**T.C.**
**SAĞLIK BAKANLIĞI**
**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU**
**ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ**
**GENEL SEKRETERLİĞİ**
**DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN**
**ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**Klinik Eğitim Sorumlusu: Doç.Dr.A.Uğur BERBEROĞLU**

**Klinik İdari Sorumlusu: Doç.Dr.Cihangir ÖZASLAN**

# MEME KANSERİ NEDENİYLE İNTRAGLANDÜLER FLEP TEKNİĞİ İLE ÜST DIŞ KADRANEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA BOOST DOZUNDA İNTRAOPERATİF RADYOTERAPİNİN YARA KOMPLİKASYONLARINA ETKİSİ

**Dr.Müjdat TURAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**
**2015**

**T.C.**
**SAĞLIK BAKANLIĞI**
**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU**
**ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ**
**GENEL SEKRETERLİĞİ**
**DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN**
**ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**Klinik Eğitim Sorumlusu: Doç.Dr.A.Uğur BERBEROĞLU**

**Klinik İdari Sorumlusu: Doç.Dr.Cihangir ÖZASLAN**

# MEME KANSERİ NEDENİYLE İNTRAGLANDÜLER FLEP TEKNİĞİ İLE ÜST DIŞ KADRANEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA BOOST DOZUNDA İNTRAOPERATİF RADYOTERAPİNİN YARA KOMPLİKASYONLARINA ETKİSİ

**Dr.Müjdat TURAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**
**Doç.Dr.Mehmet Ali GÜLÇELİK**

**ANKARA**
**2015**

# ÖZET

Dr.Müjdat TURAN

Meme kanseri nedeniyle İnraglandüler flep tekniği ile üst dış kadranektomi uygulanan hastalarda Boost dozunda intraoperatif radyoterapinin yara komplikasyonlarına etkisi,

Uzmanlık Tezi,Ankara,2015

Erken evre meme kanserinde meme koruyucu cerrahi sonrası adjuvan radyoterapinin rolü oldukça önemlidir. İntraoperatif radyoterapi; cerrahi sırasında tümör yatağına doğrudan uygulanmasına, deri ve deri altı dokunun ışınlama sahasından uzaklaştırılması ile deri dozunun azaltılmasına ve tedavi süresinin kısalmasına olanak sağlar.

Ankara Onkoloji Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği olarak yineleme riskinin yüksek olduğu tümör yatağına intraoperatif radyoterapi (IORT) boost olarak uygulandı.Bu çalışma ile; IORT uygulamasının teknik özellikleri ve erken dönem yara komplikasyonlarına etkisinin sunulması amaçlanmıştır. Kasım 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında IORT uygulanan ve uygulanmayan,aynı cerrahi teknik (intraglandüler flep tekniği ile üst dış kadrenektomi) uygulanan 50 ardışık hasta çalışmaya dahil edildi.

IORT için seçilmiş uygun 21 hastaya intraglandüler flep tekniği ile üst dış kadranektominin ardından IORT boost olarak 10 Gy dozunda uygulandı.Kontrol

grubunu ise aynı cerrahi teknik ile ameliyat edilen fakat IORT uygulanmayan 29 hasta oluşturdu.

Çalışmaya alınan hastaların median yaşı 51,5+/-10,9 yıl olarak bulundu.Hastaların median radyolojik tümör boyutu 16+/-5,9 mm iken patolojik boyutlar ortalama 19,5+/-8 mm olarak bulundu.Tüm hastalarda tümörlerin ortalama cilde uzaklığı 2 cm,areolaya uzaklığı 4 cm,pektoral kasa uzaklığı 2 cm olarak ölçüldü.Ortalama flep kalınlığı 1,6 cm iken ortalama spesmen ağırlığı 266+/-83 gr olarak bulundu.41 hastada ER(+),27 hastada PR(+),33 hastada cERB2 negatif olarak bulundu.5 hasta nükleer grade 1 iken,32 grade 2,13 hasta grade 3 idi.Hiç bir hastada intraoperatif olarak uygulanan cerrahi sınır frozen pozitif gelmedi.Ancak nihai patolojide 4 hasta cerrahi sınır pozitif olarak raporlandı.Bu 4 hastanın tamamına hasta isteği de göz önüne alınarak reoperasyonla mastektomi uygulandı.

Her iki grup erken dönem postoperatif komplikasyonlar açısından kıyaslandığında,IORT grubunda 6 (%28.5)hastada seroma saptanırken kontrol grubunda 2(%6.8) hastada seroma saptandı. IORT grubunda 5(%23.8) hastada yara yeri enfeksiyonuna rastlanırken kontrol grubunda yara yeri enfeksiyonuna rastlanmadı. IORT grubunda 7(%33.3) hastada gecikmiş yara iyileşmesi saptanırken kontrol grubunda 2(%6.8) hastada gecikmiş yara iyileşmesine rastlandı. IORT grubunda hematoma rastlanmazken kontrol grubunda 2(%6.8) hastada hematom mevcuttu. IORT grubunda 1(%4.7) hastada minör yara ayrışmasına rastlanırken kontrol grubunda minör yara ayrışması olan hasta yoktu.Hematom ve minör yara ayrışması açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.Her iki gruptada major yara ayrışması saptanmadı.

Sonuç olarak intraoperatif radyoterapinin yara komplikasyonlarını artırıcı bir etkisi olduğu görüldü.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR
ÖZET
ABSTRACT
İÇİNDEKİLER
SİMGELER VE KISALTMALAR
1.GİRİŞ VE AMAÇ
2.GENEL BİLGİLER
2.1.ANATOMİ
2.1.1.Meme Anatomisi
2.1.1.1.Memenin Arterleri ve Venleri
2.1.1.2.Sinirleri
2.1.1.3.Memenin lenfatik anatomisi
2.2.Meme Kanserinde Tanı
2.3.Etyolojisi ve Risk Faktörleri
2.4.Meme Kanserinde Histopatoloji
2.4.1.Preinvaziv Tümörler
2.4.2.İnvaziv Kanserler
2.5.Evreleme
2.5.1.Tümör Boyutunun Belirlenmesi
2.5.2.Tis Sınıflandırılması
2.5.3.Mikroinvazyon
2.5.4.Multiple Simultane İpsilateral Primer Karsinom
2.5.5.Simultane Bilateral Meme Karsinomu
2.5.6.İnflamatuvar Kanser
2.5.7.Meme Cildi
2.6.Meme Kanserinde Yerel Bölgesel Tedavi
2.6.1.Meme Koruyucu Cerrahi

2.6.2.Meme Koruyucu Cerrahi Sonrasında Radyoterapi
2.6.3.İntraglandüler Flep Tekniği ile Üst Dış Kadranektomi
2.6.4.İntraoperatif Radyoterapi
2.6.4.1.İntraoperatif Radyoterapi ve Teknik Uygulamalar
2.6.4.2.İORT-boost Uygulamaları
3.GEREÇ VE YÖNTEM
4.BULGULAR
5.TARTIŞMA
6.KAYNAKLAR

## SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| IORT | İntraoperatif radyoterapi |
| RT | Radyoterapi |
| MKC | Meme koruyucu cerrahi |
| MRM | Modifiye radikal mastektomi |
| MRG | Manyetik rezonans görüntüleme |
| BT | Bilgisayarlı tomografi |
| LKİS | Lobüler karsinoma in-situ |
| DKİS | Duktal karsinoma in-situ |
| İDK | İnvaziv duktal karsinom |
| İLK | İnvaziv lobüler karsinom |
| İTH | İzole tümör hücresi |
| İHK | İmmünohistokimyasal |
| SLNB | Sentinel lenf nodu biyopsi |
| YART | Yoğunluk ayarlı radyoterapi |
| YİK | Yaygın intraduktal komponent |
| USG | Ultrasonografik görüntüleme |
| LVİ | Lenfovasküler invazyon |
| PMI | Parsiyel meme ışınlaması |
| İİAB | İnce iğne aspirasyon biyopsisi |
| EKY | Ekstrakapsüler yayılım |
| PNİ | Perinöral invazyon |
| NSABP | National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project |
| EORTC | European Organization for Research and Treatment of Cancer |
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| PET | Pozitron Emisyon Tomografisi |
| HDR | High dose rate, yüksek doz hızı |

| | |
|---|---|
| Kv | Kilovoltaj |
| ER | Östrojen Reseptörü |
| PR | Progesteron Reseptörü |
| SLNB | Sentinel lenf nodu biyopsisi |
| YYE | Yara yeri enfeksiyonu |
| EBRT | Eksternal beam radyoterapi |

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Meme kanseri kadınlarda en sık rastlanan kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin ikinci nedenidir. Erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ve tedavideki ilerlemelere rağmen halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Düzenli tarama programları nedeni ile ekonomik ve sosyo-kültürel olarak gelişmiş ülkelerde erken tanı alan hasta oranı yüksektir. (4,5).

Meme kanserinin cerrahi tedavisinde meme koruyucu cerrahi ile ilgili endişelerin ortadan kalkmasıyla gelişmeler hız kazanmıştır.
Günümüzde non-invaziv ve erken evre invaziv meme kanserinde meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrasında tüm meme ışınlaması ve takiben tümör yatağına ek doz uygulaması standart yaklasım olarak kabul edilmektedir. Bu tedaviye alternatif olarak halen üzerinde çalışmaların yoğunlaştığı diğer bir yöntem ise parsiyel meme ışınlaması (PMI)'dır. PMI ile erken evre meme kanserinde ışınlanacak meme dokusu ve tedavi süresi kısalmaktadır. Normal meme parankiminin ve çevre dokuların (kalp ve akciğer gibi ) daha iyi korunup daha iyi kozmetik sonuçların elde edildiği, aynı zamanda tüm meme radyoterapisi ile lokal kontrol sonuçlarının kıyaslanabileceği bir yöntemdir. (6-10)

Parsiyel meme ışınlaması yöntemleri arasında; interstisyel brakiterapi, mammosite, intra-operatif radyoterapi ve üç boyutlu konformal/yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) sayılabilir. (11).

İntraoperatif radyoterapi, operasyon esnasında tümör yatağının direkt göz ile görülerek ışınlandığı ve böylece çevre dokuların daha düşük doz aldığı, tedavinin tek bir seansda tamamlandığı bir yöntemdir.
Hastalar, tüm meme ışınlaması için 6-7 hafta hergün hastaneye gelmektedir. İntraoperatif radyoterapi tekniği ile PMI yapıldığında 6-7 haftalık tedavi süresi kısalmakta ve iyi seçilmiş bu olgularda, tek uygulama ile lokal tedavi tamamlanmaktadır.
Böylece hastalara sosyal yaşamı açısından daha kolay kabul edilebilir bir tedavi süreci sunulmaktadır. Sonuç olarak tedavi maliyeti azalmakta, cilt toksisitesi en aza inerken iyi kozmetik sonuçlar elde edilmektedir. (11-14).
İntraoperatif radyoterapi, boost dozu olarak da uygulanabilmektedir. Boost dozunun tümör yatağına direkt olarak uygulanması ile eksternal radyoterapideki alan belirsizlikleri ortadan kalkmaktadır. Böylece yüksek doğrulukla, planlanan etkin ve homojen doz verilebilmektedir. (15) Radyobiyolojik açıdan; zengin damar yapısı ve aerobik metabolizma henüz bozulmadığı için intraoperatif radyoterapi (IORT) daha etkindir. Aynı zamanda IORT, mikroçevredeki tümör hücrelerini yok ederek tümör proliferasyonu ve invazyonunu önlemektedir. (16).

Çalışmamızda; cerrahi teknik açıdan homojenizasyon sağlamak amacı ile standart bir prosedür seçildi (intraglandüler flep tekniği ile üst dış kadrenektomi ). Bu teknik ile Meme Koruyucu Cerrahi (MKC) yapılan ve IORT kriterlerine uyarak konsey kararı ile IORT uygun görülen hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Çalışma grubundaki hastalara ameliyathaneye kurulumu yapılan mobil Mobetron (Intraop Medical Incorporated, Santa Clara, CA) ile lokal yineleme riski bulunan tümör yatağına intraoperatif radyoterapi (IORT) boost olarak uygulandı. Kontrol grubunu ise aynı teknik ile ameliyat edilen fakat IORT uygulanmayan ardışık hastalar oluşturdu.
Bu çalışma ile; IORT nin erken dönem yara komplikasyonlarına etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

# 2.GENEL BİLGİLER:

## 2.1.Anatomi:

### 2.1.1.Meme Anatomisi:

Meme embriyonel hayatın 5-6. haftalarında, kalınlasmış ektodermin ventral yüzde oluşturduğu iki meme hattı (süt çizgisi) üzerinde, gövdenin her iki yanında oluşmaya başlar. Dogumda erkek ve kızlarda memeler benzerdir; sadece major kanalların varlığı gösterilebilir. Kızlarda pubertede over kaynaklı östrojen ve progesterona yanıt olarak epitelyal ve bağ doku proliferasyonu olur. Memenin tamamlaması gebelik ile olur.

Meme bezi yapı ve gelişim açısından deriye bağlı tubuloalveolar yapıda apokrin bir bezdir. Meme, meme basından başlayarak ışınsal tarzda yerleşmis15-20 lobdan olusur. Her lob ayrı bir kanalla meme başına açılır.

Her lob 20-40 lobülüsten, her bir lobülüs de 10-100 asinüsten olusur. Asinüsler birleşerek terminal duktus denen bir kanala açılır. Terminal duktusun başlangıç bölümü ve buna açılan asinüsler birlikte memenin en küçük işlevsel birimi olan “terminal duktal lobüler üniteyi” olusturur. Terminal duktuslar birleşerek subsegmental duktusu, birkaç subsegmental duktus da laktifer (segmental) duktusu oluşturur. Laktifer duktus meme başına girdiği yerde genişler ve bu bölüme laktifer sinüs denir. Laktifer sinüsler de ampulla ile meme başından dışarı açılırlar. Erişkin bir kadında meme dokusu göğüs ön duvarında, yüzeysel fasyanın yüzeysel ve derin tabakaları arasında yer alır. Erişkin kadın memesi üstte, ikinci kosta ya da üçüncü kostanın üst sınırından başlar. Altta, altıncı kosta hizasında biter. Medial sınırı sternumun kenarında, lateral sınırı orta veya ön

aksiller hattadır. Meme üst dış ucuda, m. pektoralis majör kasının alt kenarı boyunca koltuk altına dogru uzanır (Spence'in aksiller kuyruğu). Bu uzantı bazen ele gelen, hatta gözle görülebilen bir kitle oluşturabilir. Meme dokusunun ana kitlesi genellikle üst yarıda ve daha çok dış kadranda yerleşmiştir. Bu nedenle memeye ait lezyonlar daha sık üst dış kadranda görülür.

Meme dokusunu septalara ayıran, meme parankimini saran, cilt ile yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası arasında uzanan ve yönleri cilde dik olan Cooper ligamentleri; memenin asıcı fibröz bağlarıdır. Cooper ligamentlerinin malign tümörlerle infiltre olması sonucu, ya da herhangi bir nedenle gelişen fibrozis nedeniyle kısalması, deride karakteristik içeri çekilmeye neden olur. Kanserin sekonder işaretlerinden olan ciltte retraksiyonun nedeni budur.

#### 2.1.1.1.Memenin Arterleri ve Venleri:

**Arterleri**

Memenin yaklasık %60'ını internal mamarian arterin perforan dalları, %30'unu da lateral torasik arter besler. Ancak tüm arterler arasında yaygın anastomozlar vardır.

1. İnternal mamarien arterin ön perforan dalları (Subclavian arterin yan dalı)
2. Lateral torasik arter (Eksternal meme arteri) (Axiller arterin dalı)
3. Torako akromial arterin pektoral dalı (Axiller arterin dalı)
4. En üst torasik arter (Supreme torasik arter) (Axiller arterin dalı)
5. Posterior interkostal arterlerin lateral dalları

6. Subskapuler arter (Axiller arterin en büyük dalı)

7. Torakodorsal arter.

**Venleri**

Memenin venöz akımı genel olarak aksillaya doğrudur. Meme başı çevresinde venler bir anastomoz çemberi ‘’circulus venosus’’ oluştururlar. Memenin ve gögüs duvarının venöz kanını taşıyan baslıca üç grup ven vardır;

1. Internal torasik venin perforan dalları
2. Aksiller vene dökülen dallar
3. Posterior interkostal venlerin perforan dalları (Bunlar arkada vertebral ven pleksusuna, santralde ise azygos venine açılırlar).

Memenin venleri, arterlerin dağılımına uymakta ve onlara eşlik etmektedir. Meme venlerinin dağılımı ve özellikle yaptıkları anastomozlar, metastatik karsinom embolilerinin yolculuğunu, dolayısıyla da meme kanserinin en sık metastaz yaptığı uzak organları belirler.

**2.1.1.2.Sinirleri**

Memenin üst bölümü servikal pleksusun 3. ve 4. dallarından innerve olur. Memenin alt bölümü ise interkostal sinirlerin lateral ve anterior dalları tarafından innerve edilir.

**2.1.1.3.Memenin lenfatik anatomisi**

Lenfatik sistem venüller tarafından reabsorbe edilemeyen protein, eritrositler ve mikroorganizmaların dokulardan drenajı ile görevlidir. Interstisiyel alanda kör uçlu lenfatikler halinde başlayan lenfatik kanallar lenf nodlarına drene olan toplayıcı lenf damarlarına katılırlar. Lenf nodülllerine gelen

bu damarlar afferent lenf kanalları adını alarak marjinal sinüse ve oradan da germinal merkezler arasındaki medüller lenfatik kanallara drene olurlar.Bu sistem, meme kanserinin yayılımı açısından taşıdıgı önem nedeniyle meme anatomisinin en önemli bölümünü olusturur. Meme parenkimi lenfatik anatomisi birbiriyle bağlantılı iki gruba ayrılır.

1. **Yüzeyel lenfatikler (Deri lenfatikleri):** Memenin yüzeyel lenfatikleri, derin lenfatikler yoluyla aksiller lenf nodüllerine drene olurlar.

2. **Derin lenfatikler (Parankimal lenfatikler)**

Memenin derin lenfatik drenajı genellikle üç yoldan olur;

1. Aksiller yol: Meme üst ve alt yarısından gelen lenfi toplayan ikinci ve üçüncü interkostal boşluk hizasında yerleşmiş ana istasyondur (%75-97).
2. Mamaria interna yolu: Parasternal yerleşimli meme medialinin ve bir miktar lateralinin lenfatik akımını alan nodlardır (%3-25).
3. Transpektoral yol: Pektoralis majör kasını delerek supraklavikuler nodlara ulaşır (4,5).

Hultborn ve arkadaşları meme içine radyoaktif altın injeksiyonu yaptıkları çalısmalarında, memenin lenfatik akımının %97'sinin aksiller nodüllere ve %3'ünün internal mammarial zincire olduğu sonucuna varmışlardır (1). Bütün aksiller nodüller, lenfatik trunkuslar vasıtasıyla birbirlerine bağlıdır. Lenf, bu trunkuslar yoluyla aksilla apeksindeki subklaviküler nodüllere ulaşır. Aksiller lenf nodülleri, memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturur. Aksiller lenfatik sistem bir bütün oluşturmasına karşın, tarifi kolaylaştırmak ve meme kanserinin yayılma derecesini belirlemek amacıyla lenf nodülleri 5 gruba

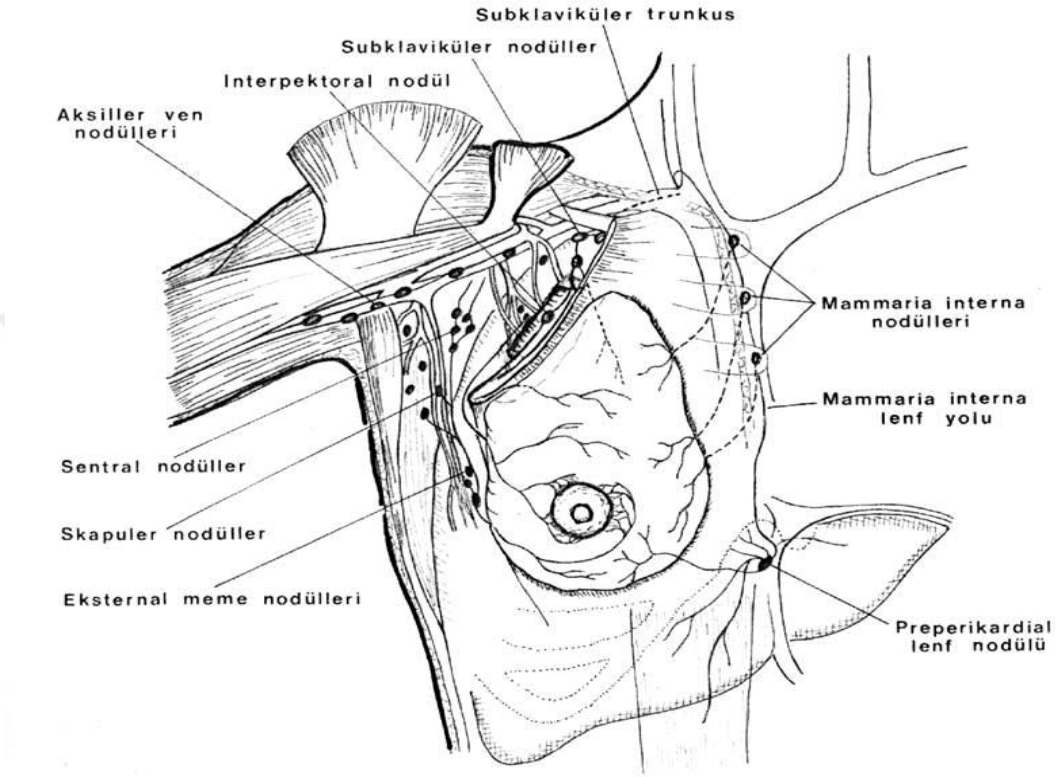
ayrılarak incelenebilir (2). Genellikle aksiller lenf nodüllerinin sayısı 20 ila 40 arasında değişir (3).

1. **Lateral (Brakiyal) Nod Grubu:** Aksiller venin posteromedialinde bulunan bu grup, birkaç lenf nodundan olusmaktadır. Üst ekstremiteden gelen lenf akımının, apikal lenf nodlarına dökülmesinde rol oynar.
2. **Anterior (Pektoral) Nod Grubu:** Pektoralis majör kasının inferior sınırında bulunan bu lenf grubu, memenin sentrilateral kısmının lenfini toplar.
3. **Posterior (Subskapular) Nod Grubu**: Aksillanın posterior duvarında bulunan bu grup, boynun inferoposterior bölgesinin lenfini toplar.
4. **Santral Nod Grubu:** Bu lenf grubu, aksiller yağ yatagında 3 ya da 4 adet büyük lenf nodu şeklinde bulunur. Bir önceki lenf gruplarından lenfi alarak, efferent lenfatikleri yoluyla apikal nodlara dökülür.
5. **Apikal (Terminal) Nod Grubu:** Aksillanın apeksinde bulunan bu lenf grubu, pektoralis majör kasının posterioru ve kısmen de kasın süperiorunda yerlesmistir. Yukarıda bahsedilen lenf gruplarından gelen lenfatik akımı toplar.

Meme kanseri, aksiller lenf grupları arasında çoğunlukla belirli bir sıra takip etmektedir. Bu nedenle, aksiller lenf nodları, cerrahi uygulamalara kolaylık sağlamak amacıyla, pektoralis minör kasının neresinde bulunduğuna göre sınıflandırılmaktadır:

1. **Düzey I lenf nodları:** Pektoralis minör kasının lateral kenarında bulunan lenf nodları (brakiyal, pektoral, subskapular)
2. **Düzey II lenf nodları:** Pektoralis minör kasının arkasında bulunan lenf nodları (santral, apikal).

**3. Düzey III lenf nodları:** Pektoralis minör kasının medial kenarında bulunan lenf nodları (medialdeki apikal) (Sekil 1).




**Şekil 1.** Memenin lenfatik sisteminin ve aksiller lenf nodüllerinin şematik görünümü.

## 2.2.Tanı:

İlk değerlendirmede anamnez (aile hikayesi, risk faktörleri, menopoz durumu) ve fizik muayene gereklidir. Laboratuar testlerinden tam kan sayımı, biyokimya, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır. Tanısal görüntüleme olarak en sık mamografi ve meme ultrasonografi kullanılır. Güncel mamografi raporlarında BIRADS sistemi skorlaması yapılır. BIRADS sistemi skorlaması tablo-1 de verilmiştir (17).

Meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bazı seçilmiş vakalarda (bilinen genetik mutasyonu olan, genç hastalarda, daha önce radyoterapi alan lenfoma hastalarında) uygulanabilir (17).

Lokal ileri meme kanserlerinde tüm vücut bilgisayarlı tomografisi (BT) ve metastatik kanserlerde FDG-PET istenebilir. Kemik taraması, ileri evre meme kanserinde veya iskelet sistemi ile ilgili semptom varsa istenmelidir (17).

**Tablo-1. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) (American college of radiology 2003)**

| |
|---|
| BIRADS 0: Yapılan inceleme yetersiz, daha başka tetkik gerekir |
| BIRADS 1: Yıllık takip gerektiren tamamen normal meme yapısı |
| BIRADS 2: Kanser ihtimali olmayan iyi huylu bulgu (lezyon)<br>Yıllık takibe devam |
| BIRADS 3: Muhtemelen iyi huylu lezyon (3-6 aylık aralarla izlemek gerekir)<br>Kanser ihtimali % 1-2 civarında |
| BIRADS 4: Meme kanseri kuşkusu. Kesinlikle biyopsi gerekir.<br>Kanser ihtimali % 25-50 civarı |
| BIRADS 5: Çok büyük olasılıkla kanser |
| BIRADS 6 : Artık biyopsi ile kanıtlanmış kanser |

## 2.3.Etyoloji ve risk faktörleri:

Meme kanserinin gelişiminde genetik, hormonal ve sosyobiyolojik etkenlerin rol aldığı kabul edilmekle birlikte; meme kanserli kadınların %70–80'inde bu risk faktörleri saptanamamaktadır. Hayvanlarda ise bazı kimyasal maddeler, iyonizan radyasyon ve virüsler kanser oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Tüm bu ajanların mutasyonlara neden olabileceği ve kromozomal mutasyonların da insanda kanser ortaya çıkış ve gelişimi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (17,18).

Meme kanserinin risk faktörleri kişiye bağlı ve çevresel faktörler şeklinde gruplandırılabilir (18).

Kişiye bağlı faktörler; yaş ve cinsiyet, ırk, kullanılan ilaç geçmişi, hormonal durum, yaşam şekli, aile öyküsü, genetik yatkınlık, ailesel sendromlar olarak belirtilir (19).

**Yaş ve Cinsiyet:** Meme kanserinin sıklığı, yaşın artması ile artmaktadır. Cinsiyet açısından bakıldığında kadın/erkek oranı 100/1 olduğu görülmektedir.

**Irk:** Batı ülkeleri ile Japonya, Tayland ve Hindistan arasında 5 kat sıklık farklılığı olduğu bilinmektedir.

**Hormonal Durum:** Erken menarş yaşı, geç menopoz, nulliparite, ilk gebelik yaşının ileri olması (gebeliğin > 30 yaşta olması), obezite ve hormon replasman tedavisi meme kanserini arttıran kişisel faktörlerdendir. Bunların hepsi uzun süreli östrojen hormonuna maruziyet ile ilişkilidir.

**Yaşam Şekli:** Egzersiz yapmak riski azaltırken; obezite ve hayvansal yağdan zengin diyet riski arttırır.

**Aile Öyküsü:** Birinci derece akrabada bilinen meme kanseri olması riski 2–3 kat arttırmaktadır.

**Genetik Yatkınlık:** BRCA 1 (kromozom 17q21) ve BRCA 2 (kromozom 13q12.3) mutasyonları taşıyıcısı olmak genç yaşta meme kanseri için yüksek riskle ilişkilidir.

**Ailesel Sendromlar:** Meme kanseri riskinin arttığı bu sendromlar arasında; Ataxi Telengiectasia (11q22.3), Li Fraumeni Sendromu, PTEN Hamartom tümör sendromu (10q23.3), Cowden Sendromu, Banaya-Riley-Ruvalcaba Sendromu, Proteus Sendromu sayılabilir. Çevresel faktörler arasında ise geçmişte radyasyon maruziyeti önemlidir. Artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir ancak latent periyodu 15- 20 yıldır (19).

## 2.4.Histopatoloji:

Meme kanseri, preinvaziv ve invaziv olmak üzere ikiye ayrılır. Preinvaziv kanserlerde duktal karsinoma in-situ (DKİS) ve lobüler karsinoma in-situ (LKİS) yer alırken invaziv tümörler sıklık sırası ile invaziv duktal karsinoma (İDK), invaziv lobuler karsinoma (İLK), medüller karsinoma, tubuler karsinoma, musinöz karsinoma, adenokistik karsinoma, invaziv mikropapiller karsinoma, metaplastik karsinoma ve çok daha nadir görülen primer nöroendokrin küçük hücreli karsinomadır (20-23).

### 2.4.1.Non-invaziv tümörler:

Duktal karsinoma in-situ, epitelyal malign hücrelerin klonal proliferasyon gösterdigi heterojen bir grup hastalıktır. Memenin duktal lümenine sınırlı bu hastalıkta bazal membran aşılmamıştır. Aynı zamanda intraduktal karsinoma olarak da adlandırılır (20). Duktal karsinoma in-situ, komedo olmayan düşük grad ile komedo yüksek grad arasında geniş spektruma sahiptir. Histopatolojik olarak 5 alt grubu bulunmaktadır. Bunlar; komedo, solid, kribriform, mikropapiller ve papillerdir. Tüm DKİS hastalarının ortalama % 70'inde östrojen reseptörü (ER) pozitiftir. Bu oran, düşük gradlı lezyonlarda %90, yüksek gradlı lezyonlarda ise %25 olarak bildirmektedir. Bir biyolojik belirteç olarak prognostik ve prediktif öneme sahip olan c-erbB2 ekspresyonu, yüksek gradlı tümörlerin 2/3'ünde pozitif bulunurken, düşük gradlıların %20'den azında bildirilmektedir (21).

Duktal karsinoma in-situ tedavisinde lokal yineleme açısından en önemli prognostik faktörler; tümör büyüklüğü, histolojik grad, komedonekroz varlığı, cerrahi sınır, hasta yaşı ve histolojik alt tip olarak belirlenmiştir (22,23).

Bir diğer preinvaziv tümör olan LKİS, non-invaziv meme kanserlerinin %15'inden azını oluşturmaktadır. Lobülde anormal hücreler ile karakterizedir. Bu anormal hücreler meme kanseri gelişimi için yüksek risk taşımaktadırlar. En önemli özelliği bilateralite ve multisentrisite göstermesidir. Mastektomi spesmenlerinde % 90 multisentrisite, %35-%59 arasında bilateral meme tutulumu bildirilmiştir. Lobüler karsinoma in-situda ER ve PR pozitifliği çogunlukla, c-erbB2 ekspresyonu ise nadir olarak bildirilmektedir (21).

### 2.4.2.İnvaziv Kanserler:

İnvaziv meme kanserinde en sık görülen ve tüm hastaların %50'sini oluşturan histopatolojik tip İDK'dır. Duktal hücrelerin solid gruplar oluşturduğu, nekrozun nadir ve çoğunlukla in situ komponentin eşlik ettiği meme kanseri tipidir. Daha nadir görülen diğer histopatolojik tipler; İLK, medüller karsinoma, tubuler karsinoma, musinöz karsinoma, adenokistik karsinoma, invaziv mikropapiller karsinoma, metaplastik karsinoma ve çok daha nadir görülen primer nöroendokrin küçük hücreli karsinomadır. İnvaziv lobüler karsinom, prognostik açıdan İDK ile benzerlik göstermekteyken, tubuler, meduller ve musinöz karsinoma İDK'dan daha iyi prognoza sahiptirler (24).

## 2.5.Evreleme:

TNM Sınıflandırılması (AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci-son versiyonu) tablo-2, tablo-3, tablo-4, tablo-5 ve tablo-6 da verilmiştir (18).

### 2.5.1.Tümör boyutunun belirlenmesi:

Primer tümörün tanımlanması için yapılacak klinik ölçüm oldukça önemlidir. Bunun için fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır (mamografi ve ultrasonografi). Tümör boyutunun belirlenmesinde sadece invaziv komponentin ölçümü kullanılır (18).

### 2.5.2.Tis Sınıflandırılması:

İnvaziv komponent içermeyen karsinoma in situ Tis olarak sınıflandırılmaktadır. DKİS hastaları veya hem DKİS hem de LKİS'su olan hastalar Tis sınıfına girer. Her ne kadar LKİS invaziv lobüler kanserin prekürsörü olarak zaman zaman değerlendiriliyor olsa da, genellikle meme kanseri riskini arttıran faktör olarak kabul edilmektedir. Net olarak bu ayırımı yapabileceğimiz bir kanıt olmasa da, LKİS bir malignite olarak düşünülmekte ve sınıflandırmaya dahil edilmektedir (Tis (LKİS)). Klinik veya patolojik olarak belirgin bir tümör ve invaziv kanser olmadan ortaya çıkan meme başının Paget hastalığı Tis (Paget) olarak sınıflandırılır. Eğer Paget hastalığı, memenin herhangi bir yerinde klinik olarak belirgin bir kitle ile veya patolojik olarak invaziv bir komponent ile birlikte ise, o zaman T boyutu o kitleye veya invaziv komponente göre hesaplanır (18).

### 2.5.3.Mikroinvazyon:

Mikroinvazyon, kanser hücrelerinin bazal membrandan komşu dokulara yayılması olarak tanımlanmaktadır, ancak en büyük çapı 0,1 cm'yi geçmez. Birden fazla sayıda mikroinvazyon odakları varsa, sadece en büyük odağın boyutu hesaplanarak sınıflandırmaya dahil edilir (Tüm odakların toplam boyutu hesaplanmaz) (18).

### 2.5.4.Multipl Simultane İpsilateral Primer Karsinom:

Böyle bir durumda en büyük tümörün boyutu ölçülerek T sınıflandırılması yapılır. Küçük tümörler için ayrı bir T sınıflandırılması yapılmaz (18).

### 2.5.5.Simultane Bilateral Meme Karsinomu:

Her memedeki tümör ayrı ayrı değerlendirilir ve ayrı ayrı evreleme yapılır (18).

### 2.5.6.İnflamatuvar Kanser:

İnflamatuvar meme kanseri, sıklıkla altta yatan palpabl bir kitle olmadan memenin yaygın eritem ve ödemi ile karakterize klinikopatolojik bir durumdur. Bu klinik bulgular meme derisinin büyük bir kısmını tutmalıdır. Klasik olarak, etkilenen memede cilt değişiklikleri kısa sürede ortaya çıkar. Bu nedenle, ihmal edilmiş bir lokal ileri evre meme kanserinin progresyon göstermiş haline inflamatuvar karsinom denmemelidir. Görüntülemede kitle veya meme cildinde kalınlaşma saptanabilir. Bu klinik durum dermal lenfatiklerin tümör embolileri ile tıkanması sonucunda ortaya çıkmaktadır. İnflamatuvar kanser T4d olarak sınıflandırılmaktadır. Akılda tutulması gereken önemli nokta, inflamatuvar 10

kanser klinik bir tanıdır. Sadece dermal lenfatiklerin etkilenmesi inflamatuvar kanser olarak değerlendirilmemelidir, çünkü inflamatuvar kanser için klinik bulguların olması gerekmektedir. Klinik görünüme ek olarak, kanserin tespit etmek için biyopsi de gereklidir (18).

### 2.5.7.Meme Cildi:

Ciltte çekinti, meme başı retraksiyonu veya T4b ve T4d sınıfına girmeyen cilt değişiklikleri T1, T2 ve T3 tümörde de görülebilir ve sınıflandırmayı değiştirmez (18).

**Tablo-2. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda T sınıflaması (18)**

| | |
|---|---|
| Primer Tümör (T) | |
| Tx | Primer tümör değerlendirilemiyor |
| T0 | Primer tümöre ait bulgu yok |
| Tis | Karsinoma in situ |
| Tis (DKİS) | Duktal karsinoma in situ |
| Tis (LKİS) | Lobüler karsinoma in situ |
| Tis (Paget) | İnvaziv kanser ve/veya in situ karsinom ile birlikte olmayan meme başının Paget hastalığı. Meme parankiminden kaynaklanan bir kanser ve Paget hastalığı birlikteliği varsa T sınıflaması meme parankiminden kaynaklanan tümöre göre yapılır. |
| T1 | Tümörün en büyük boyutu ≤ 20mm |
| T1mik | Tümörün en büyük boyutu ≤ 1 mm |
| T1a | Tümörün en büyük boyutu >1 mm fakat ≤ 5 mm |
| T1b | Tümörün en büyük boyutu > 5 mm fakat ≤ 10 mm |
| T1c | Tümörün en büyük boyutu > 10 mm fakat ≤ 20 mm |
| T2 | Tümörün en büyük boyutu > 20 mm fakat ≤ 50 mm |
| T3 | Tümörün en büyük boyutu > 50 mm |
| T4 | Tümör herhangi bir boyutta fakat göğüs duvarı ve/veya cilt tutulumu (ülserasyon veya cilt nodülleri) var<br>Not: Sadece dermis invazyonu T4 olarak değerlendirilmez |
| T4a | Göğüs duvarına yayılım var fakat pektoral kas tutulumu yok |
| T4b | İnflamatuvar kanser özelliklerini içermeyen ciltte ülserasyon ve/veya aynı taraf memede satellit nodüller ve/veya ödem (peau d'orange-portakal kabuğu görünümü) |
| T4c | Hem T4a hem de T4b |
| T4d | İnflamatuvar karsinom |

**Tablo-3. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda klinik* N sınıflaması (18)**

| Bölgesel lenf nodları (N) | |
|---|---|
| Klinik | |
| Nx | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış) |
| N0 | Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok |
| N1 | Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında hareketli metastatik lenf nodları |
| N2 | Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık veya fikse lenf nodları; veya klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodlarında metastaz |
| N2a | Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık, fikse veya diğer yapılara fikse olmuş lenf nodu metastazı |
| N2b | Klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen sadece internal mammaryan lenf nodlarında metastaz |
| N3 | Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf infraklavikuler lenf nodu metastazı (Düzey III); veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak tespit edilmiş aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında metastaz; veya aksiller ya da internal mammaryan lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz |
| N3a | Aynı taraf infraklavikuler lenf nodlarında metastaz |
| N3b | Aynı taraf aksiller ve internal mammaryan lenf nodlarında metastaz |
| N3c | Aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz |

* Klinik olarak tespit edilmiş dendiğinde, fizik muayene veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi hariç) tespit edildiği ve yüksek malignite şüphesi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılan sitolojik incelemeye dayanarak patolojik makrometastaz bulunduğu farzedilen durum tanımlanmaktadır.

**Tablo-4. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki patolojik* N sınıflaması (18)**

## Bölgesel lenf nodları (N)

### Patolojik (pN)

| | | |
|---|---|---|
| PNx | | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış) |
| pN0 | | Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok ya da izole tümör hücresi (İTH) için ek tetkik yapılmadı<br>Not: İTH 0,2 mm'den büyük olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri olarak tanımlanmaktadır. Genellikle immünohistokimyasal (İHK) veya moleküler yöntemlerle tespit edilir, fakat H&E boyama ile de saptanabilir. İTH'nin olması malign aktivite olduğu anlamına gelmemektedir. |
| | pN0 (i-) | Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, negatif İHK |
| | pN0 (i+) | Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'yi geçmeyen İHK veya H&E ile tespit edilmiş malign hücreler (İTH dahil) |
| | pN0 (mol-) | Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, negatif moleküler tetkikler (RT-PCR)** |
| | pN0 (mol+) | Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, pozitif moleküler tetkikler (RT-PCR) |
| pN1 | | Mikrometastaz, veya 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, ve/veya internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen***, SLNB'de**** tespit edilen internal mammaryan lenf nodlarında metastaz |
| | pN1mi | Mikrometastaz (> 0,2 mm ve/veya 200'den fazla hücre), fakat 2 mm'den büyük değil |
| | pN1a | 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, en az bir tanesi 2 mm'den büyük |
| | pN1b | İnternal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile saptanmış mikro veya makrometastaz |
| | pN1c | 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen fakat SLNB ile saptanan mikro veya makrometastaz |
| pN2 | | 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen***** internal mammaryan lenf nodlarında metastaz |
| | pN2a | 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az birinde 2 mm'den daha büyük tümör varlığı) |
| | pN2b | Aksiller lenf nodunda metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodunda metastaz |
| pN3 | | 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya infraklavikuler lenf nodunda metastaz (Düzey III); veya bir ya da daha fazla düzey I, II aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilen metastaz; veya klinik olarak tespit edilemeyen, SLNB ile saptanan internal mammaryan lenf nodunda mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz |
| | pN3a | 10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı (en az birinde 2 mm'den daha büyük tümör depoziti); veya infraklavikuler lenf nodu metastazı (Düzey III) |
| | pN3b | Bir ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilebilen lenf nodu metastazı; veya klinik olarak tespit edilmeyen SLNB ile saptanan internal mammaryan lenf nodlarında mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz |
| | pN3c | Aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz |

* Patolojik sınıflandırmanın temelinde sentinel lenf nodu diseksiyonu olsun veya olmasın aksiller lenf nodu diseksiyonu bulunmaktadır. Sınıflandırma aksiller lenf nodu diseksiyonu olmadan sadece sentinel lenf nodu biyopsisine dayanılarak yapıldı ise (sn) kısaltması kullanılır (örnek: pN0 (sn)).

**RT-PCR: reverse transcriptase/polymerase chain reaction.

***Klinik olarak tespit edilmeyen tanımı fizik muayene veya görüntüleme yöntemleri ile (lenfosintigrafi hariç) saptanamayan anlamında kullanılmıştır.

***** Klinik olarak tespit edilmiş dendiğinde, fizik muayene veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi hariç) tespit edildiği ve yüksek malignite şüphesi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılan sitolojik incelemeye dayanarak patolojik makrometastaz bulunduğu farzedilen durum tanımlanmaktadır.

**Tablo-5. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki M sınıflaması (18)**

| Uzak Metastaz (M) | |
|---|---|
| M0 | Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgu yok |
| cM0 (i+) | Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgu yok, fakat metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük olmayan moleküler veya mikroskopik olarak saptanmış tümör hücreleri |
| M1 | Klinik ve radyolojik olarak tespit edilen uzak metastaz ve/veya histolojik olarak 0,2 mm'den büyük uzak metastaz |

**Tablo-6. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki TNM evre grupları (18)**

| Evre | T | N | M |
|---|---|---|---|
| Evre 0 | Tis | N0 | M0 |
| Evre IA | T1* | N0 | M0 |
| Evre IB | T0 | N1mi | M0 |
| | T1* | N1mi | M0 |
| Evre IIA | T0 | N1** | M0 |
| | T1* | N1** | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| Evre IIB | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Evre IIIA | T0 | N2 | M0 |
| | T1* | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| Evre IIIB | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| Evre IIIC | Herhangi bir T | N3 | M0 |
| Evre IV | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M<1/td> |

* T1, T1mi'yide kapsar.
** T0 ve T1 tümörler Evre IIA'dan sadece nodal mikrometastaz varlığı olması nedeni ile ayrılır ve Evre IB olarak sınıflandırılır.

 M0, M0(i+)'ide kapsar.

 pM0 doğru bir tanımlama değildir, M0 sadece klinik olarak tanımlanır.

 Eğer bir hasta neoadjuvan tedavi öncesi M1 ise Evre IV olarak sınıflandırılır. Tedavi sonrası tümör yanıtı olsa dahi hasta Evre IV olarak sınıflandırılmaya devam edilir.

 Neoadjuvan tedavi sonrası sınıflandırma yapılırken 'yc' veya 'yp' önekleri kullanılır. Neoadjuvan tedaviye tam patolojik cevap alınırsa hasta herhangi bir evre grubuna sokulmaz.

## 2.6.Meme Kanserinde Yerel Bölgesel Tedavi:

Meme kanseri tedavisinde amaç yüksek lokal ve sistemik kontrolün yanısıra iyi kozmetik sonuç elde etmektir. Erken evre meme kanserinde MKC sonrasında tüm meme ışınlaması ve takiben tümör yatağına ek doz uygulaması ile mastektomiyi karşılaştıran randomize çalışmalarda her iki tedavi yöntemi arasında sağkalım farkı gösterilememiştir (25-31). Günümüzde non-invaziv ve erken evre invaziv meme kanserlerinin tedavisinde MKC sonrasında tüm meme ışınlaması ve takiben tümör yatağına ek doz uygulaması standarttır.

### 2.6.1.Meme Koruyucu Cerrahi:

Meme koruyucu cerrahinin temeli tümörü belli bir emniyet ile çıkarmaktır. MKC'de kanserin lokal kontrolü ne kadar önemli ise iyi bir kozmetik sonuç elde etmek de o kadar önemlidir. Cerrahi tekniği tarif etmek için değişik terimler kullanılmıstır. Segmental mastektomi, lumpektomi, geniş lokal eksizyon çoğu zaman aynı anlamı ifade ederken, kadrantektomi memenin bir kadranının tamamen çıkarılmasıdır. MKC'de temel amaç; tümörün cerrahi sınırlarda kalmaksızın çıkarılması ve iyi kozmetik sonuçların elde edilmesidir (32).

### 2.6.2.Meme Koruyucu Cerrahi Sonrası Radyoterapi

Meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda adjuvan RT ile elde edilen sonuçlar yüz güldürücüdür. Tablo-7'de çeşitli randomize çalışmaların yalnız cerrahi (MKC) ve cerrahi sonrası RT sonuçları karşılaştırılmıştır (33-38).

The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-06 çalışmasında (NSABP B-06), 1137 meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi uygulanmış olan hastalarda yerel başarısızlık oranları cerrahi sonrası izlem grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmıştır (% 39 vs % 14) ($p<0.001$). Uzak metastazsız ve genel sağkalım oranları arasında fark saptanmamıştır (33).

Diğer çalışmalarda da benzer şekilde tek başına cerrahi ile tedavi edilen hastalarda lokal başarısızlık oranları cerrahi sonrası RT uygulanan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (34-38).

**Tablo-7. Meme Korucu Cerrahi'de RT Çalışmaları**

| Çalışma | Periyot | Hasta sayısı | Takip (ay) | Lokal başarısızlık(%) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | C | C+RT |
| NSABP B-06 (3) | 1976-84 | 1137 | 248 | 39 | 14 |
| Uppsala-Orebro (4) | 1981-88 | 381 | 103(cerrahi)/ 109(cerrahi+rt) | 24 | 9 |
| Ontariao (5) | 1984-89 | 799 | 91 | 35 | 11 |
| Milan III (6) | 1987-89 | 567 | 109 | 15 | 3 |
| Scotland (7) | 1985-91 | 585 | 68 | 24 | 6 |
| St. George/Royal Marsden (8) | 1981-90 | 391 | 82 | 35 | 2 |

EORTC 22881–10882 boost alan ve almayan hastalarla ilgili çalışmasında tümör yatağına 16 Gy/ 8 fraksiyon boost uygulanan ≤50 yaş hastalarda belirgin daha az lokal nüks görülmüştür. Uzun takipleri sonrasında bu belirgin fark >50 yaş hastalarda da gösterilmiştir (39).

Erken evre meme kanserinde meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi sonrası nükslerin yeri ve oranlarına baktığımızda çalışmalardan elde ettiğimiz veriler göstermiştir ki radyoterapi uygulanmayan hastalarda nüks oranı % 30 civarındadır. Görülen nükslerin yaklaşık % 80'i tümör yatağında görülmektedir (36, 40- 46). (Tablo-8).

**Tablo-8. Aynı kadranda görülen nüks oranları**

| | Hasta sayısı (N) | 5-y Lokal Nüks (%) | 10-y Lokal Nüks (%) | Nükslerin aynı kadranda görülme sıklığı (%) |
|---|---|---|---|---|
| Clark (1987) 40 | 1130 | 10 | 14 | 80 |
| Kurtz (1989) 41 | 1593 | 7 | 14 | 79 |
| Haffty (1989) 42 | 278 | 9 | 20 | 67 |
| Stotter (1989) 43 | 490 | 9 | 19 | 78 |
| Fowble (1991) 44 | 697 | 8 | 18 | 75 |
| Liljegren (1994) 45 | 381 | 2.3 | - | 77 |
| Fisher (1995) 46 | 1140 | - | 10 | 86 |
| Veronesi (2001) 6 | 579 | - | 6 | 86 |

Parsiyel meme ışınlamasının en önemli çıkış noktası, tümör yinelemelerinin % 80’ nin tümör yatağı ve/veya aynı kadranda olmasıdır. Buna göre tümör yatağının belli bir emniyet sınırı ile ışınlanmasının yeterliliği gündeme gelmiştir. Erken evre meme kanserinde, mastektomi yerine meme koruyucu tedavi önerilirken lokal kontrolü sağlamada en önemli avantaj radyoterapidir (19,47,48). Ancak pek çok yararı olmasına rağmen, pahalı, kompleks ve her zaman ulaşılabilen bir tedavi olmaması dezavantajlarıdır. Her şehirde olmadığı gibi, ülkeden ülkeye değişen teknik, cihaz, uygulama ve deneyim farklılıkları söz konusudur. Belli bir zaman alan planlama sürecinin sonrasında, 6–7 hafta sürecek bu tedavi, özellikle radyoterapi merkezine uzakta oturan hastalar için gerek iş kaybı gerekse finansal kayba neden olmaktadır. Ayrıca ailesi, arkadaşları ya da diğer sosyal destek alabileceği kişilerden uzakta bir tedavi süreci nedeniyle hayatına müdahale anlamı taşımaktadır.

Ulaşılabilirlik dışındaki diğer bir sorun da ulaşılan merkezdeki yoğunluk nedeni ile radyoterapinin olası gecikmesidir. Bunu çözmek için başvurulabilecek bir yol tedavi süresinin kısaltılarak hedef tedavi hacminin küçültülmesidir. Böylece hem tedavi hacminin küçülmesi hem de deri ve deri altı dokunun cerrahi

esnasında uzaklaştırılması ile daha iyi kozmetik sonuçlar sağlanabilmektedir. Bu noktada seçilmiş hasta gruplarında radyoterapinin memede lokal yineleme riskinin yüksek olduğu tümör yatağına uygulanabilirliği gündeme gelmiştir.

### 2.6.3.İntraglandüler flep tekniği ile Üst Dış Kadrenektomi:

Üst dış kadranektomi için tanımlanan insizyonlar, dış kadrandaki tümör yatağı üzerinden tümör üzerindeki cildi de çıkaracak şekilde radiyal yönde, fusiform şekilde yapılır. İnsizyon aksiller kıllı deri yakınından, areolaya kadar uzatılmaktadır. Eğer uygun ise ciltteki Kraissl çizgilerine denk gelen bir insizyon yapılır. (Resim 1) Bu insizyon kullanılarak gama prob yardımı ile SLN bulunup frozen'a gönderilir. Daha sonra mastektomide kullanılan ciltaltı planından mediyalde meme dokusunun üst sınırına, lateralde meme sulkusuna kadar cilt flepleri hazırlanmaktadır. (Resim 2) Tümörün memebaşına yakın olduğu hastalarda memebaşı areola kompleksi (MAK) alttaki meme dokusundan ayrılarak, mobilize edilir. Bu hastalarda areola arkasında 0.5-1 cm kalınlığında doku kalmasına dikkat edilir. Tümör dokusu merkez alınarak, subkutan doku ve pektoral fasyayı içine alan fusiform şekilli bir eksizyon yapılır. (Resim 3)Spesmen çıktıktan sonra 4 kenarından ve tabandan frozen çalışılır. Pektoral kas üzerine ve lateral cerrahi sınırlara metalik klipsler konulmaktadır. Daha sonra flep hazırlanan sınırlara kadar meme dokusu pektoral fasya üzerinden mobilize edilir. Mobilize edilen glandüler flepler karşı karşıya getirilerek kasa ve birbirlerine tespit edilir. İnsizyonun tam karşısı merkez alınarak, areola kenarından yarımay şeklinde cilt deepitelize edilir. İnsizyonun uzunluğuna göre yarımayın genişliği 3-6 cm arasında değişmektedir. MAK, yeniden şekillendirilen memenin merkezinde yer alacak şekilde deepitelize edilen alana dikilir. SLNB pozitif gelen hastalara aynı kesiden Level 1-2 aksiller diseksiyon

yapılmaktadır. Lumpektomi alanına dren konulmayabilir. Aksiller diseksiyon yapılan hastalarda aksillaya hemovak dren konulur.

### 2.6.4.İntraoperatif Radyoterapi :

İntraoperatif radyoterapinin yaklaşık yüzyıllık geçmişi vardır. Ancak, çağdaş teknikler 1960'lı yıllarda Japonya'da geliştirilmeye başlanmıştır. Günümüzde yaklaşık 16 ülkede ve 90 merkezde IORT uygulanmaktadır (49). IORT ile, tüm terapötik radyoterapi dozunun cerrahi ile aynı seansta, tek bir fraksiyonda, direkt olarak cerrahi yatağa uygulanması en önemli avantajıdır. IORT mikroçevredeki tümör hücrelerini yok ederek tümör proliferasyonu ve invazyonunu da önlemektedir. Cerrahi yara sıvısı tümör hücrelerinin hareketliliği ve invazyonu için ideal bir mikroçevreye sahip iken IORT uygulanmış cerrahi yara sıvısında bu etki görülmemiştir (50-52). Ayrıca radyobiyolojik açıdan IORT ile; cerrahi ile radyoterapi arasındaki süreç ortadan kalktığı için mikroskopik rezidü hücrelerin repopülasyonu da engellenmiş olmaktadır (15,16). Zengin damar yapısı ve aerobik metabolizma henüz bozulmadığı için IORT etkinliği, eksternal radyoterapiye göre daha fazladır. Bununla birlikte, deri ve deri altı dokunun cerrahi esnasında uzaklaştırılması ile deri dozunun azaltılması ve tedavi süresinin kısalması, IORT'nin diğer avantajlarındandır. Cerrahi süresinin uzaması, hasta seçimini ve tedavi kararını etkileyebilecek patoloji verilerindeki eksiklik ise olası dezavantajlardandır (14).

#### 2.6.4.1.İntraoperatif Radyoterapi ve Teknik Uygulamalar :

İntraoperatif radyoterapi uygulaması teknik özelliklerine göre üç gruba ayrılabilir. Elektronların (IOERT, intraperatif elektron rayoterapisi), düşük enerjili X ışınlarının (Low-KV IORT) ya da iridyum-192 (HDR-IORT) kullanıldığı cihazlar bulunmaktadır. Sistemlerin mobil olması hastalara cerrahi oldukları klinikte IORT uygunlamasına olanak sağlamaktadır (53).

- Mobetron (Intraop Medical Incorporated, Santa Clara, CA), mobil IOERT'nin yapılabildiği 3 ana lineer akseleratör (LINAK) sisteminden birisidir. Diğerleri: Novac7 (Hitesys Srl, Latina, Italy), LIAC4 (Info&Tech, Roma, Italy) sistemleridir. (Şekil 2)

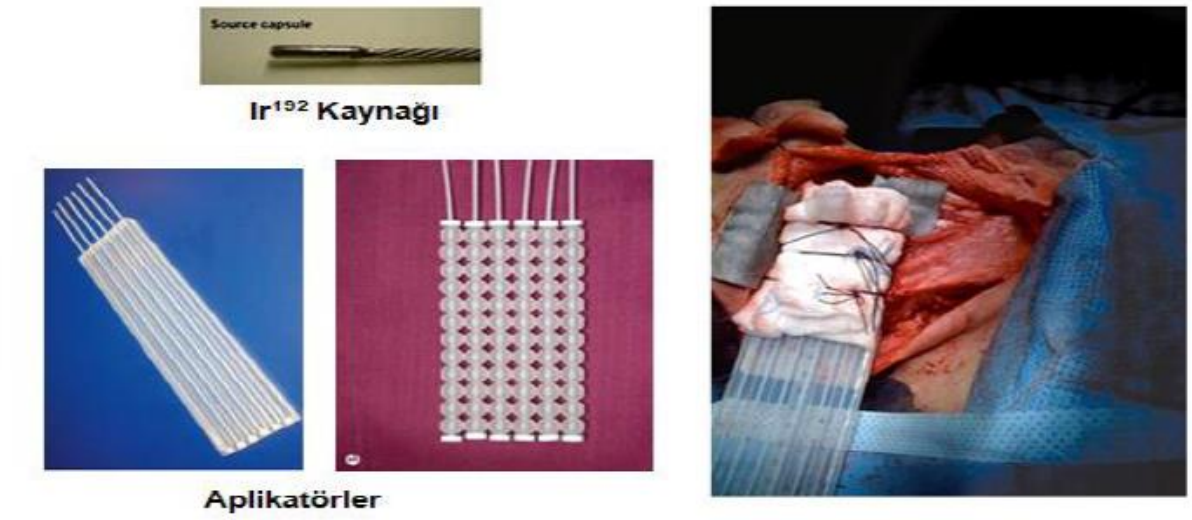
- HDR-IORT uygulamaları Varian Medical Systems ve Nucletron adlı cihazlarla yapılabilmektedir. (Şekil 3)

- Intrabeam (Zeiss Surgical, Oberkochen Germany) ve Xoft S700 Axxent® ise düşük enerjili X ışınlarının kullanıldığı mobil LINAK sistemleridir. (Şekil 4)

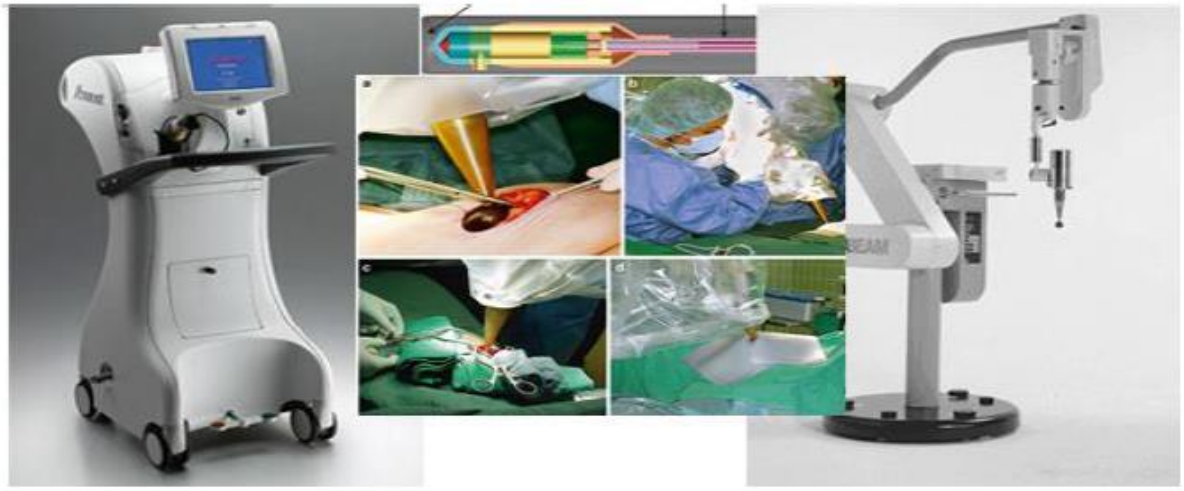
Bu tekniklerin dozimetrik özellikleri ve asimetrik PTV'lerdeki fleksibiliteleri farklıdır. Üç sistem arasındaki temel farklar tablo-9' da verilmiştir (53).




**Şekil-2 Mobetron**




**Şekil-3 HDR-IORT**



**Şekil-4 Low-KV IORT (Intrabeam)**

**Tablo -9. IORT uygulanan üç ayrı sistem arasındaki farklılıklar**

| | IOERT | HDR-IORT | Low-KV IORT |
|---|---|---|---|
| **Tedavi süresi** | 2-4 dk | 5-30 dk | 30-45 dk |
| **Tedavi bölgeleri** | Ulaşılabilen bölgeler | Aplikatör yüzeyinden ≤0.5-1.0cm derinlikteki bölgeler | Aplikatör yüzeyinden ≤0.5-1.0 cm derinlikteki bölgeler, sadece küçük hacimler |
| **Yüzey dozu** | Düşük (% 75-93) | Yüksek (% 200) | En yüksek (% 300) |
| **2 cm derinlik dozu** | Yüksek (% 70-100) | Düşük (% 30) | En düşük (% 20) |
| **Dozimetrik homojenite** | ≤ %10 farklılık | ≥ %100 farklılık | ≥ % 150 farklılık |

### 2.6.4.2.IORT-boost Uygulamaları :

Erken evre meme kanserlerinde, MKC sonrası standart olarak tüm memeye 45-50 Gy, ardından da tümör yatağına 10-16 Gy boost uygulanmaktadır. Boost uygulamasının lokal kontrol üzerindeki rolü birçok çalışma ile gösterilmiştir (39, 41, 43). EORTC 'nin " boost vs. no boost" randomize çalışmasında 50 Gy tüm meme radyoterapisinin ardından tümör yatağına eklenen 16 Gy'lik boost uygulamasının lokal kontrolde anlamlı bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Lokal kontroldeki bu iyileşme 50 yaşın altındaki hastalarda daha belirgin bulunmuştur (54). Fransa'dan benzer bir randomize çalışma 10 Gy boost verilip verilmemesine göre randomize edilmiştir ve benzer şekilde olası mikroskopik hastalığa uygulanan boostun lokal kontrolü artırdığı saptanmıştır (55).

Boost uygulanacak hedef hacim belirlenirken cerrahi sonrası tümör yatağının sınırlarını belirlemek oldukça zordur. Bunun nedenleri; cerrahi sırasında rekonstrüksiyon yapılması, tümör yatağına yerleştirilen klipslerin yer değiştirmesi, seromanın kaybolması olarak sıralanabilir. Eksternal radyoterapi teknikleri ile boost hedef alanı saptanırken daha geniş hacim oluşmakta ve tümör yatağının doğruluğu konusunda da endişeler bulunmaktadır (15).

İntraoperatif radyoterapi tekniğinin eksternal radyoterapiye göre avantajları bulunmaktadır. Tümör cerrahi olarak çıkarıldıktan hemen sonra tümör yatağına hiçbir işlem yapılmadan, görerek doğrudan boost dozunun uygulanabilmesidir. Böylece yüksek doğrulukla, eksternal radyoterapiye göre daha küçük hacme boost için planlanan etkin ve homojen doz, çevre dokular (kalp ve akciğer) tamamen korunarak verilmektedir. Cilt ışınlanan alandan uzaklaştırabilmekte ve sonuç olarak IORT ile cilt reaksiyonlarında azalma ve daha iyi kozmetik sonuçlar elde edilebilmektedir (15, 56).

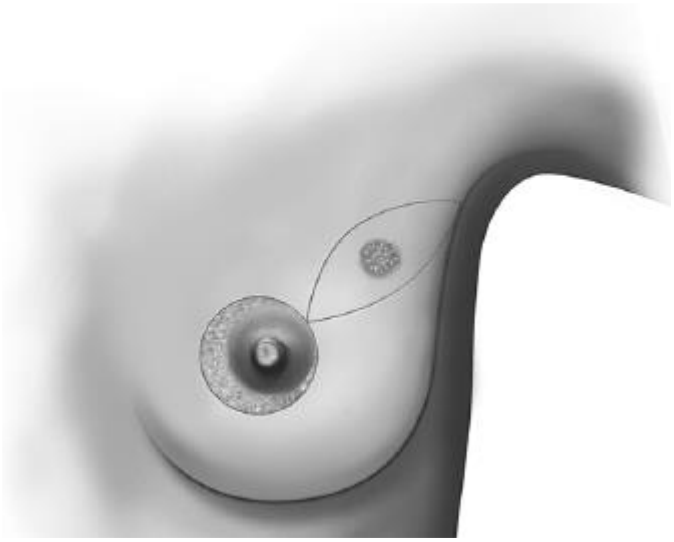
İntraoperatif radyoterapi, tümör yatağına anında yüksek doz uygulanması sayesinde mikroçevredeki tümör hücrelerini yok ederek tümör proliferasyonu ve invazyonunu önlemektedir. Ayrıca radyobiyolojik açıdan IORT ile; cerrahi ile radyoterapi arasındaki süreç ortadan kalktığı için mikroskopik rezidü hücrelerin repopülasyonu engellenmiş olmaktadır. Zengin damar yapısı ve aerobik metabolizma henüz bozulmadığı için IORT boost tedavisi, eksternal uygulanan boost tedavisine göre, radyobiyolojik açıdan daha etkin olduğu düşünülmektedir (16).

Ayrıca operasyon süresini sadece 15-20 dakika uzatan IORT tekniği ile boost uygulanması hastayı hastaneye gelme süresini 1 ila 2 hafta kadar kısaltmakta, böylece ekonomik kazanca ve hastanın kendini daha iyi hissetmesine de olanak sağlamaktadır.

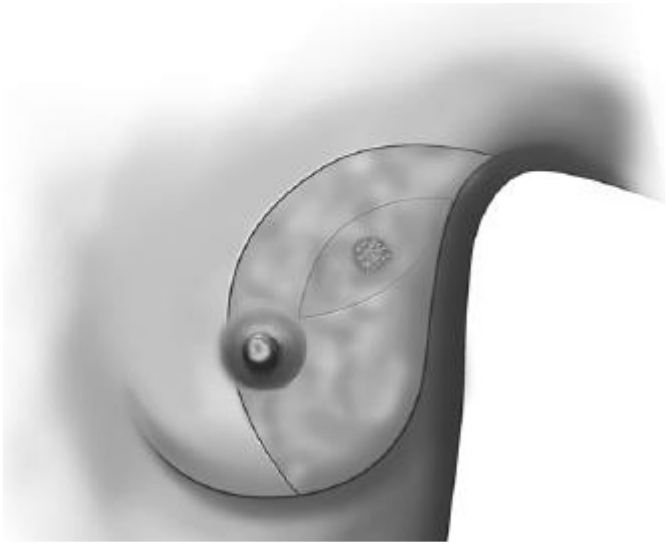
## 3.GEREÇ VE YÖNTEM:

Kasım 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında İORT uygulanan ve uygulanmayan,aynı cerrahi teknik (intraglandüler flep tekniği ile üst dış kadrenektomi) uygulanan 50 ardışık hasta çalışmaya dahil edildi.Hastaların İORT programına dahil edilmesi Medikal onkoloji uzmanı,Radyoterapi uzmanı,Cerrahi onkoloji uzmanı,Patoloji uzmanı,Radyoloji uzmanı ve Anestezi uzmanından oluşan konseylerde belirlendi. Hastalara ameliyattan önce radyokolloid madde ile sentinel lenf nodu biyopsisi için lenfosintigrafi yapıldı. Klinik olarak aksilla pozitif hastalara direkt aksiller diseksiyon uygulandı. IORT Boost dozunda hasta seçim kriterleri arasında; hastanın meme koruyucu tedaviye uygun bir aday olması gerekmektedir. Konnektif doku hastalığı gibi radyoterapi uygulanması için kontrendike olan durumların varlığında, multisentrik tümörü olan hastalarda uygun bir tedavi değildir. Öncelikle kriterler,invaziv duktal karsinom patolojisi, tümör boyutunun küçük olması ve negatif cerrahi sınırdır. Bazı çalışmalarda kabul edilmiş olmakla birlikte, İLK, DKİS, YİK, PNİ bulunması, neoadjuvan tedavi alan hastalar günümüzde tedaviye kabul edilmeme kriterleri arasındadır (11, 57, 58)

Üst dış kadranektomi için tanımlanan insizyonlar, dış kadrandaki tümör yatağı üzerinden tümör üzerindeki cildi de çıkaracak şekilde radiyal yönde, fusiform şekilde yapıldı. İnsizyon aksiller kıllı deri yakınından, areolaya kadar uzatıldı. Eğer uygun ise ciltteki Kraissl çizgilerine denk gelen bir insizyon yapıldı. (Resim 1) Bu insizyon kullanılarak gama prob yardımı ile SLN bulunup frozen'a gönderildi. Daha sonra mastektomide kullanılan ciltaltı planından mediyalde meme dokusunun üst sınırına, lateralde meme sulkusuna kadar cilt flepleri hazırlandı. (Resim 2)



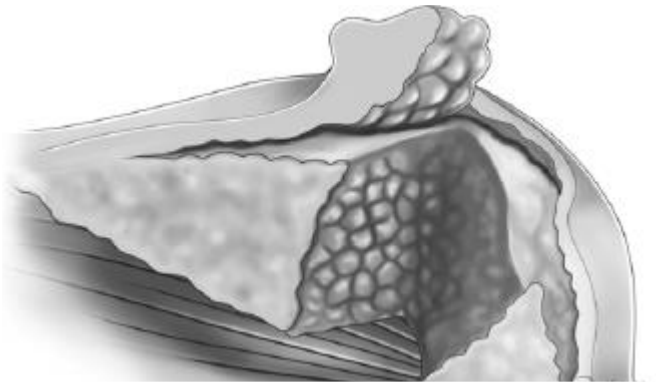
**Resim-1 Racquet insizyon**



**Resim-2 Cilt Flepleri**

Tümörün memebaşına yakın olduğu hastalarda memebaşı areola kompleksi (MAK) alttaki meme dokusundan ayrılarak, mobilize edildi. Bu hastalarda areola arkasında 0.5-1 cm kalınlığında doku kalmasına dikkat edildi. Tümör dokusu merkez alınarak, subkutan doku ve pektoral fasyayı içine alan fusiform şekilli bir eksizyon yapıldı. (Resim 3)Spesmen çıktıktan sonra 4 kenarından ve tabandan frozen çalışıldı. Pektoral kas üzerine ve lateral cerrahi sınırlara metalik klipsler konuldu. Daha sonra flep hazırlanan sınırlara kadar meme dokusu pektoral fasya üzerinden mobilize edildi. İORT grubundaki hastalarda fleplerin altına akrilik disk yerleştirilerek flepler geçici olarak tespit edildi.Sonrasında uygun aplikatör yerleştirilerek 10 Gy boost dozunda İORT uygulandı(Resim 4).İşlem tamamlandıktan sonra fleplerin geçici tespitleri açılarak akrilik disk çıkarıldı ve mobilize edilen glandüler flepler karşı karşıya getirilerek tekrar kasa ve birbirlerine tespit edildi. İnsizyonun tam karşısı merkez alınarak, areola kenarından yarımay şeklinde cilt deepitelize edildi. İnsizyonun uzunluğuna göre yarımayın genişliği 3-6 cm arasında değişiyordu. MAK, yeniden şekillendirilen memenin merkezinde yer alacak şekilde deepitelize edilen alana dikildi. SLNB pozitif gelen hastalara aynı kesiden Level 1-2 aksiller

diseksiyon yapıldı. Lumpektomi alanına dren konulmadı. Aksiller diseksiyon yapılan hastalarda aksillaya hemovak dren konuldu.



**Resim-3 Eksizyon Sahası**



a) b) c)

a) akrilik disk yerleştirilip- sabitleme, b) aplikatör yerleştirme, c) yumuşak kenetleme lazer sistemi

**Resim-4 IORT uygulaması**

Hastaların yaş, radyolojik tümör boyutu,patolojik tümör boyutu,tümörün areolaya,cilde ve pektoral kasa uzaklığı,flep kalınlığı,hormon reseptörleri ve CerbB2 durumu,hipertansiyon, diyabet, kalp ve akciğer hastalıkları gibi komorbiditeleri, sigara kullanımları (paket/yıl) kaydedildi. Yara

komplikasyonları minör ve major komplikasyonlar olarak iki grupta ele alındı. Minör grupta; seroma, hematom, yara yeri enfeksiyonu (YYE), geç yara iyileşmesi**,** minör insizyonel yara ayrışmaları yer aldı. Major grupta ise majör insizyonel yara ayrışmaları gibi ciddi komplikasyonlar yer aldı. İnsizyon hattında gerginliğe yol açarak hastada rahatsızlık yaratan ve drenaj ihtiyacı duyulan seröz sıvı koleksiyonları seroma, ciltte ekimoza yol açan hemorajik koleksiyonlar ise hematom olarak kabul edildi. Yara kültürü ile teyit edilsin veya edilmesin eritem, pürülan akıntı, lokalize ısı artışı, selülit, ağrı, kızarıklık, hasssasiyet gelişen hastalarda bu durum YYE olarak değerlendirildi. Basit sütürasyon ile onarılan insizyon ayrılmaları minör, ameliyathane şartlarında tüm yaranın revize edildiği ayrılmalar majör yara ayrılmaları olarak sınıflandırıldı. Girişim yapılmadan iyileşen ayrılmalar ise geç yara iyileşmesi olarak kabul edildi.

## 4.BULGULAR:

Çalışmaya 21 i boost dozunda IORT uygulanan 29 u IORT uygulanmayan MKC sonrası EBRT uygulanan toplam 50 meme kanserli kadın hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların median yaşı 51,5+/-10,9 yıl olarak bulundu.Hastaların median radyolojik tümör boyutu 16+/-5,9 mm iken patolojik boyutlar ortalama 19,5+/-8 mm olarak bulundu.Tüm hastalarda tümörlerin ortalama cilde uzaklığı 2 cm,areolaya uzaklığı 4 cm,pektoral kasa uzaklığı 2 cm olarak ölçüldü.Ortalama flep kalınlığı 1,6 cm iken ortalama spesmen ağırlığı 266+/-83 gr olarak bulundu. IORT grubunda insizyon boyutu 11.9±2.3 iken kontrol grubunda 12.1±1.9 olarak bulundu. 41 hastada ER(+),27 hastada

PR(+),33 hastada cERB2 negatif olarak bulundu.5 hasta nükleer grade 1 iken,32 grade 2,13 hasta grade 3 idi.Hiç bir hastada intraoperatif olarak uygulanan cerrahi sınır frozen pozitif gelmedi.Ancak nihai patolojide 4 hasta cerrahi sınır pozitif olarak raporlandı.Bu 4 hastanın tamamına hasta isteği de göz önüne alınarak reoperasyonla mastektomi uygulandı.Hastalara ait genel özellikler Tablo-1 ve Tablo-2 de özetlenmiştir.

IORT grubundaki hastalarda radyoterapiye hazırlık süresi ilk 10 hastada 33 dakika gibi uzun bir süre olarak saptanmasına rağmen son yapılan 11 hastada 17 dakikaya kadar düştüğü gözlendi. IORT grubundaki hastalarda ortalama RT süresi 2 dakikaydı.

50 hastanın 46 sına sentinel lenf nodu biyopsisi uygulandı.4 hasta klinik olarak aksiler metastaz bulguları olduğu için aksiler diseksiyon ile tedavi edildi. SLNB uygulanan hastaların 11 tanesinde frozen sonucu karsinom metastazı geldiği için hastalar aksiler diseksiyona tamamlandı.

| | Yaş | Rad.tm boyutu | Pat.tm boyutu | Cilde uzaklık | Areolaya uzaklık | Pektorale uzaklık | Flep kalınlığı | Spesmen ağırlığı |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mean | 50.5±10.9 | 16.04±5.9 | 19.9±8.03 | 24.8±8.8 | 37.7±8.4 | 24.7±8.2 | 15.8±3.3 | 248.4±73.2 |
| Median | 51.5 | 16 | 19.5 | 20 | 40 | 20 | 16 | 240 |
| Min. | 31 | 7 | 7 | 10 | 20 | 10 | 10 | 60 |
| Max | 72 | 33 | 40 | 40 | 50 | 40 | 35 | 450 |

Tablo-1 Hastaların genel özellikleri

| | | n | % |
|---|---|---|---|
| ER | + | 41 | 78.8 |
| | - | 9 | 17.3 |
| PR | + | 27 | 51.9 |
| | - | 23 | 44.2 |
| CerbB2 | + | 16 | 30.8 |
| | - | 33 | 63.5 |
| Grade | I | 5 | 9.6 |
| | II | 32 | 61.5 |
| | III | 13 | 25 |

Tablo-2 Tümör özellikleri

IORT alan grupta ve kontrol grubunda yaş,radyolojik tümör boyutu,patolojik tümör boyutu,tümörün cilde,areolaya ve pektoral kasa uzaklıkları,flep kalınlığı,çıkarılan spesmen ağırlığı ve tümör özellikleri(Hormon reseptörleri,grade,cERB2) açısından anlamlı fark olmadığı saptandı.(Tablo-3)

| | | **IORT** | **Kontrol** | ***p* değeri** |
|---|---|---|---|---|
| Yaş | | 51.6±11.8 | 49.6±10.4 | 0.4 |
| Radbyt | | 17.3±5.2 | 15.06±6.2 | 0.2 |
| Patbyt | | 20.3±7.5 | 19.5±8.4 | 0.1 |
| Pectuzak | | 23.5±7.6 | 25.7±8.7 | 0.4 |
| Areolaya uzak | | 34.2±9.2 | 40.3±6.9 | |
| Cilde uzak | | 20.9±6.6 | 27.8±9.1 | |
| Flep kalınlığı | | 15.7±5.1 | 15.8±0.8 | |
| İnsizyon boyu | | 11.9±2.3 | 12.1±1.9 | 0.09 |
| ağırlık | | 266.1±93.1 | 235.5±52.5 | 0.4 |
| Er | (-) | 3 (%14.2) | 6 (%20.6) | 0.4 |
| | (+) | 18 (%85.7) | 23 (%79.3) | |
| Pr | (-) | 9 (%42.8) | 14 (%48.2) | 0.4 |
| | (+) | 12 (%57.1) | 15 (%51.7) | |
| Cerbb2 | (-) | 15 (%71.4) | 19 (%65.5) | 0.4 |
| | (+) | 6 (%28.5) | 10 (%34.4) | |
| grade | I | 4 (%19.04) | 1 (%3.4) | 0.1 |
| | II | 11 (%52.3) | 21 (%72.4) | |
| | III | 6 (28.5) | 7 (%24.1) | |

Tablo-3

Her iki grup erken dönem postoperatif komplikasyonlar açısından kıyaslandığında,IORT grubunda 6 (%28.5)hastada seroma saptanırken kontrol grubunda 2(%6.8) hastada seroma saptandı.(p:0,04) IORT grubunda 5(%23.8) hastada yara yeri enfeksiyonuna rastlanırken kontrol grubunda yara yeri enfeksiyonuna rastlanmadı.(p:0,005) IORT grubunda 7(%33.3) hastada gecikmiş yara iyileşmesi saptanırken kontrol grubunda 2(%6.8) hastada gecikmiş yara iyileşmesine rastlandı.(p:0,006)IORT grubunda hematoma

rastlanmazken kontrol grubunda 2(%6.8) hastada hematom mevcuttu.IORT grubunda 1(%4.7) hastada minör yara ayrışmasına rastlanırken kontrol grubunda minör yara ayrışması olan hasta yoktu.Hematom ve minör yara ayrışması açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.Her iki gruptada major yara ayrışması saptanmadı.(Tablo-4)

| | | **IORT** | **%** | **Kontrol** | **%** | ***p* değeri** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Seroma | Var | 6 | 28.5 | 2 | 6.8 | **0,04** |
| | Yok | 15 | 71.4 | 27 | 93.1 | |
| Yye | Var | 5 | 23.8 | 0 | 0 | **0,005** |
| | Yok | 16 | 76.1 | 29 | 100 | |
| Hematom | Var | 0 | 0 | 2 | 6.8 | 0.2 |
| | Yok | 21 | 100 | 27 | 93.1 | |
| Minör ayrışma | Var | 1 | 4.7 | 0 | 0 | 0.1 |
| | Yok | 20 | 95.2 | 29 | 100 | |
| Gecikmiş iyileşme | Var | 7 | 33.3 | 2 | 6.8 | **0.006** |
| | Yok | 14 | 66.6 | 27 | 93.1 | |
| Major ayrışma | Var | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | yok | 21 | 100 | 29 | 100 | |

Tablo-4

Etki eden faktörler;

IORT grubunda toplam 8 hastada erken dönem yara komplikasyonuyla karşılaşılırken,kontrol grubunda 4 hastada komplikasyona rastlanılmıştır.IORT grubunda 9(%42.8) hastaya aksiler diseksiyon uygulanırken kontrol grubunda 6(%20.6) hastaya aksiler diseksiyon uygulanmıştı.IORT grubunda 1 hastada diyabet,5 hastada hipertansiyon,1 hastada KOAH mevcutken,kontrol grubunda 2 hastada diyabet,10 hastada hipertansiyon mevcuttu.Her iki grupta sigara içen

hasta yoktu.Aksiller diseksiyon uygulamasının (p:0.052) ve komorbiditenin (p:0.9) erken dönem yara komplikasyonlarına etkisi saptanmadı.

## 5.TARTIŞMA:

Erken evre meme kanserinde meme koruyucu cerrahi sonrası adjuvan radyoterapinin rolü oldukça önemlidir. İntraoperatif radyoterapi; cerrahi sırasında tümör yatağına doğrudan uygulanmasına, deri ve deri altı dokunun ışınlama sahasından uzaklaştırılması ile deri dozunun azaltılmasına ve tedavi süresinin kısalmasına olanak sağlar. Erken evre meme kanserinde MKC sonrası EBRT ve tümör yatağına ek doz uygulaması standart bir yaklaşımdır (19,47,48). Parsiyel meme ışınlamasının, dikkatli seçilmiş hastalarda güvenli olarak uygulanabileceğini ve EBRT ile kıyaslandığında cilt toksisitesinin daha az olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (6-10).

Parsiyel meme ışınlaması olarak IORT ile EBRT'ni karşılaştıran üç büyük randomize çalışma bulunmaktadır. 2014 yılında yayınlanan TARGIT çalışmasında 5 yıllık lokal yineleme oranı EBRT kolunda % 1.3 iken IORT kolunda % 3.3 idi. Bu çalışmada IORT zamanlaması da lumpektomi ile eşzamanlı (prepatoloji) ve lumpektomi sonrası (postpatoloji, -yara tekrar açılarak-) olarak randomize edildi. IORT kolunda % 15 (n: 239) hastaya nihayi patoloji sonrası yüksek riskli gruba EBRT eklendi. 5 yıllık lokal yineleme oranı, TARGIT kolunda EBRT'ne göre anlamlı yüksek bulundu. IORT-prepatoloji alt grubunda lokal yineleme oranları EBRT ile benzerdi (TARGIT % 2.1 vs EBRT % 1.1). Genel mortalite ve yara ilişkili komplikasyonlar iki grup arasında benzerken grad 3 ve 4 cilt toksisitesi IORT kolunda daha iyi bulunmuştur (7). Vaidya ark. nın bu çalışmasında sekonder sonlanım noktası olarak 6 ay sonraki yara değerlendirmesi esas alınmıştı. Yani yara komplikasyonları erken dönemde değil 6 ay sonra geç bir dönemde değerlendirilmiştir. Ayrıca değerlendirme daha çok yaranın kozmetik sonuçları esas alınarak yapılmıştır. 2010 yılında

yayımlanan prospektif randomize, non inferiority TARGIT çalışmasına, 28 merkezden 45 yaş altı MKC yapılan hastalar alındı. 1113 hasta IORT koluna, 1119 hasta external beam radyoterapi koluna randomize olmuştu. 4 yıllık takip sonucunda IORT kolunda 6, EBRT kolunda 5 hastada lokal rekürrens geliştiği saptandı. IORT grubunda hematom, seroma, yara ayrışması ve yara enfeksiyonu oranları sırasıyla %1, %2.1, %2.8 ve %1.8 idi. Bu oranlar EBRT grubunda %0.6, %0.8, %1.9 ve %1.3 olarak rapor edildi. İstatistiksel olarak sadece seroma gelişimi IORT grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (6). Bu çalışmada cerrahi eksplorasyon gerektiren kanamalar hematom olarak kabul edilirken, yara yeri enfeksiyonu; antibiyoterapi ve cerrahi drenaj gerektiren olaylar için tarif edilmiştir. Yara komplikasyonlarının düşük oranları, komplikasyonların tarifleri ile ilişkili olabilir.

Milanoda bulunan Avrupa Onkoloji Merkezinden Veronesi ve ark nın çalışması da benzer şekilde planlanmıştır. Bu çalışmada 48-75 yaş aralığında tümör boyutu 2-5 cm arasındaki hastalar incelenmiştir. 651 hasta IORT grubuna, 654 hasta EBRT grubana dahil olmuştur. Bu çalışmada yazarlar yara ilişkili problemleri yalnızca cilt toksisitesi açısından karşılaştırmışlar ve IORT grubunda belirgin daha az oranda cilt ilişkili toksisite rapor etmişlerdir (10).

Ruano-Raviana ve ark içlerinde TARGIT çalışmaların da bulunduğu 15 çalışmayı derleyerek IORT nin güvenilirliğini EBRT ile karşılaştırarak araştırmışlardır. Bu derlemede IORT alan hastalarda fibrozis ve cilt reaksiyonlarından sonra en sık görülen yara komplikasyonu seroma olarak karşımıza çıkmaktadır (59). Bu komplikasonlar EBRT alan hastalara göre anlamlı yüksektir ve oranlar %3-25 arasında değişmektedir.

Milan grubunun 590 hastalık IORT nin toksik etkilerini inceledikleri çalışmalarında erken dönemde 4 hastada hematom ve yara yeri enfeksiyonu ile karşılaşmışlardır. Daha sonraki 6 aylık periyotta ise 19 hastada fibrozis ve 18 hastada liponekroz bildirilmiştir(60). Bunun dışında literatürde sınırlı sayıda bulunan ve IORT nin toksisitesi irdeleyen düşük hasta sayılı çalışmalarda yara

komplikasyonlarından çok cilt toksisitesi ve fibrozis üzerinde yoğunlaşılmıştır ve yara komplikasyonu oranları %10 civarında rapor edilmiştir (61,62).
Seroma tarifini bizim çalışmamızdaki gibi yapan, Avustralyadan bildirilen ve erken dönem IORT komplikasyonlarına odaklanan 55 hastalık bir çalışmada 28 hastada (%51) seroma ile karşılaşılmıştır. Üst iç kadran yerleşimli tümörlerde daha fazla seroma ile karşılaşıldığı saptanmıştır. Seroma oluşumunun geç dönem kozmetik sonuçları etkilemediği ifade edilmiştir (63).
Çinden bildirilen ve 72 IORT uygulanan hastanın 71 EBRT alan hasta ile kıyaslandığı çalışmada MKC insizyonunun tam olarak iyileşmesi için geçen zaman IORT kolunda ortalama 13-22 gün bulunurken bu rakam EBRT kolunda 9-14 olarak bildirilmiştir. (64).
IORT nispeten yeni bir tedavi modalitesi olduğundan literatürde IORT nin yara komplikasyonlarını irdeleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu sebeple ikibinli yılların ortalarında terk edilen ve farklı bir lokal radyoterapi türü olan brakiterapi ile ilgili çalışmalar da incelenmiştir. Amerikadan bildirilen ve 4671 brakiterapi hastasını içeren bir çalışmada brakiterapi alan hastalarda genel yara komplikasyonu oranı %34.3 olarak bildirilirken brakiterapi almayan hastalarda bu oran %27.3 olarak bulunmuştur. Brakiterapi lokal yara komplikasyonlarını anlamlı olarak arttırmaktadır (65). Genel olarak meme cerrahisinde yara komplikasyonlarını inceleyen vaka kontrollu analizlerde MKC de yara komplikasyonu oranları % 12-15arasında değişirken MRM de rakamlar %30 ların üstüne çıkmaktadır. Genel olarak ileri yaş, obezite, hipertansiyon ve diyabet yara komplikasyonlarına etkili faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır (66).

IORT nin etkilerini in vitro olarak inceleyen çalışmalarda IORT sonrası cerrahi yara ve yara sıvısındaki hücrelerde hücre fenotipinin ve doku kompozisyonunun değiştiği, hücreler arası fiziksel bağlantıların zayıfladığı ifade edilmektedir. Hücreler arası bağlantıların zayıflaması yara iyileşmesini başlatacak sinyal yolaklarının devreye girmesini engellemektedir. Oluşan bu

yeni mikroçevre tümör hücrelerinin invazyonu için ideal olmayan bir ortam olarak değerlendirilmiştir (50). Diğer invitro çalışmalarda IORT nin cerrahi sahada neden olduğu mikro çevre değişikliklerinin yara iyileşmesi için gerekli hormonal yolakların devreye girmesini engellediği ve özellikle epidermal growth faktör gibi sitokinlerin devreye giremediği belirtilmektedir (51). Oluşan yeni mikroçevre hücre migrasyonu için uygun olmayan bir ortamdır ve bu durum yarada bulunması muhtemel rezidü tümör hücrelerinin invazyonunu da engellemektedir (52). Cerrahi sahaya keratinosit göçü yara iyileşmesinin epitelizasyon safhası için gereklidir. Fibroblast göçü ile de yeni bağ doku matriksi üretimi başlar. Hücre migrasyonunda yaşanan aksaklıklar yara iyileşmesinin bu fazlarını sekteye uğratabilir.

Radyobiyolojik olarak sınırlı bir alana yüksek doz radyasyon verilmesinin damar hasarına yol açtığı bilinmektedir. Cerrahi pratikte yara iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen en önemli faktörler ise kan akımının azalması ve hipoksidir.  Tüm bu sebepler IORT uygulanan hastalarda karşılaştığımız yüksek yara komplikasyonlarını açıklayabilir. Bu sebeplerin dışında bizim serimize özel, yara yeri komplikasyonlarına etkili faktörleri tartışacak olursak; IORT ye hazırlık aşamasında harcadığımız süre toplam operasyon süresine eklendiği için uzayan ameliyat süresi bir faktör olarak karşımıza çıkabilir. IORT deneyimimizin ilk hastalarını yansıtan bu çalışmada ilk 10 hastamızda operasyonun ortalama 33 dakika uzamış olması dikkat çekici bir özelliktir. Bunun dışında bu işlem için ameliyat odasına cerrahi ekip dışında Radyoterapi uzmanları ve teknisyenleri, fizik mühendisleri de dahil olmaktadır. Bu durum alışılmışın dışında bir oda yoğunluğuna yol açmaktadır. Etkili olabileceğini düşündüğümüz bir başka faktör ise ameliyat masasının IORT cihazına yaklaştırılması sırasında sterilite kurallarının ihlal edilmiş olabileceğidir.

Raket insizyonla uyguladığımız intraglandüler flep tekniğinde SLNB ve aksiler diseksiyon,lumpektomi için yapılan kesiden uygulanmaktadır.Bu durumda aynı kesiden uygulanan aksiller diseksiyonun lokal yara yeri

komplikasyonlarına etkisi irdelenmelidir.Bizim çalışmamızda yalnızca 4 hasta klinik olarak ele gelen aksiller lenf nodu olduğu için direkt aksiller diseksiyon uygulanmış,diğer hastalarda aksiller diseksiyon uygulaması SLNB sonucuna göre karar verilmiştir.SLNB uygulaması aksiller lenf nodu diseksiyonunun morbiditesini ortadan kaldırmak amacıyla popülerize edilmiştir.SLNB aksiller diseksiyonun başta lenfödem olmak üzere,nörovasküler yaralanma,kolda kronik ağrı ve hareket kısıtlılığı gibi komplikasyonlarını mümkün mertebe engellemektedir.Ancak seroma,YYE,yara ayrışması gibi lokal komplikasyonlar konusunda iki teknik arasında ciddi farklar yoktur(73).ACOSOG Z0010 çalışmasında SLNB uygulanan hastalarda %1 oranında YYE,%1.4 oranında hematom ve %7.1 oranında seroma ile karşılaşılmıştır.Bu oranlar deneyimli merkezlerdeki aksiller diseksiyonun lokal yara yeri komplikasyon oranları ile kıyaslanabilir.Ayrıca çıkarılan sentinel nod sayısı arttıkça komplikasyon oranları açısından aradaki fark ortadan kalkmaktadır(68). Bizim çalışmamızda da aksiller diseksiyon SLNB ye karşı lokal yara yeri komplikasyonlarını artıran bir faktör olarak ortaya çıkmamıştır.

İleri yaş,obezite,diyabet,hipertansiyon,anemi,KOAH,çıkarılan spesmen ağırlığı,sigara gibi faktörler pek çok çalışmada gerek meme kanseri cerrahisi gerekse diğer cerrahi prosedürlerde yara komplikasyonlarına etkili faktörler olarak ortaya atılmışlardır (69-73). Hastlara ait komorbid faktörler bizim çalışmamızda komplikasyonlara etkili bulunmamıştır.Bunun sebebinin her iki grupta komorbid hastalığı bulunan hasta sayısının azlığı olarak düşünülmüştür.Yine bizim serimizde sigara kullanım öyküsü olan hasta bulunmamaktadır.

IORT tümör yatağına uygulandığı için,tümörün cilde,areolaya,pektoral kasa olan konumu ve hazırlanan fleplerin kalınlığı her iki grup için değerlendirilmiştir.İnsizyon boyutu ve tümörün kasa,cilde ve areolaya uzaklıkları her iki grupta benzer olarak saptanmıştır.Grupların homojen olabilmesi için aynı cerrahi teknik ile opere edilen hastaların ele alındığı

çalışmamızda areolaya yakın tümörlerde MAK ın beslenmesi ile ilgili her iki grupta da problemle karşılaşılan hasta saptanmamıştır.

IORT meme kanserinin lokal tedavisinde son yıllarda giderek artan oranlarda kullanılmaya başlanan bir yöntemdir.Hastanemiz ülkemizde bu yöntemi ilk uygulayan merkezlerden biridir.Yöntemin lokal yineleme oranlarına etkisi kadar yara iyileşmesine olan etkisi de biz cerrahları yakından ilgilendirmektedir.IORT uyguladığımız hastalardaki ilk deneyimlerimizi yansıtan bu çalışmamızda IORT nin seroma,YYE ve geç iyileşmeye olumsuz katkıları olduğu sonucuna ulaştık.Deneyimler arttıkça IORT nin bu olumsuz etkileri ortadan kalkabilir. Bunun için uzun süredir IORT uygulanan merkezlerden daha çok hasta sayısı içeren çalışmaların yapılması gerekir.IORT nin yeni uygulanmaya başladığı merkezlerde yara komplikasyonlarının artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ameliyathanede sterilizasyon şartlarının sekteye uğramaması için gerekli önlemler alınmalı ve hastaların yara iyileşmesi yakından takip edilmelidir.

# 6.KAYNAKLAR


1) Hultborn KA, Larsen KG, Raghnult 1. The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal Iymh nodes studied with the aid of colloidal Au 198. Acta Radiol. 1955; 43: 52.
2) Rouviere H. Anatomic des lymphatiques de l´hamme. Paris: Mason, 1932: 16-22.
3) Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. Cancer of the breast, 4th edition. Philedelphia. London: W.B.Saunders, 1995: 22-42.
4) Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Thun M.J. Cancer Statistics Ca Cancer J Clin 2009; 59: 225-249.
5) Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. Eur J Cancer. 2001; 37(1): 83-92.
6) Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. Lancet 2010; 376: 91–102.
7) Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M. Risk adapted targeted intraoperative radiotherapy versus wholebreast radiotherapy for breast cancer: 5-yearresults for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. Lancet 2014; 383: 603-13.
8) Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Gatti G, Intra M, Zurrida S et al. A preliminary report ofintraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated. Eur J Cancer 2001;37: 2178-2183) (Veronesi U, Gatti G, Luini A, Intra M, Ciocca M, Sanchez D, Zurrida S, Navarro S, Orecchia R. Full-dose intraoperative

radiotherapy with electrons during breast conserving surgery. Arch Surg 2003; 138: 1253-6.

9) Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Zurrida S, Intra M et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. Breast Cancer Res Treat 2010;124(1): 141-51.

10) Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlledequivalence trial. Lancet Oncol. 2013; 14(13): 1269-77.

11) Deneve JL, Hoefer RA Jr, Harris EE, Laronga C. Accelerated partial breast irradiation: a review and description of an early North American surgical experience with the intrabeam delivery system Cancer Control. 2012 ; 19(4): 295-308.

12) Sher DJ., Wittenberg E., Taghian AG., Bellon JR., Punglia RS. Partial Breast Irradiation Versus Whole Breast Radiotherapy for Early-Stage Breast Cancer: A Decision Analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70(2): 469-476.

13) Buchholz TA, Kuerer HM, Strom EA. Partial Breast Radiation Therapy Review. Semin Radiat Oncol. 2005; 15(2): 69-75.

14) Orecchia R, Veronesi U. Intraoperative electrons. Semin Radiat Oncol. 2005; 15(2): 76-83.

15) Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long termresults of an ISIORT pooled analysis. Radiother Oncol. 2013; 108(2): 279-86.

16) Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Wenz F, Massarut S, Keshtgar M et al. Long term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit)

boost during breast-conserving surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 81(4): 1091-7.

17) Brady LW, Heilmann HP, Molls M, Neider C. Radiation Oncology-An Evidence Baced Approach, 2008, Chapter 9, Breast cancer, page:109-127.

18) Brady LW, Heilmann HP, Molls M, Neider C. Decision Making in Radiation Oncology 1st edition:Springer; 2010: 208-209.

19) Gage I, Recht A, Gelman R. Long-term outcome following breast conserving surgery and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Bio Phys 1995; 33: 245-251.

20) Tsikitis VL, Chung MA. Biology of ductal carcinoma in situ – classification based on biologic potential. Am J Clin Oncol. 2006; 29: 305-10.

21) David E.Wazer, Douglas W.Arthur . Principles and Practice of Radiation Oncology. 5. baskı. Lippincott Williams and Wilkins Chapter 52.1162-1174, 2008.

22) Fisher ER, Land SR, Saad RS. Pathologic variables predictive of breast events in patients with ductal carcinoma in situ. Am J Clin Pathol. 2007; 128: 86-91.

23) Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol 2006; 24: 3381-7.

24) Haffty BG., Buchholz TA., Perez CA. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5. baskı. Lippincott Williams and Wilkins Chapter 53.1175- 1291,2008.

25) Blichert-Toft M, Brincker H, Andersen JA. A Danish randomized rial comparing breast-preserving therapy with mastectomy in mammary carcinoma: Preliminary results. Acta Oncol 1988; 27: 671-677.

26) Veronesi U, Saccozzi R, DelVecchio M. Comparing radical mastectomy with quadrenectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. N Engl j med 1981; 305: 6- 11.

27) Sarrazin D, Le MG, Arriagada R. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. Radiother Oncol 1989; 14: 177-184.

28) Lichter AS, Lippman ME, danforth DN jr . Mastectomy versus breastconserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma ofthe breast: A randomized trial at the National Cancer Institute. J Clin Oncol 1992; 10: 976-983.

29) Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breasrconserving therapy in operable breast cancer: EORTC Trail 1081, breast conservation compared with mastectomy in TNM Stage I and II breast cancer. Eur J Cancer 1992; 28: 801-805.

30) Fisher B, Redmond C, Poisson R. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1989; 320: 822-828.

31) Crawford JN, Gastineau DC, Bajpai D, Olmsted CM, Meyer SC, Gabrys GT et al. The use of lumpectomy and radiation therapy instead of mastectomy for the primary management of carcinoma of the breast. J Indiana State Med Assoc. 1982; 75(6): 398-400.

32) Hampl M, Nagel M, Ockert D, Saeger HD. Surgical procedure in primary breast carsinoma. Zentralbl Chir. 1998; 123(5): 81-6.

33) Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al.Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. 2002; 347(16): 1233-41.

34) Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren H et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1999; 17(8): 2326-33.

35) Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. J Natl Cancer Inst. 1996; 88(22): 1659-64.

36) Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. Ann Oncol. 2001; 12(7): 997-1003.

37) Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. Lancet 1996; 348(9029): 708-13.

38) Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. Eur J Surg Oncol. 1996; 22(1): 17-22.

39) Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van Den Bogaert W, Fourquet A et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer:

10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881–10882 trial. J ClinOncol. 2007; 25: 3259–3265.

40) Clark RM, Wilkinson RH, Miceli PN, MacDonald WD. Breast cancer Experiences with conservation therapy. Am J Clin Oncol. 1987; 10(6): 461-8.

41) Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. Cancer. 1989; 63(10): 1912-7.

42) Haffty Bg, Goldberg Nb, Fischer D, Mckhann C, Beinfield M, Weissberg Jb et al. Conservative surgery and radiation therapy in breast carcinoma: local recurrence and prognostic implications. cancer. 1989; 63(10): 1912-7.

43) Stotter AT, McNeese MD, Ames FC, Oswald MJ, Ellerbroek NA. Predicting the rate and extent of locoregional failure after breast conservation therapy for early breast cancer. Cancer. 1989; 64(11): 2217-25.

44) Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Ten year results of cons ervative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21: 269–277.

45) Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabār L, Nordgren H et al. 10- Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1999;17: 2326–2333.

46) Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med. 1995; 333: 1456–1461.

47) Voagd AC, Nielsen M, Peterse JL. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. J Clin Oncol 2001; 19: 1688-1697.

48) Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF. Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. Cancer 1995; 75: 2328-2336.

49) Gunderson L.L., Willett C.G., Calvo F.A., Harrison L.B. Intraoperative Irradiation second edition, Chapter 3 Intraoperative Electron Beam Irradiation: Physics and Techniques, page 51-72.

50) Belletti B, Vaidya JS, D'Andrea S, Entschladen F, Roncadin M, Lovat F et al. Targeted intraoperative radiotherapy impairs the stimulation of breast cancer cell proliferation and invasion caused by surgical wounding. Clin Cancer Res 2008; 14: 1325–1332.

51) Baldassarre G, Belleti B, Vaidya JS. Intraoperative radiotherapy (IORT) impairs surgical wound-stimulated breast cancer cell invasion. J Clin Oncol 2007; 25: 211-39.

52) Massarut S, Baldassare G, Belleti B. Intraoperative radiotherapy impairs breast cancer cell motility induced by surgical wound fluid. J Clin Oncol 2006; 24: 106-11.

53) Nairz O1, Deutschmann H, Kopp M, Wurstbauer K, Kametriser G, Fastner G et al. A dosimetric comparison of IORT techniques in limited-stage breast cancer. Strahlenther Onkol. 2006; 182(6): 342–8.

54) Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A. et al. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC' boost versus no boost' randomised trial. Radiother Oncol. 2004; 72(1): 25-33.

55) Romestaing P, Lehing Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM et al: Role of 10 Gy boostin the concervative treatment of early

breast cancer: results of a randomised clinical trial in Lyon, France. J. Clin Onkol 1997; 15: 963-968.

56) Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Keller A, Bohrer M, Sütterlin M et al. Single-center long-term follow-up after intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage x-rays. Ann Surg Oncol. 2010; 17(3): 352-8.

57) Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Dell Acqua V et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. Radiother Oncol. 2013; 106(1): 21-7.

58) Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Rotmensz N et al. How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 83(3): 806-13.

59) Ruano-Ravina A, Cantero-Muñoz P, Eraso Urién A Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in breast cancer: a systematic review. Cancer Lett. 2011; 313(1): 15-25.

60) Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Gatti G, Intra M, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. Ann. Surg. 2005; 242(1): 101–106.

61) Kraus-Tiefenbacher U, Scheda A, Steil V, Hermann B, Kehrer T, Bauer L, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the intrabeam system. Tumori. 2005; 91(4): 339–345.

62) Ivaldi GB, Leonardi MC, Orecchia R, Zerini D, Morra A, Galimberti V, et al. Preliminary results of electron intraoperative therapy boost and hypofractionated external beam radiotherapy after breast-

conserving surgery in premenopausal women. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008; 72(2): 485–493.

63) Senthi S, Link E, Chua BH. Cosmetic outcome and seroma formation after breast-conserving surgery with intraoperative radiation therapy boost for early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 84(2): 139-44.

64) Shi-Fu Zhou,Wei-Feng Shi,Dong Meng,Chun-Lei Sun,Jian-Rong Jin,Yu-Tian Zhao. Intraoperative Radiotheraphy of Seventy-two Cases of Early Creast Cancer Patients During Breast-conserving Surgery. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention ,Vol 13,2012.

65) Carolyn J. Presley, Pamela R. Soulos, Jeph Herrin, Kenneth B. Roberts, James B. Yu, Brigid Killelea,Beth-Ann Lesnikoski, Jessica B. Long, and Cary P. Gross. Patterns of Use and Short-Term Complications of Breast Brachytherapy in the National Medicare Population From 2008-2009. J Clin Oncol 30:4302-4307. © 2012 by American Society of Clinical Oncology

66) Diana Vilar-Compte, M.D., Ms.C.,1 Benedicte Jacquemin, M.D.,1 Carlos Robles-Vidal, M.D.,2 Patricia Volkow, M.D. Surgical Site Infections in Breast Surgery: Case-control Study. World J. Surg. 28, 242–246, 2004.

67) Memiş Karakaya, Niyazi Karaman, Cihangir Özaslan, Osman Kurukahvecioğlu, Hüseyin Yüce Bircan, Mehmet Altınok. Meme kanseri cerrahisi sonrası yara komplikasyonları. Meme Sağlığı Dergisi 2006 Cilt: 2 Sayı: 2

68) Lee Gravatt Wilke, MD, Linda M. McCall, MS,Katherine E. Posther, MD,Pat W. Whitworth, MD,Douglas S. Reintgen, MD,A. Marilyn Leitch, MD,Sheryl G. A. Gabram, MD,Anthony Lucci, MD,Charles E. Cox, MD,Kelly K. Hunt, MD,James E. Herndon II, PhD,and Armando E. Giuliano, MD. Surgical Complications Associated With Sentinel Lymph Node Biopsy: Results From a Prospective InternationalCooperative Group Trial. Ann. Surg. Oncol. Vol. 13, No. 4, 2006

69) Hoefer RA, DuBois JJ, Ostrow LB, Silver LF. Wound complications following modified radical mastectomy: an analysis of perioperative factors. J Am Osteopath Assoc 1990;90:47-53. (PMID: 2312369)

70) Vinton AL, Traverso LW, Jolly PC. Wound complications after modified radical mastectomy compared with tylectomy with axillary lymph node dissection. Am J Surg 1991;161:584-588. (PMID: 2031542)

71) Petrek JA, Peters MM, Nori S, Knauer C, Kinne DW, Ropatko A. Axillary Lymphadenectomy. A prospective, randomized trial of 13 factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization. Arch Surg 1990;125:378-382. (PMID: 2407228)

72) Mahmoud B, El-Tamer B, Marie W, Tracy S. Morbidity and mortality following breast cancer surgery in women national benchmarks for standards of care. Ann Surg 2007;245:665-71.

73) Lütfi Doğan, Niyazi Karaman, Cihangir Özaslan, Can Atalay, Mehmet Altınok. Açık Meme Biyopsileri ve Komplikasyonları: Gelecekteki Tedaviyi Etkiler mi? Acta Oncologica Turcica 2009;42:45-50

74) Kumar S, Lal B, Misra MC. Post-mastectomy seroma: a new look into the aetiology of an old problem. J R Coll Surg Edinb 1995;40:292-294. (PMID: 8523301)