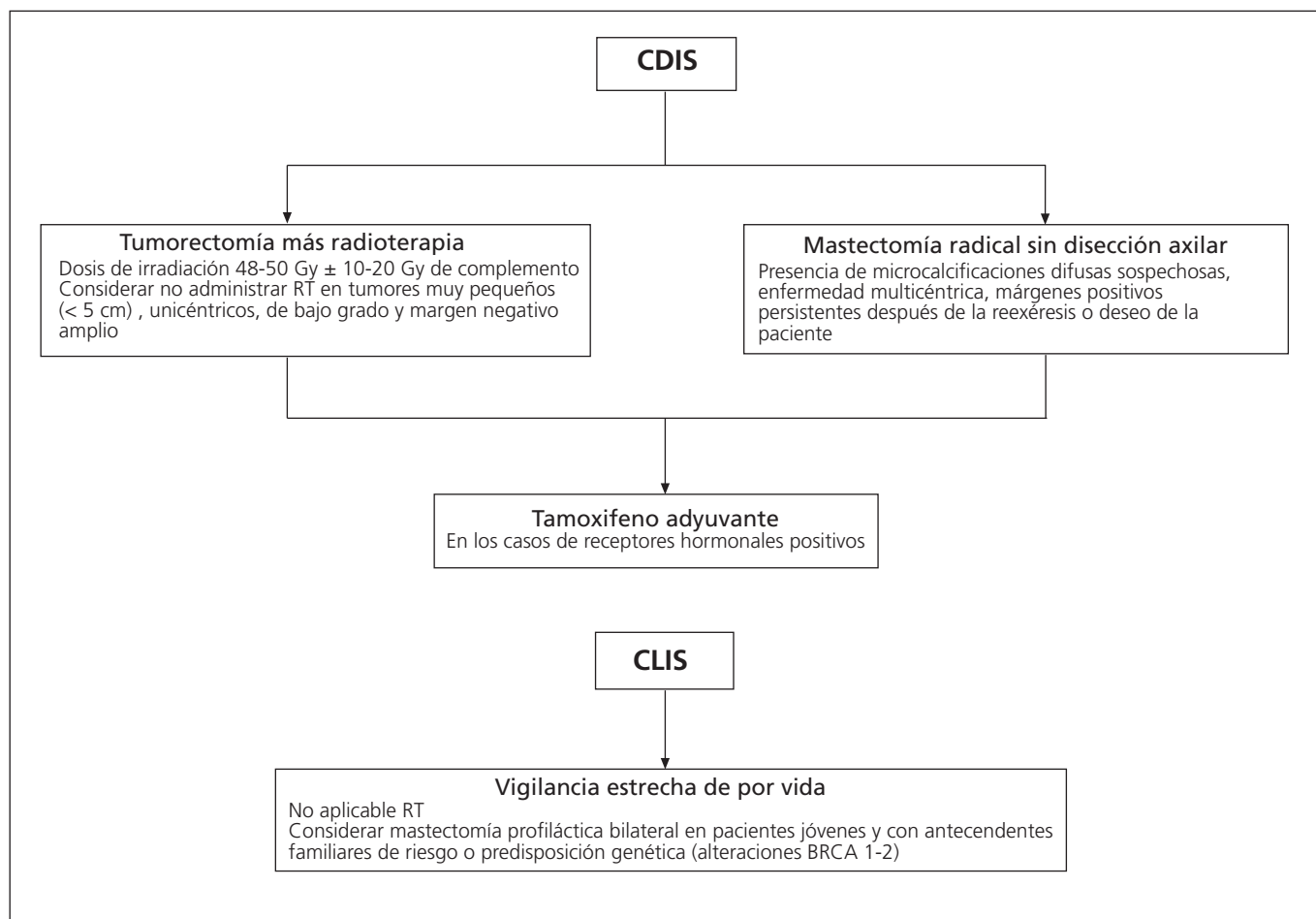


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento (25).

que el tipo de tratamiento local no impacta en la supervivencia.

El seguimiento es igual al de CLIS: examen físico cada 6-12 meses durante los primeros 5 años y después anual junto a mamografía anual.

El tratamiento recomendado para en el CDIS y el CLIS se resume en la figura 1 (25).

ASPECTOS DE LA IRRADIACIÓN DEL CARCINOMA DE MAMA *IN SITU*

En general, el tratamiento con irradiación postoperatoria se tolera bien, aunque no está exento de efectos secundarios que pueden afectar la calidad de vida de las pacientes (26). La aparición de estos está relacionada con múltiples factores como son la proximidad de los órganos de riesgo (sobre todo, pulmón y corazón) a la pared torácica, asociación de tratamientos sistémicos, hábito tabáquico, edad, estado general previo al tratamiento, errores en el posicionamiento diario o en la técnica, fraccionamiento o energía utilizados. La toxicidad más importante se produce a nivel pulmonar (neumonitis) y cardíaco (isquemia miocárdica) en el caso de irradiación de la mama izquierda. La aparición de estas reacciones adversas puede incrementarse por la existencia de enfermedades sistémicas o genéticas previas que hacen estos órganos más sensibles a la irradiación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsikitis VL, Chung MA. Biology of ductal carcinoma in situ – classification based on biologic potential. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 305-10.
2. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Ductal carcinoma in situ of the breast: evolving perspectives. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 103-25.
3. Tang P, Hajdu SI, Lyman GH. Ductal carcinoma in situ: a review of recent advances. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 63-7.
4. The Consensus Conference Committee. Consensus conference in the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1997; 80: 1798-802.
5. Kulkarni S, Patil DB, Díaz LK, Wiley EL, Morrow M, Khan SA. COX-2 and PPAR γ expression are potential markers of recurrence risk in mammary duct carcinoma in-situ. *BMC Cancer* 2008; 8: 36 doi: 10.1186/1471-2407-8-36.
6. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Grady D, Henderson C. Incidence and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA* 1996; 275: 913-8.
7. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-52.
8. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *Semin Oncol* 2001; 28: 400-18.
9. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2263-71.
10. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. V.2.2008. Breast cancer.
11. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-52.
12. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delle Donne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000; 355: 528-33.
13. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000.
14. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003; 186: 337-43.
15. Peer PG, van Dijk JA, Hendriks JH, Holland R, Verbeek AL. Age dependent growth rate of primary breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 3547-51.
16. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, et al. The influence of margin width on local control in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999; 340: 1455-61.
17. Wong J, Kaelin CM, Troyan SL, Gadd MA, Gelman R, Lester SC, et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1031-6.
18. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M; UK Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR); Ductal Carcinoma in situ Working Party; DCIS trialists in the UK, Australia, and New Zealand. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 95-102.
19. Nakamura S, Woo C, Silverman H, Streeter OE, Lewinsky BS, Silverstein MJ. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ: a 20-year experience with excision plus radiation therapy. *Am J Surg* 2002; 184: 403-9.
20. Omlin A, Amichetti M, Azria D, Cole BF, Fournier P, Poortmans P, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006; 7: 652-6.
21. Hafty BG. Early stage breast cancer. Radiation oncology perspective. Refresh course of ASTRO 2007.
22. West JG, Qureshi A, Liao SY, Sutherland ML, Chen JW, Chacon M, et al. Multidisciplinary management of ductal carcinoma in situ: a 10-year experience. *Am J Surg* 2007; 194: 532-4.
23. Yen WF, Hunt KK, Ross MI, Mirza NO, Babiera GV, Meric-Bernstam F, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 516-26.
24. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: and overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
25. Chen A, Park C, Bevan A, et al. Breast cancer. In: Hansen EK, Roach M, editors. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. Springer; 2007. p. 182-207.
26. Pérez C. Early stage breast cancer. In: Hafty BG. Radiation Oncology Perspective. 4th ed. Refresh course of ASTRO; 2007. p. 1331-501.