

# Intraoperatif Periyod ve Meme Kanseri: Literatür Işığında Bakış

## Intraoperative Radiotherapy and Breast Cancer: Review

Arzu Akan<sup>1</sup>, Şerife Şimsek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Genel Cerrahi Kliniği, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>EMSEY Hastanesi, Meme Cerrahisi kliniği, İstanbul, Türkiye

### ABSTRACT

Intraoperative radiation therapy in breast cancer (IORT) delivers a concentrated dose of radiation therapy to a tumor bed during surgery. IORT offers some of the following advantages with typically fewer complications like; maximum effect, sparing healthy tissues and organs, to help the patients finish treatment and get back to their normal activities. The goal of IORT is to improve local tumor control and survival rates for patients with breast cancer. IORT can both be performed with electron beams (ELIOT) and X-rays. Two main randomised trials testing intraoperative partial breast radiotherapy are TARGIT trial and the ELIOT (intraoperative radiotherapy with electrons) trial, but the techniques are fundamentally different. Whereas TARGIT delivers radiation from within the undisturbed tumour bed, for ELIOT, the mammary gland is mobilised, a prepectoral lead shield is inserted, the edges of the tumour bed are apposed, and radiation is delivered from without.

**Key words:** Intraoperative period, breast cancer, treatment

### ÖZET

Meme kanserinde intraoperatif radyoterapi (IORT) cerrahi sırasında tümör yatağına konsantre doz radyoterapinin verilmesidir. IORT daha az yan etki ile birlikte; maksimum etki, sağlıklı doku ve organların korunması, hastaların normal günlük aktivitelerine hızla dönmesi gibi avantajlar sunmaktadır. IORT'un ana amacı lokal tümör kontrolünü ve survival oranlarını artırmaktır. IORT elektronlar veya X-ray aracılığı ile yapılabilir. Bu konuda TARGIT ve ELIOT (elektronlar aracılığı ile IORT) isimli iki randomize çalışma vardır ancak teknik olarak birbirinden farklıdır. TARGIT değiştirilmemiş tümör yatağına yapılan bir uygulama iken, ELIOT tekniğinde meme glandı mobilize edilir ve prepectoral alana koruyucu yerleştirilerek yapılır.

**Anahtar sözcükler:** İntraoperatif periyod, meme kanseri, tedavi

### Giriş

Günümüzde kadınlarda görülen kanserlerin başında meme kanseri gelmektedir. Bununla birlikte sevindirici olan nokta; hastalığın teşhis, tedavi ve izlem yöntemlerinde hızlı gelişmeler ve değişikliklerin olmasıdır. Meme kanseri artık daha erken evrelerde yakalanıp daha sınırlı cerrahi ile tam tedavi olabileceği şansı olmakta ve hastaların yaşam kaliteleri yükselmektedir. Günümüzde memenin tamamının kaybı ile sonuçlanan meme kanseri cerrahisinin yerini yapılan bilimsel çalışma sonuçları ile artık mümkün olan her hastada meme koruyucu cerrahi (MKC) almış durumdadır (1-4). Çok merkezli büyük çalışmaların sonuçlarına göre erken meme kanserinde mastektomi ile MKC ve tüm meme radyoterapisi (RT) uygulanması arasında hastaliksız yaşam ve toplam yaşam süresi açısından fark olmadığı bulunmuştur. Bu nedenle erken meme kanserinde koruyucu cerrahi ve sonrasında tüm meme ışınlanması standart tedavi olarak kabul edilmiş, lokal kontrolün de yaşam süresi üzerinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Meme kanseri tedavisinde özellikle MKC sonrasında klinik olarak en çok korkulan durumlardan birisi ameliyat edilen bölgede gelişmesi muhtemel olan lokal nükslerdir (LN). Bu korkulan komplikasyondan kaçınmanın en önemli yollarından birisi hiç kuşkusuz tümör yatağı ve çevresine yapılacak olan RT'dir. MKC sonrasında tümörden geriye kalan mikroskopik tümör artıklarının en çok bulunduğu yer olması itibarı ile LN'ler sıklıkla cerrahinin yapıldığı tümör alanı ile aynı kadranda meydana gelmektedir. LN'ün oluşmasında bir takım risk faktörleri belirlenmiştir bunlar arasında; tümör çapının büyük olması, yüksek tümör grade'i, hasta yaşının genç olması, lenf nodu tutulumunun olması, cerrahi rezeksiyon sınırına yakın tümör varlığı sayılabilir (5,6). Son yıllarda meme kanseri hastalarının artık daha erken tanı almaları, patolojik incelemelerin yüksek kalite standartları ile yapılıyor olması, bireysel tedavi planlamalarının daha iyi yapılabilir olmasına bağlı olarak meme kanseri ile ilgili farkındalığın da artması nedeniyle LN'lerin görülmesinde azalma olması da bir başka gerçektir. LN'lerdeki azalmanın nedenleri konusundaki tartışma ve gelişmelerin odağında ise çoğu kez RT alanındaki yenilikler ve uygulamalar bulunmaktadır. Pratik olarak tümör yatağında planlanması yapılacak olan RT dozunun LN'i önlemede en etkili yol olduğu önemli bir veridir. İntraoperatif radyoterapi (IORT); özellikle meme kanseri cerrahisinde MKC'yi takiben ve yine ameliyat esnasında olmak üzere tümör

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Arzu Akan, Genel Cerrahi Kliniği, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye  
Tel. / Phone: +90 212 221 77 77 e posta / e-mail: akanarzu@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 28.04.2014  
Kabul Tarihi / Accepted: 13.06.2014

yatağının elektronların kullanılarak ışınlanması demek olan ELIOT ve fotonların kullanılarak parsiyel RT işleminin gerçekleştirildiği RT tekniklerini çatısı altından toplayan genel bir terimdir (7).

### Tarihçe

İntraoperatif radyoterapi (IORT) ile ilgili ilk modern çalışmalara Japonya'da Kyoto Üniversitesinde 1965'de başlanmıştır. Hastalara betatron tarafından üretilen elektronlar verilerek tedavileri sağlanmış olup diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında elektronlar yardımı ile yapılan IORT yönteminde dozun dağılımı, arkadaki dokulara penetrasyonun sınırlanması ve gerekli dozun daha hızlı verilmesi gibi konularda daha başarılı olduğu savunulmaktadır. Japon deneyimini Amerika'da ilk olarak Howard Üniversite'sindeki elektronlarla yapılan IORT (IO-ERT) izlemiştir. Amerika'daki IORT programına ise 1978'de Massachusetts General Hastanesi'nde başlanmıştır (8,9).

### IORT Teknikleri

İntraoperatif radyoterapi; MKC esnasında ameliyat odasında tek fraksiyon (bir seferlik tedavi) ışın vermek için kullanılır. Üç ana IORT tekniği vardır; elektron yolu ile RT yapılan lineer akseleratör tekniği, brakiterapi ve foton radyocerrahi. X ışını veya elektronları kullanan mobil lineer akseleratörler; Liac (Info&Tech, Rome, Italy), Novac7 (Hitesys Srl, Aprilia, Italy), Mobetron (IntraOp Medical Corp, Santa Clara, California) olarak sayılabilir. Ayrıca Intrabeam (Zeiss, Inc, Oberkochen, Germany) sistemi ise minyatür,elektronik, X-ışını kaynağı olan mobil bir platform olup, seçilmiş hastalarda spesifik aplikatörler aracılığı ile tümör kavitesine intraoperatif olarak tek ve yüksek doz ışın verilmesi veya tüm meme ışınlanması öncesinde ışınlama yapılarak RT süresinin kısaltılması gibi yararlar sağlamak amacı ile kullanılmaktadır. Bu araçlar işlemin yapılacağı ameliyathaneye kolayca taşınabilmektedir (10-12). Tüm lineer akseleratörler benzer şekilde çalışmaktadır. Elektron tekniği için 3-10 MeV elektron ışını oluşturan bir mobil lineer hızlandırıcı elektron aplikatör ile birlikte kullanılır. Aplikatör, 1.5-3 cm sınırla birlikte tümör yatağına 21 Gy tek doz verecek şekilde cerrahi kavite üzerine yerleştirilir. Pektoral kasın üzerine alüminyum disk konularak toraks ışınlanmadan dokular korunur, cilt mümkün olduğunca retrakte edilerek aplikatörden uzaklaştırılır. Total uygulanan 21 Gy'lik doz biyolojik olarak 5 hafta uygulanan 60 Gy'lik radyasyona eşit kabul edilmektedir (13-15). Axxent Elektronik Brakiterapi (İntrakaviter sistemler) Sistemi (Xoft Inc, Fremont, CA) balon bazlı brakiterapi sistemidir ve 50 kilovoltajlık elektronik radyasyon kaynağı kullanır. Bu sistem interstisiyel brakiterapi işlemini kolaylaştırmaktadır. Mammosite kateterine benzer tek lümenli balon bir kateteri ile biri hava veya sıvı vermeye yarayan diğeri boşaltmaya yarayan iki adet ek portun bulunduğu bir sistem kullanılmaktadır. Cerrahi sırasında veya sonrasında ultrasonografi eşliğinde balon cerrahi kaviteye yerleştirilir. Takiben balon yüksek doz oranlı bir radyoaktif kaynağa bağlanır. İyi kozmetik sonuçlara ulaşmak için cilt kalınlığının 5-7 mm olması önemlidir. Bu sebeple meme boyutu küçük hastalar veya üst iç kadran yerleşimli tümörlü hastalar bu teknik için uygun değildir. Memede yağ nekrozu yan etki riski vardır. Yaygın olarak balon yüzeyinden itibaren 1 cm'ye verilen 5 günde 10 fraksiyon (günde iki kez) 34 Gy programı uygulanmaktadır. Axxent elektronik brakiterapi kateteri FDA(Amerikan ilaç örgütü) tarafından 2006 yılında onaylanmıştır. Mammosite sistemine oranla benzer hedef volümün artmış normal doku korunması sağlanması nedeniyle üstün görünmektedir. Uzun dönem klinik deneyimlerin sonuçlarına ihtiyaç vardır. Tek ve çok merkezli çalışmaların erken dönem sonuçları nüksün olmadığı, iyi kozmezis sonuçları vermektedir (16, 17).

### IORT Tekniğinin Uygulanabileceği Hastalıklar Nelerdir?

İntraoperatif radyoterapi konusundaki ilk uygulama endometrial kanserde Coma ve Prio tarafından yapılmıştır. Bir diğer kullanım alanı rektal kanserler olup özellikle tedavide başarısızlığın nedeni olduğu düşünülen pelvik nüksten sorumlu tümörlerde ve lokal ileri yüksek risk hastalıkta lokal kontrolü artırmayı amaçlamaktadır. Seçilmiş hastalarda gövde ve ekstremitelerde sınırlı sarkomaların tedavisinde IORT kullanılmasının lokal kontrolü sağladığına ait sonuçlar bildirilmektedir. Prostat kanserinde IORT kullanımına dair erken bilgiler Kyoto üniversitesinden gelmiştir. Lokal ileri prostat kanserinde prostatektomi yapılmaksızın IORT yapılmıştır (18-21). Daha sonrasında İtalyan grubun yaptığı çalışmada IORT, radikal prostatektomi ve regional lenf nodu diseksiyonu ile birlikte cerrahi öncesi veya sonrası dönemde uygulanmıştır. Pankreatik kanserlerde lokal ileri vakalarda lokal kontrolü sağlamada IORT'un kullanılmasının iyi olabileceği öngörülmüş ve yararlı sonuçlar bildirilmiştir. Ancak pankreas kanserinde pek çok tedavi rejimi birlikte kullanıldığı için sonuçların IORT tekniğinin spesifiklerinden ayrılması zor olmaktadır. IORT genellikle lokal ileri hastalıkta yeterli rezeksiyonu takiben uygulanmıştır (22-24).

### Meme Kanseri ve IORT

Meme kanseri tedavisinde tüm gelişmeler daha az radikal, daha az invaziv ve daha çok hasta dostu tekniklerle ilgili bir ilerleme göstermektedir. Toplumsal farkındalığın artması ve tarama programları sayesinde hastalar erken evrelerde teşhis edilebilmekte ve bu da MKC yapılabilmesine imkan sağlamaktadır. Dahası artık elimizde MKC ve tüm meme ışınlamasının erken meme kanserinde en az mastektomi kadar etkili olduğuna dair 20 yıllık bir takip sonuçlarını içeren bilimsel veriler vardır. Ancak hastalar radyoterapiye başlamakta ve pek çok nedenle tedaviyi yarım bırakmakta, böylece aynı taraf mameda kanser nüksü riskine maruz kalmakta, bu nedenle hastalar MKC yerine mastektomi tercih edebilmekte, RT'den kaçınmaktadırlar. Bu nedenle IORT tedavi şeklinin geliştirilmesinde standart 6 haftalık adjuvant RT tedavi sürecinin kısaltılması planlanmıştır (25).

Meme koruyucu cerrahi sonrasında yapılan IORT ile LN oranı düşmektedir. Yapılan çalışmalarda IORT sonrasında 5 yıllık izlemde LN, radyasyon toksisitesi veya diğer yan etkilerde bir artışa rastlanmamıştır. IORT tekniği tüm memenin ışınlandığı konvansiyonel RT tekniğine göre pek çok avantajı da beraberinde getirmektedir. Altı haftalık uzun eksternal RT'nin yerine tek doz RT uygulanması hastalar için hem ekonomik hem de zaman açısından daha tercih edilebilir olmaktadır (26). IORT işleminde vücuda herhangi bir invaziv giriş olmamakta bu da hastaların tekniği kabul etmelerini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca erken post-operatif dönemde tümör yatağında oluşan proanjiojenik çevre nedeniyle RT'nin tümör yatağında dağılımı ve yararlılığının arttığı düşünülmektedir. IORT; tümör kavitesini hemen sterilize etmekte ve potansiyel olarak rezidüel tümör hücre proliferasyonunu azaltmaktadır. In vitro olarak yaraya ait sıvının tümör hücre proliferasyon ve invazyonu muhtemel stimüle edici olabilecek etkisinin yüksek doz IORT ile bloke edilebileceği savunulmaktadır (27). Cerrahi ile adjuvant RT arasında geçecek olan zamanda oluşabilecek muhtemel rezidüel tümör hücre re-populasyonunu IORT tekniğinin önleyebileceği düşünülmektedir. IORT'u destekleyen bir diğer hipotez; tümör yatağında cerrahi sırasında halen var olan iyi oksijenizasyonun da RT'nin biyolojik yararlılığını artırabileceği hipotezidir ve henüz bu konuda çalışma yapılmamıştır. Tüm bu hipotezlere rağmen ışınlanmış dokularda olan hücre ve hücreler arası reaksiyonlar ve bunların lokal tümör nüksü üzerine olan etkileri halen tam olarak anlaşılmış ve açıklığa kavuşturulabilmiş olaylar değildir ve bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Kesin bir rakama ulaşılması olmasına

karşılık halen gözlemlenen nükslerin ortak bir özelliği çoğunluğunun kötü diferansiasyon gösteriyor olmasıdır. Bir diğer önemli husus da genç hastalarda nükslerin daha fazla görüldüğüdür. Yıllık LN oranları değişik RT teknikleri ve yaşlara göre; 41-50, 51-60 ve >60 yaşlarında en düşük oranları göstermektedirler (%1,8, %1,5, %1). Son 10 yılda olan tanı, cerrahi ve patoloji alanlarındaki ilerlemeler ile modern sistemik tedavinin kullanımındaki artışla birlikte aynı zamanda RT alanındaki gelişmeler sayesinde yıllık nüks oranları azalmıştır. Artık kapatılmış olan ELIOT çalışmasında 5 yıllık lokal nüks oranını %0.7 olarak verilmektedir (28, 29).

İntraoperatif radyoterapi sayesinde hastaların konvansiyonel RT için gerekli merkezlere ulaşımındaki problemler de ortadan kalkmakta hasta tedavisini ameliyat olduğu merkezde aynı anda alma şansına sahip olmaktadır. Konvansiyonel RT rejimlerinde korunamayan bazı anatomik planlar IORT teknikleri sayesinde korunabilmekte ve örneğin brakial pleksus, kalp, akciğerler gibi alanların gereksiz yere radyasyona maruz kalmaları önlenmektedir. Yine lumpektomi sonrası oluşan seromanın radyasyon alanını etkilemesi olasılığı da IORT'ta yoktur (30-32).

İntraoperatif radyoterapi sayesinde çevre derisinin korunuyor olması ve potansiyel olarak kozmezinin daha iyi gerçekleşmesi, radyasyon bağımlı anjiosarkoma gelişim riskinin muhtemelen engellenmektedir. En önemli kazançlardan biri de sistemik kemoterapinin yan etkilerinden dolayı RT'nin başlama zamanının gecikmesi durumunun da ortadan kalkmasıdır ki bu durum LN artıran bir faktördür. Hodgkin hastalığı veya kanser gibi nedenlerle daha önceden konvansiyonel RT almış ve bu nedenle alması uygun olmayan hastalarda IORT bu tekniğin yerine kullanılabilir. Ancak bu konuda daha çok bilimsel çalışma ve sonuçlara ihtiyaç vardır (33, 34).

### **Meme Kanseri Kimlere IORT Uygulanabilir?**

Genç yaştaki hastalarda LN riski daha fazladır. Bu sebeple parsiyel meme ışınlanması için yapılan çalışmalarda 45 yaş ve üzeri hastalardan seçilmişlerdir. LN için önemli risk faktörlerinden birisi olan tümör boyutu için düşünüldüğünde parsiyel meme ışınlanması için uygun tümör boyutu seçimi T3'ten daha düşük tümörü olanlara önerilmektedir. Ekstansif intraduktal komponenti olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidirler. Klinik olarak 2 cm'den büyük olmayan, unifokal veya multifokal tümörlere parsiyel meme ışınlanması önerilebilir. Lenf nodu tutulumu için cerrahi değerlendirme yapılmayacak olanlar veya patolojik olarak lenf nodu tutulumu kanıtı olan hastalar ipsilateral meme kanseri için önemli bir risk taşımaktadırlar ve bu hastalar parsiyel meme ışınlanması tekniği için uygun görülmemektedirler. Modern meme kanseri tedavisi algoritmalarında IORT uygulaması için ideal popülasyona ait kesin görüş birliği bulunmamaktadır. IORT; henüz deneysel aşamada bir tedavi protokolü olarak kabul edildiğinden teknik; ciddi komorbiditeleri veya daha önce RT öyküsü olanlara yapılmamakta ve erken evre meme kanserli daha yaşlı hastalarla sınırlı tutulmaktadır (35, 36).

İntraoperatif radyoterapi alanındaki en önemli iki çalışmadan TARGIT-A (The Targeted Intraoperative Radiotherapy) çalışmasına 45 yaşın üzerinde, unifokal invaziv meme kanseri olan ve MKC'ye uygun hastaları dahil etmiştir. European Institute of Oncology (EIO) çalışması ile 48 yaşın üzerinde unifokal, küçük invaziv (maksimum tümör çapı 2,5 cm) kanserli hastaları çalışmaya alınmıştır. Montpellier çalışması 65 yaş üzeri, unisentrik, evre I kanserleri çalışmaya dahil etmiştir (37, 38).

### **Meme Kanseri Kimlere Iort Uygulanamaz?**

Multisentrik tümürlü, farklı kadranslarda tümör odakları içeren hastalara tümörün yaygınlığı nedeniyle parsiyel meme ışınlanması yapıl-

mamalıdır. The American Society of Radiation Oncology (ASTRO) akselere parsiyel meme RT'si (Accelerated Partial Breast Irradiation-APBI) için uygun olan ve olmayan hastalara ait birtakım kriterler ve kılavuzlar belirlemiştir. Bu kriterler IORT tekniğinin uygulanabileceği hastalar için de kılavuz özelliği taşımaktadır. Bilateral, multifokal veya multisentrik, klinik olarak pozitif lenf nodu olan meme kanseri hastaları veya ekstansif duktal karsinoma in situ hastaları IORT için aday olamamaktadırlar. Yine standart RT için kontrendikasyon kabul edilen; kollajen doku hastalıkları, hamilelik EIO ön çalışmasında potansiyel fetüs radyasyon maruziyeti ihmal edilebilir bulunmuş ise de aynı zamanda IORT için de geçerlidir (39,40).

İntraoperatif radyoterapi tekniğinde ana sınırlayıcı noktalardan birisi tedavi sırasında lumpektominin definitif patolojik analizinin ve cerrahi sınırların kontrolünün tam olarak yapıp yapılmamasıdır. Bunun için kadrantektomi yapılarak daha fazla sağlam cerrahi sınırlar ve büyük volümün çıkarılması veya alternatif olarak cerrah; ameliyat sırasında definitif sınırları öğrenmek için IORT öncesinde frozen yapılabilir. IORT sonrasında definitif patolojide pozitif cerrahi sınırların varlığında yapılacak olan re-rezeksiyonların yara iyileşmesinde gecikme ve kötü kozmetik sonuç risklerinin olduğu akıld tutulmalıdır (41, 42).

Meme cildine çok yakın olan meme kanserlerinde veya aksiller kuyrukta yerleşim gösteren tümörlerde deri veya göğüs duvarını korumaya yetecek kadar meme parankiminin olmaması bu hastaların IORT için uygun aday olamamaları sorununu beraberinde getirmektedir. Lobüler kanserler lumpektomi yapıldığı sırada okkült tümör yayılım alanları bulundurma ihtimali nedeniyle IORT için uygun aday değildirlir. IORT'un en önemli dezavantajlarından birisi de IORT tekniğinin uygulanması sırasında sentinel lenf nodu veya aksiller lenf nodlarının tutulmuş olup olmadıklarının kesin olarak bilinmemesidir. IORT lokal bir tedavi şeklidir ve normal olarak tedavi sırasında lenf nodları herhangi bir şekilde tedaviye katılmamaktadır. Oysa tüm meme ışınlamasının planlanması sırasında lenf nodu tutulumu kesin olarak bilinmekte ve tedavi planı bu duruma göre şekillenmektedir. IORT tekniğinin yaygınlaşmasında önündeki en önemli engellerden birisi bu tekniğin her açıdan daha pahalı oluşudur. Ancak hastaların özellikle coğrafik olarak RT merkezlerine uzakta yaşadığı alanlar, ulaşımın zor olması veya hiç mümkün olmaması, eksternal RT'nin yapılma süresinin uzun olması sonucu yapılacak harcamalar göz önüne alındığında IORT tekniği daha avantajlı olabilmektedir (43-45).

### **IORT Tekniğinin Avantajları**

Meme koruyucu cerrahi sırasında elektronlarla Linac bazlı IORT yapılmasında esas düşünce tümör yatağına direkt olarak tek yüksek doz RT verilmesi esasına dayanmaktadır. Bu işlem ameliyat sırasında direkt gözlem altında yapılmaktadır. İntraoperatif elektron radyoterapi prosedürü yapılan çalışmalarda; standart tedavi ile karşılaştırıldığında ek morbidite olmaksızın, iyi kozmetik sonuçlar getiren bir işlem olarak tanımlanmaktadır. ISIOR çalışmasında Avrupa'daki ayrı enstitüler kendi prospektif programlarını kullanarak hastaları ile ilgili analizleri bir araya getirmişlerdir. Hastalara ortalama 10 Gy tek doz IOERT ve 50-54 Gy fraksiyone dozlarda tüm meme RT uygulanmıştır. Cerrahi ile RT arasındaki zaman aralığı ortalama 6-8 hafta olarak gerçekleşmiştir. Sağlam cerrahi sınırlar için intraoperatif frozen ve postoperatif definitif histopatolojik incelemeler kullanılmıştır. İnvaziv komponent için frozen doğruluk oranı definitif histopatoloji ile uyumluluk gösterirken; frozenda in-situ lezyonları değerlendirmenin sağlıklı olması definitif tedavi sonrası re-eksizyonları gerektirebilmektedir (46, 47).

Giderek artan sayıda cerrahın onkoplastik prosedürlere uyarak MKC sırasında primer rekonstrüksiyon teknikleri kullanması, tümör yatağına doğru çevre dokuların mobilizasyonunun yapılması; ameliyattan sonra tümörün gerçek yatağının klipte işaretlemeye rağmen tam anlamı ile belirlenememesine veya seroma oluşması sonrası yatakla seroma arası kalınlığın RT alan tümör yatağını etkilemesine yol açabilmektedir. IORT; hastada aynı seansta rekonstrüksiyon yapılacaksa bile RT rekonstrüksiyon öncesi yapılacağından tümör yatağının daha doğru bir şekilde ışınlanmasını sağlamakta, kozmezis optimize edilmektedir. Bu nedenlerle hematoma veya seroma ile distansiyona uğramamış dokularda radyasyon IORT sayesinde direkt olarak dokuya verilebilmekte, IORT küçük tedavi hacimleri sağlamakta ve cilt korunması tam olarak sağlanabilmektedir. IORT mikroskopik rezidü tümör hücrelerinin yok edilmesine yönelik etkinliği yüksek bir teknik olarak görülmektedir (48).

### IORT Tekniğinin İstenmeyen Yan Etkileri

Tekniğin uzun dönem takipte doku fibrozisi ve nekroza neden olduğu düşünülmektedir. Tek doz IOERT tekniği dahil olmak üzere her akselere parsiyel meme ışınlanması metodu hedef volümde periferik tümör yatağı veya indeks kadranın dışı olsun herhangi bir alanda gözden kaçan alanların olması riskini taşımaktadır. Tümör tekrarı riski nedeniyle genellikle bu bölgeler 50 Gy tüm meme ışınlanması ile kontrol edilmeye çalışılmaktadır. Tartışmasız olarak kısa dönem izlemde tümör nükleleri orijinal tümör yatağında meydana gelmekte iken uzun dönem izlemlerde tümör nüklelerinin daha çok primer alandan uzak alanlarda olma eğilimindedir. IORT tekniğinde erken dönemde ışınlama alanında kızarıklık,ısı artışı, hiperpigmentasyon gibi bulgular görülebilmektedir (49,50).

### IORT Çalışmaları

İntraoperatif radyoterapi üzerine yapılmış çalışmalarda izlem süresi kısıtlı olmasına, tümünün tek enstitüde yapılmış çalışmalar olmasına karşın dikkatlice seçilmiş hastalarda uygulanan IORT tekniğine ait ilk sonuçlar; tüm meme ışınlamasına ait sonuçlar ile karşılaştırılabilir durumdadır. Güncel iki major full-doz IORT çalışması bulunmaktadır. Bunlardan birisi TARGIT ve diğeri ELIOT'dur. TARGIT çalışmasındaki teknikte ortovoltaj X-ray kullanılmakta, ELIOT çalışmasında da tek doz elektron tedavisi test edilmektedir (51).

Bu konudaki en geniş hasta serisine sahip EIO çalışması iyi sonuçlar bildirmektedir. Prospektif çalışmada 1822 hastada intraoperatif tek doz uygulanmıştır. Ortalama izlem süresi 36 ay olan bu seride nekroz oranı %4,2 ve fibrozis oranı %1,8 olarak verilmektedir. LN oranı %3,63 ve ipsilateral memede yeni primer meme kanseri oluşma oranı %1,3 olarak bildirilmektedir ki bu oranlar onkolojik açıdan tekniğin etkin ve güvenilir olduğunu doğrular niteliktedir. Kasım 2013'te Lancet'de yayınlanan yazılarında Veronesi ve arkadaşları ELIOT'a ait son verileri sunmuşlardır. Buna göre çalışmaya dahil edilen 1305 hastada ortalama 5,8 yıllık takip sonrasında IORT grubunda ipsilateral nüks tümör oranı %4,4 olarak değerlendirilerek bu eksternal RT grubunda %0,4 olarak gerçekleşmiştir ve istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır. Beş yıllık sağ kalım için ise iki grup arasında farklılık bulunmamıştır. IORT kolunda yer alan hastalarda daha az deri yan etkisi not edilmiştir. Araştırmacılar hasta seçiminin daha dikkatli yapılması, belki yeni kriterler eklenmesi ile LN oranının düşebileceğini, buna ait randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu ancak ELIOT tekniğinin tüm meme ışınlamasına eşit ışınlama sağladığını düşünmektedirler(52).

European Institute of Oncology'da yapılan ilginç çalışmalardan birisi de nipple-sparing mastektomi sırasında IORT kullanılmasıdır. Çalış-

mada 1001 hastada 20 ay süreli bir izlem sonrasında LN %1,4 ve nükslerin hiçbiri nipple-areola kompleksinde izlenmemiştir (53).

TARGIT-A çalışmasına 2000 yılında başlanmıştır. Erken meme kanserli hastalarda intrabeam radyoterapi yöntemi ile yapılan tek doz IORT ve konvansiyonel eksternal RT'yi karşılaştıran multisentrik, uluslararası, randomize, kontrollü klinik bir çalışmadır. Komplikasyon ve morbidite oranları benzer olarak bildirilen bu çalışma seçilmiş erken meme kanserinde IORT'un kullanılabilmesine dair Level I düzeyinde matür data sunmaktadır ve bu yönden değerlidir. Düşük enerjili ışın (50 kV) kullanılmaktadır. Bu teknik 1998 yılında University College London'dan Jayant S Vaidya ve arkadaşları tarafından dizayn edilmiştir. Bu yöntem kemoterapinin gecikmemesine yardımcı olmakta aynı zamanda MKC'ye izin vermektedir. Lumpektomi yapılan kadınlarda yapılan bu çalışmada; TARGIT çalışmasına dahil olan ve randomize olarak standart tüm meme ışınlanması veya Intrabeam Sistem kullanılarak IORT yapılan 2232 hastanın ilk sonuçları Vaidya ve arkadaşlarınınca (6) yayınlamıştır. Dört yıllık takip sonuçlarına göre LN her iki kolda istatistiksel olarak eşit çıkmıştır (%0,95'e karşılık %1). Komplikasyonlar ve lokal toksisite de benzer oranlarda ve hatta IORT kolunda daha az bulunmuştur. Tabii ki bu erken sonuçların uzun dönem sonuçlarla değerlendirilmesine ihtiyaç vardır ve erken dönemde konvansiyonel RT'den bir miktar yüksekmis gibi görülen IORT çalışmasına ait LN oranlarına bakılarak çalışma hakkında negatif kararlara varmamak gerekmektedir (54,55).

Kasım 2013'te Lancet dergisinde yayınlanan TARGIT-A randomize çalışmasına ait up date çalışma verilerine göre Vaidya ve arkadaşları; 11 ülkeden 33 merkeze ait bilgilere göre 1721 hastaya TARGIT ve 1730 hastaya eksternal meme RT verildiğini rapor etmişlerdir. Beş yıllık LN oranı TARGIT grubunda %3,3 olarak gerçekleşirken, eksternal RT grubunda bu oran %1,3 verilmektedir. Meme kanserinden ölüm riski TARGIT grubunda %2,6 ve eksternal RT grubunda %1,9 olarak benzer şekilde bulunmuştur. Grade III ve IV deri komplikasyonları TARGIT grubunda önemli oranda düşük bulunmuştur. Araştırmacılar bu çalışmaya göre iyi seçilmiş hastalarda MKC'de TARGIT uygulamasının eksternal RT yöntemine bir alternatif olarak düşünülebileceği konusunda fikir bildirmişlerdir. IORT konusundaki 15 büyük çalışmanın sistematik incelenmesinde 1 ve 4 yıllık takiplerde IORT yapılan hastalarda lokal kontrol %95 ve 5 yıllık yaşam %99 olarak verilmektedir. En son 2013 yılında Lancet dergisinde 5 yıllık çalışma sonuçlarına göre lumpektomi ve TARGIT birlikte kullanıldığında ayrıca 5 yıllık TARGIT yönteminde RT'ye bağlı olabilecek kardiyovasküler ve diğer kanserler gibi daha nadir sebeplerden ölüm oranının daha az olduğu ve sonuçların daha uzun izlemde stabil kaldığı rapor edilmiştir (56).

Montpellier çalışmasında ortalama yaşları 72 olan 42 hastada IORT uygulanmış ve ortalama 72 aylık izlemde 5 yıllık ortalama hastaliksız yaşam oranı %92,7 olarak verilmiş ve bu hastalarda iyi kozmezis ve hayat kalitesi bildirilmiştir (57).

Mannheim grubunun yapmış olduğu bir çalışmada IORT'un hayat kalitesi üzerine etkileri sorgulanmış ve tüm meme ışınlamasının yapıldığı hastalar ile karşılaştırıldığında IORT'nin diğer grup hastalara göre yaşam kalitesi yönünden daha üstün olduğu rapor edilmiştir. IORT hastaları; ağrı, meme ve aksiller semptomlar ile günlük aktivitelerinde daha az kısıtlama tarif etmişlerdir. Çalışma için gelecekte daha fazla hasta sayısı, daha uzun izlem süresi, spesifik toksisite ve kozmezis skorlarının kullanıldığı yeni çalışmalar yapılması planlanmaktadır (58).

Normalde mastektominin gerekebileceği nüks vakalarında IORT uygulaması sayesinde hasta üstelik hiçbir yan etki korkusu olmaksızın yeniden MKC'ye aday olabilmektedir. Bu sonuçlar çok dikkatli seçilmiş hasta topluluğunda re-RT sonrasında ortalama 10 yıl gibi bir zamanda hastaliksız yaşamın sağlanabildiğini göstermektedir. ELIOT çalışmasının bu senenin başında açıklanan ilk sonuçlarına göre IORT kolunda aynı meme tümör nüksünde daha yüksek oranlar izlenmektedir. Hızlandırılmış kısmi meme ışınlanması tekniklerinin direk mukayesesi şu ana kadar hiçbir çalışmanın konusu olmamıştır. Beş yıllık takip sonuçları 2017 senesine kadar elde edilemeyecektir (59, 60).

### Genel Değerlendirme

Günümüzde halen uzun dönem etkisi ve güvenilirliği kanıtlanana kadar klinik çalışmalar dışında IORT halen araştırma düzeyindedir. IORT esas olarak EIO'da 1999'dan beri uygulanmaktadır. Artırılmış IORT dozlarına karşı toleransın araştırıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. En son kabul edilen durum ise 21 Gy IORT uygulamasının biyolojik olarak tüm meme ışınlama RT dozuna eşit olduğu kararıdır. Ameliyat sırasında uygulandığından tümör hücreleri proliferere olma şansını bulmadan uygulanan RT'ye daha duyarlı bir ortam oluşmaktadır. IORT ameliyat sırasında direkt gözlem altında yapıldığından gerekli dozun cerrahi yatağa doğru bir şekilde verilmesi sağlanabilmektedir. IORT ile kalp ve akciğerlerin aldığı radyasyon dozu düşürülmüştür. IORT sayesinde RT'nin erken yapıyor olması kemoterapinin verilmesinde herhangi bir gecikme olmamasına neden olmaktadır. Tek doz IORT uygulamasının; konvansiyonel RT'ye göre bazı ülkelerde sağlık harcamalarını azalttığı savunulmakla birlikte Shah ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada IORT, tüm meme ışınlanması, akselere parsiyel meme ışınlanması yöntemleri fiyatları ve harcamalar yönünden karşılaştırılmış, IORT yöntemi sadece erken evre meme kanserli hastalarda harcamalar yönünden daha avantajlı görünürken, bunun dışında ilk iki yöntem IORT'a göre daha hesaplı olduğu rapor edilmiştir (61).

İntraoperatif radyoterapi uygulaması beraberinde iyi kozmezisi getirmektedir. Deri ve subkutan doku ışınlanmamaktadır bu nedenle memenin görünümünde değişiklik beklenmemektedir. Ancak bu konuda halen elde edilen bilgiler sınırlıdır. IORT sonrası geç döneme ait değişikliklerin değerlendirilmesi önemlidir ve bu konuda da sonuçlar beklenmektedir (62-64).

**Informed Consent:** N/A.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - A.A.; Design - Ş.Ş.; Supervision - A.A.; Funding - A.A.; Literature Review -Ş.Ş.; Writer - Ş.Ş.; Critical Review - A.A.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Hasta Onamı:** N/A.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - A.A.; Tasarım - Ş.Ş.; Denetleme - A.A.; Kaynaklar - A.A.; Literatür taraması - Ş.Ş.; Yazıyı yazan - Ş.Ş.; Eleştirel İnceleme - A.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### Kaynaklar

- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L. 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 Clin Oncol* 2007; 25:3259-3265. (PMID: 17577015) [CrossRef]
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Eng J Med* 2002; 347:1233-1241. (PMID: 12393820) [CrossRef]
- Veronesi U, Gatti G, Luini A, Intra M, Orecchia R, Borgen P, Zelfsky M, McCormick B, Sacchini V. Intraoperative radiation therapy for breast cancer: technical notes. *Breast J* 2003; 9:106-112. (PMID: 12603383) [CrossRef]
- Kara FG, Haydaroglu A, Eren H, Kitapçoglu G. Comparison of different techniques in breast cancer radiotherapy planning. *J Breast Health* 2014; 10:83-87. [CrossRef]
- Solin LJ. Tailored local-regional treatment for early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010; 10:343-344. (PMID: 20920977) [CrossRef]
- Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, Alvarado M, Flyger HL, Massarut S, Eiermann W, Keshtgar M, Dewar J, Kraus-Tiefenbacher U, Sütterlin M, Esserman L, Holtveg HM, Roncadin M, Pigorsch S, Metaxas M, Falzon M, Matthews A, Corica T, Williams NR, Baum M. 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. (PMID: 20570343) [CrossRef]
- Polgár C, Strnad V, Kovács G. Partial-breast irradiation or whole-breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Strahlenther Onkol* 2010; 186:113-114. (PMID:20127229) [CrossRef]
- Comas C, Prio A. Irradiation roentgen preventive intraabdominale, après l'intervention chirurgicale dans un cas de cancer de l'uterus. Presented at the Congress International d'Electrologie, Imprenta Francesca Badia, Barcelona 1906.
- Lemanski C, Azria D, Thezenas S, Gutowski M, Saint-Aubert B, Rouanet P, Fenoglio P, Ailleres N, Dubois JB. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:1410-1415. (PMID: 16442241) [CrossRef]
- Herskind C, Wenz F. Radiobiological comparison of hypofractionated accelerated partial-breast irradiation (APBI) and single-dose intraoperative radiotherapy (IORT) with 50-kV X-rays. *Strahlenther Onkol* 2010; 186:444-451. (PMID: 20803285) [CrossRef]
- Bartelink H, Bourcier C, Elkhuizen P. Has partial breast irradiation by IORT or brachytherapy been prematurely introduced into the clinic? *Radiother Oncol* 2012; 104:139-42. (PMID:22857804) [CrossRef]
- Wenz F, Welzel G, Blank E, Hermann B, Steil V, Sutterlin M, Kraus-Tiefenbacher U. Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77:1309-1314. (PMID: 20100643) [CrossRef]
- Elliott RL, Deland M, Head JF, Elliott MC. Accelerated partial breast irradiation: initial experience with the intrabeam system. *Surg Oncol* 2011; 20: 73-79. (PMID: 19945859) [CrossRef]
- Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Engenhart-Cabillic R, Fietkau R, Feyer P, Haase W, Harms W, Rödel C, Souchon R, Wenz F, Sauer R. Intraoperative radiotherapy as accelerated partial breast irradiation for early breast cancer: Beware of one-stop shops? *Strahlenther Onkol* 2010; 186:651-665. (PMID: 21127826) [CrossRef]
- Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Zurrada S, Intra M, Veronesi P, Arnone P, Leonardi MC, Ciocca M, Lazzari R, Caldarella P, Rotmensz N, Sangalli C, Sances D, Maisonneuve P. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124:141-151. (PMID: 20711810) [CrossRef]
- Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Keller A, Bohrer M, Sütterlin M, Wenz F. Single-center long-term follow-up after intraoperative radi-

- otherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage x-rays. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:352-358. (PMID:20853058) [\[CrossRef\]](#)
17. Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Keller A, Bohrer M, Sütterlin M, Wenz F. 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; 17:352-358. (PMID: 20853058) [\[CrossRef\]](#)
  18. Alongi F, Fogliata A, Navarria P, Tozzi A, Mancosu P, Lobefalo F, Reggiori G, Clivio A, Cozzi L, Scorsetti M. Moderate hypofractionation and simultaneous integrated boost with volumetric modulated arc therapy (RapidArc) for prostate cancer. Report of feasibility and acute toxicity. *Strahlenther Onkol* 2012; 188:990-996. (PMID: 23053143) [\[CrossRef\]](#)
  19. Geier M, Astner ST, Duma MN, Jacob V, Nieder C, Putzhammer J, Winkler C, Molls M, Geinitz H. Dose-escalated simultaneous integrated-boost treatment of prostate cancer patients via helical tomotherapy. *Strahlenther Onkol* 2012; 188:410-416. (PMID: 22367410) [\[CrossRef\]](#)
  20. Dubois JB, Bussieres E, Richaud P, Rouanet P, Becouarn Y, Mathoulin-Pélissier S, Saint-Aubert B, Ychou M. Intraoperative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study. *Radiother Oncol* 2011; 98:298-230. (PMID: 21339010) [\[CrossRef\]](#)
  21. Skandarajah AR, Lynch AC, Mackay JR, Ngan S, Heriot AG. The role of intraoperative radiotherapy in solid tumors. *Ann Surg Oncol*.2009; 16:735-744. (PMID: 19142683) [\[CrossRef\]](#)
  22. Rocco B, Fossa BAJ, Deliu-Victor M, Verweij F, Santoro L, Vavassori A, Ospina JC, Cedeira F, Ciocca M, Orecchia R, De Cobelli O. Intraoperative radiotherapy during radical prostatectomy for intermediate-risk to locally advanced prostate cancer: treatment technique and evaluation of perioperative and functional outcome vs standard radical prostatectomy, in a matched-pair analysis. *BJU Int* 2009; 104:1624-1630. (PMID: 19624597) [\[CrossRef\]](#)
  23. Saracino B, Gallucci M, De Carli P, Soriani A, Papalia R, Marzi S, Landoni V, Petrongari MG, Arcangeli S, Forastiere E, Sentinelli S, Arcangeli G. Phase I-II study of intraoperative radiation therapy (IORT) after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:1049-1056. (PMID: 18325679) [\[CrossRef\]](#)
  24. Ruano-Ravina A, Almazan Ortega R, Guedea F Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2008; 87:318-325. (PMID: 18199514) [\[CrossRef\]](#)
  25. Orecchia R, Leonardo MC. Intraoperative radiation therapy: is it a standard now? *Breast* 2011; 20:111-115. (PMID: 22015276) [\[CrossRef\]](#)
  26. Maluta S, Dall'Oglio S, Marciai N, Gabbani M, Franchini Z, Pietrarota P, Meliàdò G, Guariglia S, Cavedon C. Accelerated partial breast irradiation using only intra operative electron radiation therapy in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84:145-152. (PMID: 22543201) [\[CrossRef\]](#)
  27. Vaidya JS, Baldassarre G, Massarut S. Beneficial effects of intraoperative radiotherapy on tumor microenvironment could improve outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:976. (PMID: 19480880). [\[CrossRef\]](#)
  28. Lemanski C, Azria D, Gourgon-Bourgade S, Gutowski M, Rouanet P, Saint-Aubert B, Ailleres N, Fenoglio P, Dubois JB. Intra operative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the montpellier phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:698-703. (PMID: 19467579) [\[CrossRef\]](#)
  29. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Rotmensz N, Sangalli C, Luini A, Veronesi U, Orecchia R. 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; 83:806-813. (PMID: 22245196) [\[CrossRef\]](#)
  30. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Dell'Acqua V, Ferrari A, Rotmensz N, Sangalli C, Luini A, Veronesi U, Orecchia R. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiother Oncol* 2013; 106:21-27. (PMID: 23218711) [\[CrossRef\]](#)
  31. Rivera R, Smith-Bronstein V, Villegas-Mendez S, Rayhanabad J, Sheth P, Rashtian A, Holmes DR. Mammographic findings after intraoperative radiotherapy of the breast. *Radiol Res Pract* 2012; 2012:758371. (PMID: 22550585)
  32. Wasser K, Schnitzer A, Engel D, Krammer J, Wenz F, Kraus-Tiefenbacher U, Suetterlin M, Schoenberg SO, Weisser G. First description of MR mammographic findings in the tumour bed after intra-operative radiotherapy (IORT) of breast cancer. *Clin Imaging* 2012; 36:176e84. (PMID: 22542375)
  33. Sacchini V, Beal K, Goldberg J, Montgomery L, Port E, McCormick B. Study of quadrant high-dose intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. *Br J Surg* 2008; 95: 1105-1110. (PMID: 186906349) [\[CrossRef\]](#)
  34. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, Shelley W, Grimard L, Bowen J, Lukka H, Perera F, Fyles A, Schneider K, Gulavita S, Freeman C. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:513-520. (PMID: 20147717) [\[CrossRef\]](#)
  35. Yang Z, Chen J, Hu W, Pan Z, Cai G, Yu X, Mei X, Zhang Q, Liu T, Guo X. Planning the breast boost: how accurately do surgical clips represent the CT seroma? *Radiother Oncol* 2010; 97:530-534. (PMID: 20934763) [\[CrossRef\]](#)
  36. Sedlmayer F, Fastner G, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, Ciabattini A, Petrucci A, Hager E, Willich N, Orecchia R, Valentini V; International Society of Intraoperative Radiotherapy. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: results of an ISORT pooled analysis. *Strahlenther Onkol* 2007; 183:32-34. (PMID: 18167006) [\[CrossRef\]](#)
  37. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378:1707-1716. (PMID: 22019144) [\[CrossRef\]](#)
  38. Tuttle TM, Jarosek S, Habermann EB, Yee D, Yuan J, Virnig BA. Omission of radiation therapy after breast-conserving surgery in the United States: a population-based analysis of clinicopathologic factors. *Cancer* 2012; 118:2004-2013. (PMID: 21952948) [\[CrossRef\]](#)
  39. Galimberti V, Ciocca M, Leonardi MC, Zanagnolo V, Paola B, Manuela S, Sahium RC, Lazzari R, Gentilini O, Peccatori F, Veronesi U, Orecchia R. Is electron beam intraoperative radiotherapy (ELIOT) safe in pregnant women with early breast cancer? In vivo dosimetry to assess fetal dose. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:100-105. (PMID: 18941842) [\[CrossRef\]](#)
  40. Sautter-Bühl ML, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Engenhardt-Cabillic R, Fietkau R, Feyer P, Haase W, Harms W, Rödel C, Souchon R, Wenz F, Sauer R. Intraoperative radiotherapy as accelerated partial breast irradiation for early breast cancer: beware of one stop shops? *Strahlenther Onkol* 2010; 186:651-657. (PMID: 21127826) [\[CrossRef\]](#)
  41. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Fleckenstein K, Keller A, Herskind C, Steil V, Melchert F, Wenz F. Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy X rays during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:377-381. (PMID: 16887284) [\[CrossRef\]](#)
  42. Belletti B, Vaidya JS, D'Andrea S, Entschladen F, Roncadin M, Lovat F, Berton S, Perin T, Candiani E, Reccanello S, Veronesi A, Canzonieri V, Trovò MG, Zaenker KS, Colombatti A, Baldassarre G, Massarut S. Targeted intraoperative radiotherapy impairs the stimulation of breast cancer cell proliferation and invasion caused by surgical wounding. *Clin Cancer Res* 2008; 14:1325-1332. (PMID: 18316551) [\[CrossRef\]](#)
  43. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, Hildebrandt G, Niehoff P, Guinot JL, Guedea F, Johansson B, Ott OJ, Major T, Strnad V; GEC-ESTRO breast cancer working group. GEC-ESTRO breast cancer working group patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2012; 94:264-273. (PMID: 20181402) [\[CrossRef\]](#)
  44. Alvarado MD1, Mohan AJ, Esserman LJ, Park CC, Harrison BL, Howe RJ, Thorsen C, Ozanne EM. Cost-effectiveness analysis of intraoperative

- radiation therapy for early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:2873-2880. (PMID: 23812769) [\[CrossRef\]](#)
45. Sher DJ, Wittenberg E, Suh WW, Taghian AG, Punglia RS. Partial-breast irradiation versus whole-breast irradiation for early-stage breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:440-446. (PMID: 18963542) [\[CrossRef\]](#)
  46. Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, Stierle C, Farmini A, Fischer T, Ciabattini A, Mirri A, Hager E, Reinartz G, Lemanski C, Orecchia R, Valentini V. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISORT pooled analysis. *Radiother Oncol* 2013; 108:279-286 (PMID: 23830467) [\[CrossRef\]](#)
  47. Lee J, Lee S, Bae Y. Multiple margin positivity of frozen section is an independent risk factor for local recurrence in breast-conserving surgery. *J Breast Cancer* 2012; 15:420-426. (PMID: 23346171) [\[CrossRef\]](#)
  48. Schaverien MV, Stallard S, Dodwell D, Doughty JC. Use of boost radiotherapy in oncoplastic breast-conserving surgery - a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39:1179-1185. (PMID: 23988230) [\[CrossRef\]](#)
  49. Gujral DM, Sumo G, Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Haviland J, Yarnold JR. Ipsilateral breast tumor relapse: local recurrence versus new primary tumor and the effect of whole-breast radiotherapy on the rate of new primaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:19-25. (PMID: 20471183) [\[CrossRef\]](#)
  50. Shah C, Antonucci JV, Wilkinson JB, Wallace M, Ghilezan M, Chen P, Lewis K, Mitchell C, Vicini F. Twelve-year clinical outcomes and patterns of failure with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: results of a matched-pair analysis. *Radiother Oncol* 2011; 100:210-214. (PMID: 21497927) [\[CrossRef\]](#)
  51. Corica T, Joseph D, Saunders C, Bulsara M, Nowak AK. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer: do health professionals choose convenience or risk? *Radiat Oncol* 2014; 9:33. (PMID: 24461031) [\[CrossRef\]](#)
  52. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, Luini A, Veronesi P, Galimberti V, Zurrada S, Leonardi MC, Lazzari R, Cattani F, Gentilini O, Intra M, Caldarella P, Ballardini B. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1269-1277. (PMID: 24225155) [\[CrossRef\]](#)
  53. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Rey P, Martella S, Didier F, Viale G, Veronesi P, Luini A, Galimberti V, Bedolis R, Rietjens M, Garusi C, De Lorenzi F, Bosco R, Manconi A, Ivaldi GB, Youssef O. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO). *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117:333-338. (PMID: 19152026) [\[CrossRef\]](#)
  54. Wasser K, Ruch M, Brade J, Schoeber C, Kraus-Tiefenbacher U, Schnitzer A, Engel D, Wenz F, Sütterlin M, Schoenberg SO, Buesing KA. Do structural changes in the tumour bed after intraoperative radiotherapy (IORT) of breast cancer complicate the evaluation of mammograms in a long-term follow-up? *Eur J Radiol* 2012; 81:255-259. (PMID: 21376493) [\[CrossRef\]](#)
  55. Valachis A, Mauri D, Polyzos N, Mavroudis D, Georgoulas V, Casazza G. Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast* 2010; 16:245-225. (PMID: 20210799) [\[CrossRef\]](#)
  56. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, Flyger HL, Massarut S, Alvarado M, Saunders C, Eiermann W, Metaxas M, Sperk E, Sütterlin M, Brown D, Esserman L, Roncadin M, Thompson A, Dewar JA, Holtveg HMR, Pigorsch S, Falzon M, Harris E, Matthews A, Graves JB, Potyka I, Corica C, Williams NR, Baum M, on behalf of the TARGIT trialists' group. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383:603-613. [\[CrossRef\]](#)
  57. Lemanski C, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Ailleres N, Pastant A, Rouanet P, Fenoglietto P, Dubois JB, Gutowski M. Electrons for intraoperative radiotherapy in selected breast-cancer patients: late results of the Montpellier phase II trial. *Radiat Oncol* 2013; 8:191. (PMID: 23902825) [\[CrossRef\]](#)
  58. Welzel G, Boch A, Sperk E, Hofmann F, Kraus-Tiefenbacher U, Gerhardt A, Suetterlin M, Wenz F. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Radiat Oncol* 2013; 7:8-9. (PMID: 23294485)
  59. Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Rödel C, Souchon R, Wenz F, Sauer R. One life saved by four prevented recurrences? Update of the Early Breast Cancer Trialists confirms: postoperative radiotherapy improves survival after breast conserving surgery. *Strahlenther Onkol* 2012; 188:461-463. (PMID: 22441440) [\[CrossRef\]](#)
  60. Boersma LJ, Janssen T, Elkhuizen PH, Poortmans P, van der Sangen M, Scholten AN, Hanbeukers B, Duppen JC, Hurkmans C, van Vliet C. Reducing interobserver variation of boost-CTV delineation in breast conserving radiation therapy using a preoperative CT and delineation guidelines. *Radiother Oncol* 2012; 103:178-182. (PMID: 22265730) [\[CrossRef\]](#)
  61. Shah C, Badiyan S, Khwaja S, Shah H, Chitalia A, Nanavati A, Kundu N, Vaka V, Lanni TB, Vicini FA. Evaluating radiotherapy options in breast cancer: does intraoperative radiotherapy represent the most cost-efficient option? *Clin Breast Cancer* 2014; 14:141-146. (PMID: 24291378) [\[CrossRef\]](#)
  62. Kimple RJ, Klauber-Demore N, Kuzmiak CM, Pavic D, Lian J, Livasy CA, Chiu WM, Moore DT, Sartor CI, Ollila DW. Local control following single-dose intraoperative radiotherapy prior to surgical excision of early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:939-945. (PMID: 21061074) [\[CrossRef\]](#)
  63. Beal K, McCormick B, Zelefsky M, Borgen P, Fey J, Goldberg J, Cohen GN, Sacchini V. Single-fraction intraoperative radiotherapy for breast cancer: early cosmetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:19-24. (PMID: 17446003) [\[CrossRef\]](#)
  64. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T, Hermann B, Melchert F, Wenz F. Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer - acute toxicity. *Onkologie* 2006; 29:77-82. (PMID: 16514267) [\[CrossRef\]](#)