

The Use of Radiotherapy During Surgery in the Treatment of Brain Tumors: A Systematic Review

Abbasi Veldani N¹, Pourandish Y², Mehrabi F^{3*}

1- Resident in Neurosurgery, Student Research Committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2- MSc Student in Nursing, Student Research Committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

3- Nursing Instructor, Department of Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Corresponding Author: Mehrabi F, Nursing Instructor, Department of Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Email: Fmehrabi1392@gmail.com

Received: 6 May 2020

Accepted: 9 June 2020

Abstract

Introduction: Brain tumors are less common than other cancers; however, they are associated with serious symptoms and poor prognosis. Most brain tumors has treated through surgery combined with radiotherapy and chemotherapy. These therapeutic methods are associated with neurotoxic complications that lead to low quality of life in patients. Intraoperative Radiation Therapy (IORT) is an innovative combination of surgery and radiotherapy, which is direct radiation to the tumor bed during tumor resection. IORT is a new therapeutic method; therefore, the present 5-year systematic review has conducted to introduce IORT and its advantages and disadvantages in the treatment of brain tumors.

Methods: In this systematic review study, PubMed, Google Scholar, Cochrane Database, and Trip Medical Database, and CINAHL Database were searched for the published articles over a five year (2014 to 2019) using the keywords, including IORT and Brain Tumor and Intraoperative Radiation Therapy AND Brain Tumor. Articles has checked with the PRISMA checklist. Finally, 50 articles were included in the study.

Results: IORT method used in the treatment of brain tumors, especially glioblastoma. The effective radiation dose to treat brain tumors is 15-40 Gy. However, the appropriate technique and patient selection is the key to success with IORT. It used to treat recurrent pelvic, head and neck, and colorectal cancers, but it has shown more effective to treat brain tumors.

Conclusions: IORT is an effective treatment for brain tumors, especially glioblastoma. It is more effective than external radiation therapy, due to the reduced tumor recurrence, maximal protection of healthy tissue, shorter duration of treatment, and cost-effectiveness.

Keywords: Radiotherapy, Surgery, Brain tumor.

استفاده از رادیوتراپی حین جراحی در درمان تومورهای مغزی: یک مرور نظاممند

نیما عباسی ولدانی^۱، یاسمن پوراندیش^۲، فاطمه مهرابی^{۳*}

۱- دستیار تخصصی جراحی مغز و اعصاب، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
 ۲- دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
 ۳- مربی، گروه پرستاری، دانشکده پرستاری اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
 نویسنده مسئول: فاطمه مهرابی، مربی، گروه پرستاری، دانشکده پرستاری اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
 ایمیل: fmehrab1392@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۳/۲۰

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۲/۱۷

چکیده

مقدمه: بروز تومورهای مغزی در مقایسه با سایر سرطان ها از شیوع کمتری برخوردار است، اما دارای علائم جدی و پیش آگهی ضعیف است. درمان اغلب تومورهای مغزی جراحی همراه با رادیوتراپی و شیمی درمانی است. تمامی این مراحل دارای عوارض نوروتوکسیسته بوده و باعث کاهش کیفیت زندگی بیماران می شود. پرتودرمانی در حین جراحی روش درمانی نوآورانه و ترکیبی از جراحی و پرتو درمانی است که در طی جراحی برداشتن تومور، پرتو دهی به بستر تومور نیز انجام می شود. باتوجه به جدید بودن این روش، برای معرفی این روش و مزایا و معایب آن، برآن شدیم تا به بررسی مرور سیستماتیک IORT در درمان تومورهای مغزی بپردازیم.

روش کار: در این مطالعه مرور نظام مند، پایگاه های معتبر بین المللی شامل: Scopus, Medline PubMed, Google Scholar, CINAHL, Trip و بانک های اطلاعاتی داخلی Magiran, SID بین سالهای ۲۰۱۴ تا ۲۰۱۹ مورد جستجو قرار گرفتند. کلیه جستجوها بر مبنای استراتژی مناسب بر اساس کلیدواژه های IORT, Intraoperative Radiation Therapy, Brain Tumor و واژه های Mesh مناسب و با استفاده از چک لیست PRISMA انجام شد. در نهایت از ۵۰ مقاله جستجو شده ۸ مقاله وارد مطالعه گردید.

یافته ها: تکنولوژی IORT در درمان تومورهای مغزی بخصوص گلیوبلاستوما و بیشتر در کشورهای توسعه یافته آمریکا و اروپا مورد توجه قرار گرفته است. میزان دوز پرتودهی موثر در درمان تومورهای مغزی ۱۵ تا ۴۰ گری انرژی است. از این روش در درمان سرطانهای مکرر لگن، سر و گردن و کولورکتوم نیز استفاده می شود اما درصد موفقیت در تومورهای مغزی بیشتر است.

نتیجه گیری: این روش در درمان تومورهای مغزی به خصوص گلیوبلاستوما و تومورهای متاستاتیک مغزی روشی موثر است و نسبت به پرتو درمانی خارجی دارای مزایایی چون کاهش عود تومور، محافظت حداکثری بافت سالم، تعداد جلسات و هزینه کمتر است.

کلیدواژه ها: رادیوتراپی، جراحی، تومور مغزی.

مقدمه

در حال حاضر بیماریهای غیر واگیر عامل اصلی مرگ و میر در جهان محسوب می شود (۱) و سرطان عامل اصلی مرگ و میر ناشی از بیماریهای غیر واگیر است، بطوری که در سال ۲۰۱۸، تخمین زده شد در جهان ۱۸/۱ میلیون نفر مبتلا به سرطان شده و ۶/۹ میلیون مرگ ناشی از آن رخ داده است (۲). در این میان ۱/۶٪ از ابتلاهای جدید و ۲/۵٪ از مرگ های ناشی از سرطان مربوط به تومورهای مغزی و دستگاه عصبی می شود (۲). ابتلا به تومورهای مغزی در ۲۰ سال گذشته به خصوص در بزرگسالان ۴۰٪ رشد داشته است (۳). میزان ابتلا به تومورهای مغزی در مقایسه با سایر سرطان های شایع مانند ریه، سینه و

پروستات کمتر است، اما علایم شدید و آزار دهنده به دلیل درگیری مستقیم بافت مغز، پیش آگهی ضعیف و میزان بقای پایین این بیماران به طوری که بقا پنج ساله در بیماران ۳۶ درصد تخمین زده می شود، باعث شده است تومورهای مغزی به بیماری رعب آوری بدل شود (۴-۵).

تومورهای مغزی نئوپلاسم های خوش خیم یا بدخیمی هستند که در دستگاه عصبی مرکزی (CNS) رشد می کنند (۶). تومورهای مغزی به دو نوع تومورهای مغزی اولیه و ثانویه تقسیم می شوند، تومورهای مغزی اولیه از بافت مغز نشأت گرفته و تومورهای مغزی ثانویه حاصل متاستاز از دیگر بدخیمی های سیستمیک هستند (۷). در

بیشتر همچون: حفاظت بیشتر از بافت سالم چون در روش IORT می توان اپلیکاتورها را برای محافظت بافت سالم در برابر تابش جابجا کرد (۲۲،۲۱)، کاهش احتمال عود مجدد تومور و سرطان ثانویه (۲۳)، زمان کمتر در این روش نسبت به پرتو درمانی خارجی بطوریکه IORT در یک جلسه ۲۰ تا ۵۰ دقیقه تمام می شود ولی پرتو درمانی خارجی ۵ الی ۶ هفته زمان نیاز دارد (۲۵،۲۴)، صرفه اقتصادی بیشتر نسبت به پرتو درمانی خارجی (۲۷،۲۶)، برای تومورهایی که قابل خارج کردن نیستند IORT می تواند تابش را روی بافت تومورال متمرکز کند و اثرات موضعی را بر روی بافت های مجاور و اعصاب را کاهش دهد (۲۸).

مکانیسم عمل:

استفاده از IORT بدین صورت است که ابتدا تومور با جراحی برداشته می شود و در حالی که بیمار هنوز بیهوش است در طی یک جلسه دوز بسیار بالا و یکنواخت در محدوده ۲۰-۱۰ گری پرتو با توجه به مشخصات تومور به بستر تومور برداشته شده تاییده می شود (۱۸،۱۷). از آنجایی که در حین جراحی امکان خارج کردن کامل تومور بطور صد در صد وجود ندارد و در اکثریت موارد مقداری از سلول های سرطانی تومور در ناحیه جراحی باقی می ماند یا امکان خارج کردن کل تومور به دلیل حساس بودن بافت اطراف امکان پذیر نیست استفاده از این روش می تواند سلول های سرطانی باقی مانده را از بین ببرد (۳۰،۲۹). با استفاده از IORT امکان عود موضعی تومور بطور چشمگیری کاهش می یابد و دوز کمتری از پرتو به بافت سالم می رسد (۳۱). در طول مدت زمان پرتو دهی سعی می شود اندام های حساس به پرتو و بافت های سالم موجود در مجاورت بستر تومور از مسیر پرتو کنار زده شده یا به کمک حفاظ های پرتوی مخصوص محافظت شوند، در حقیقت هدف مهم این است که دوز پرتو تاییده شده به بافت سالم را به کمترین مقدار برسد و بیشترین دوز به بستر تومور فرستاده شود (۳۲).

بطور کلی رادیوتراپی حین جراحی را می توان به سه شیوه مختلف انجام داد: ۱. رادیو تراپی حین جراحی با الکترون (IOERT) ۲. رادیو تراپی حین جراحی با آهنگ دوز بالا (HDR-IORT) ۳. رادیو تراپی حین جراحی با پرتو ایکس کم انرژی (۳۴-۳۲) (Low KV-IORT).

استفاده از الکترون (IOERT) برای پرتو دهی به بستر تومور از مرسوم ترین روش های IORT است (۱۷)، چون در این روش به دلیل توزیع یکنواخت باریکه الکترونی و عمق

حال حاضر درمان قطعی برای بیماران مبتلا به تومورهای مغزی بدخیم وجود ندارد و اولویت درمان افزایش طول عمر بیمار و تسکین علایم ناشی از تومور است (۸). برنامه درمانی در اکثر این بیماران بصورت جراحی جهت خارج کردن تومور و پس از آن شروع شیمی درمانی و رادیوتراپی است، البته هر تومور با توجه نوع آن با پروتکل خاص خود درمان می شود (۹-۱۲). همه ی این درمان ها خود عوارض نوروتوکسیسیته را برای بیماران در پی دارند و می توانند کیفیت زندگی بیماران را کاهش دهند، در بررسی های انجام شده مشخص شده هرچه برنامه درمانی جامع تر بطور مثال شامل رادیوشیمی درمانی باشد کیفیت زندگی بیماران کمتر می شود (۱۳).

همانطور که اشاره شد رادیوتراپی بخش جدا نشدنی درمان تومورهای مغزی بدخیم محسوب می شود. رادیوتراپی به عنوان روش درمانی یا تسکینی تلقی می شود که می توان به تنهایی یا همراه با هر نوع دیگر از درمان های سرطان استفاده شود، در سطح جهان، رادیو تراپی خارجی رایج ترین نوع رادیوتراپی محسوب می شود (۱۵،۱۴). این نوع رادیوتراپی ممکن است با عوارض کوتاه مدت و طولانی مدت همراه باشد. عوارض جانبی کوتاه مدت در طول درمان یا طی ۳ ماه پس از رادیوتراپی رخ می دهد و عوارض دیررس پس از این مدت مشاهده می شود. عوارض کوتاه مدت عموماً طی چند هفته تا چند ماه بهبود می یابد، اما عوارض دیررس به طور کلی غیرقابل برگشت و پیشرونده هستند (۱۵). در بیماران مبتلا به سرطان های ناحیه سر و گردن عوارض رادیوتراپی جدی تر است بطوری که بیش از ۳-۴٪ این بیماران پس از رادیوتراپی به دلیل دچار شدن به عوارض دیررس رادیوتراپی از جمله بدخیمی ثانویه، نکروز لوب تمپورال مغز، نکروز قاعده جمجمه یا پنومونی ناشی از آسیب راسیون مربوط به فلج اعصاب جمجمه ای دچار مرگ می شوند (۱۶). با توجه به آنچه بیان شد بنظر میرسد توجه به کاهش عوارض روش های درمانی در بیماران تومورهای مغزی از اهمیت ویژه ای برخوردار است.

پرتودرمانی حین عمل جراحی یا Intraoperative radiation therapy (IORT) روشی نوآورانه و ترکیبی از جراحی و پرتو درمانی است (۱۸،۱۷). ایده استفاده از رادیو تراپی در حین جراحی به سال ۱۹۰۰ میلادی بر می گردد و اولین بار توسط Prio و Comas در سال ۱۹۰۵ در درمان سرطان رحم مورد استفاده قرار گرفت (۲۰،۱۹). انجام IORT نسب به انجام رادیو تراپی خارجی دارای عوارض کمتر و مزایای

اپلیکاتور باید حداقل باشد تا بتواند پرتو دهی کامل را به ناحیه هدف انجام دهد (۳۶-۳۷).

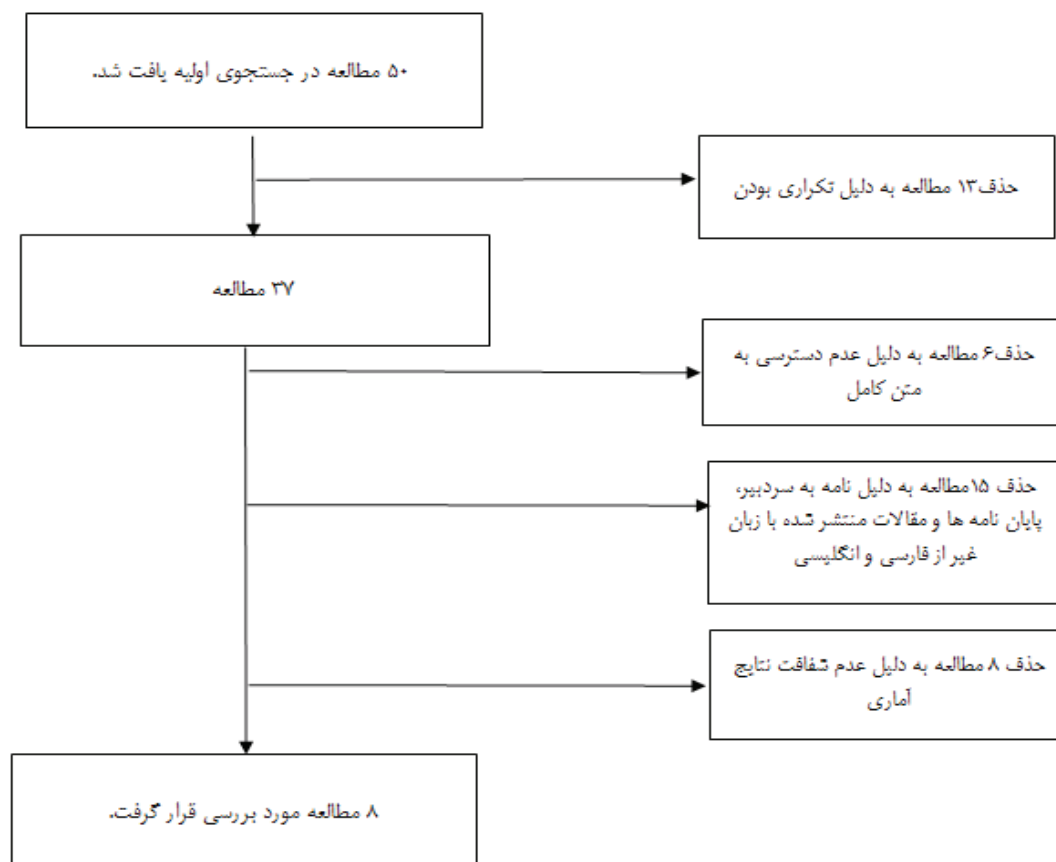
روش کار

برای نگارش این مقاله جستجو در بازه زمانی پنج ساله ۲۰۱۴ تا ۲۰۱۹ در پایگاه های PubMed, Google Scholar, Trip Medical Database, Cochrane, CINAHL عبارات زیر صورت گرفت:

Intraoperative Radiation و IORT AND Brain Tumor Therapy AND Brain Tumor
جستجو شده ۸ مقاله وارد مطالعه گردید.

در این مطالعه معیار ورود شامل تمامی انواع مقالاتی که در بازه زمانی ۲۰۱۴ تا ۲۰۱۹ منتشر شدند، همچنین مطالعاتی که از لحاظ آماری شفاف نبودند و متن کامل در دسترس نبود از نتایج جستجو حذف شدند، در بررسی مقالات از چک لیست PRISMA استفاده شد.

نفوذ محدود الکترون بافت سالم زیر بستر تومور از آسیب حفظ می شود (۳۵) و کوتاهی زمان درمان منجر به عدم اتلاف زمان برای سایر بیماران می شود، همچنین این نوع از IORT منجر به بهبود شاخص درمان می شود. استفاده از IOERT نیاز به اتاق عملی دارد که بتوان همزمان در آن جراحی و پرتو دهی را انجام داد، با توجه به محدودیت های اتاق عمل از دستگاه های شتاب دهنده الکترون کوچک و قابل حمل برای اجرای IORT استفاده می شود. این شتاب دهنده ها در سه نوع: LIAC، NOVAC 7 و Mobetron موجود است (۳۶-۳۸). برای تاباندن پرتو از دستگاه های نامبرده به محل جراحی از ابزارهای خاص متمرکز کننده که اپلیکاتور نام دارد استفاده می شود. اپلیکاتور ها به سه دلیل مهم هستند: ۱. تعیین ناحیه هدف ۲. محافظت از بافت های خارج از ناحیه هدف ۳. محافظت از بافت های حساس قرار گرفته درون ناحیه هدف در حین تابش (۳۹). اپلیکاتور ها در سطح مقطع های دایره ای، بیضی، مستطیلی و مربعی در جنس های پلاستیکی و فلزی موجود است. ضخامت



نمودار ۱: انتخاب و غربالگری مقالات براساس چک لیست PRISMA

یافته ها

۸ مقاله در این مرور ۵ ساله براساس معیارهای ورود، مورد بررسی قرار گرفت. استفاده از این تکنولوژی در درمان تومورها در مطالعات کلینیکی مختلفی صورت پذیرفته است. Giordano و همکاران در سال ۲۰۱۴ در بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما از این تکنولوژی استفاده کردند و استفاده از آن را موثر دانستند. انجام پرتو درمانی حین جراحی با دوز اشعه ۲۰-۴۰ و بعد از آن انجام شیمی درمانی ۱۵۰-۲۰۰ mg/m2 با داروی Temozolomide توصیه شده است. پیگیری مجدد هر ۳ ماه یکبار با انجام MRI ضروری است (۴۰). این روش در کشورهای توسعه یافته آمریکا و اروپا در درمان تومورهای مغزی متاستاتیک توجه قرار گرفته است (۴۱) حتی می توان از این روش برای درمان ارائه دوز درمانی مناسب برای تومورهای بزرگ متاستاتیک مغزی تا دوز ۳۰ گری استفاده نمود که این امکان در رادیوتراپی خارجی وجود ندارد (۴۲). Haneder و همکاران در سال ۲۰۱۴ گزارش یک مورد درمان گلیوبلاستوما مکرر را با این روش بیان کرد. آنها در این مطالعه درمان گلیوبلاستوما مولتی فرم بعنوان خطرناک ترین، کشنده ترین، تهاجمی ترین تومور را استفاده از IORT می دانند (۴۳).

در ایران نیز برای اولین بار صادقی و همکاران در سال ۲۰۱۵ برای درمان گلیوبلاستوما از این روش بهره بردند. آنها نیز اثر بخشی این روش را نسب به سایر روش ها تایید نمودند و گزارش کردند IORT سبب بهبود عملکرد بیماران و افزایش کیفیت زندگی بیماران شده و در مقایسه با جراحی به تنهایی عوارض کمتری دارد (۴۴). در اکثر مطالعات بعد از IORT، از شیمی درمانی با temozolamide استفاده کرده اند (۴۰-۴۵).

Herskind و همکاران در سال ۲۰۱۷، IORT را در ترکیب immune checkpoint blockade (ICD) برای درمان تومور مغزی موثر دانسته اند. آنها دوز موثر IORT را در مطالعه شان ۱۵-۲۵ گری گزارش کردند (۴۶). مزایای IORT عبارتند از:

- انجام پروسیجر در محل دقیق موضع
- فرستادن هدفمند اشعه با دوز بالا به بستر تومور
- به حداقل رساندن آسیب به بافت های طبیعی اطراف
- امکان افزایش دوز فراتر از پرتودرمانی خارجی
- کوتاه تر شدن کل زمان صرف شده برای درمان
- کاهش عوارض نوروتوکسیسته
- افزایش تحویل دوز موثر به بستر تومور (۳۳-۳۷).

عوارض IORT عبارتند از :

زخم، استئو رادیونکروز، فیستول و نوروپاتی شایع ترین عوارض این درمان هستند. با این حال، این موارد با دوزهای کمتر از ۲۰ گری نادر هستند و از این لحاظ هیچ تفاوتی با سایر روش ها ندارند. افت فشار شریان کاروتید نیز یک عارضه نادر اما کشنده است که ممکن است بعد از IORT رخ دهد. بنابراین حفاظت از عروق و اعصاب اصلی از بخش مهم درمان می باشد. سایر عوارض شامل حرکت سلول های سرطانی و عود موضعی است (۴۶-۴۷).

با این حال، تکنیک مناسب و انتخاب بیمار، کلید موفقیت در IORT است. از این روش علاوه بر درمان تومورهای مغزی در درمان سرطان های مکرر لگن، سر و گردن و کولورکتوم نیز استفاده می شود اما درصد موفقیت در تومورهای مغزی بیشتر است (۴۸).

جدول ۱: مقالات مرتبط وارد شده به مطالعه

نویسنده	سال انتشار	هدف مطالعه	نوع مطالعه	تعداد بیماران مورد مطالعه	نتایج
Cifarelli و همکاران (۴۱)	۲۰۱۹	رادیوتراپی حین عمل (IORT) برای متاستازهای مغزی که از نظر جراحی محدود شده اند: تجزیه و تحلیل نتیجه از یک مطالعه همکاری بین المللی	کوهورت	۵۴	رادیوتراپی حین عمل (IORT) وسیله ای ایمن و موثر برای رساندن میزان اشعه مناسب و کنترل شده به حفره رزکسیون تومورهای مغزی متاستاتیک است. این روش دارای میزان کم نکروز ناشی از رادیوتراپی و میزان بالای کنترل اشعه به موضع تومور می باشد.
Giordano و همکاران (۴۹)	۲۰۱۹	رادیوتراپی حین عمل در گلیوبلاستوما تازه تشخیص داده شده (INTRAGO)	کارآزمایی بالینی	۱۵	استفاده از رادیوتراپی حین عمل (IORT) با دوزهای پایین بلافاصله پس از جراحی به محل رزکسیون گلیوبلاستوما می تواند در پیشگیری از عود مجدد گلیوبلاستوما تک کانونی مفید واقع شود و نسبت به سایر روش ها عوارض و سمیت کمتری ایجاد کند. همچنین temozolomide به عنوان داروی شیمی درمانی استفاده شده پس از استفاده از IORT مورد استفاده قرار گرفت.

امکان افزایش دوز با استفاده از رادیوتراپی حین عمل بعد از برداشتن متاستازهای بزرگ مغز در مقایسه با رادیوتراپی استریوتاکتیک بعد از عمل	۲۰۱۸	Vargo و همکاران (۵۰)	کوهورت	۲۰	در تومورهای مغزی بزرگ متاستاتیک با استفاده از IORT میتوان تا ۳۰ گری انرژی را به بستر تومور تاباند که این امر با استفاده از رادیوتراپی استریوتاکتیک بعد از عمل قابل اعمال نیست. برای قسمت های ساقه مغز و ناحیه اپتیک توصیه می شود از میزان کمتر از ۳۰ گری انرژی IORT استفاده کرد.
ایمونوتراپی همراه با بخش عمده ای از رادیوتراپی: رادیوتراپی جراحی استریوتاکتیک برای متاستازهای مغزی —پیامدهای رادیوتراپی داخل عمل بعد از عمل جراحی	۲۰۱۷	Herskind و همکاران (۴۶)	مروری	---	با توجه به اینکه احتمال عود تومورهای مغزی متاستاتیک بسیار زیاد است ترکیب ایمونوتراپی و رادیوتراپی می تواند نتایج امیدوار کننده ای در پیشگیری از عود این تومورها به همراه داشته باشد. استفاده از ترکیب ایمونوتراپی و رادیوتراپی به روش IORT موثرتر از روش پرتودرمانی استریوتاکتیک است و IORT بافت سالم کمتری را تخریب می کند.
اولین تجربه پرتودرمانی حین عمل جراحی در گلیوما مغزی با گرید بالا در ایران: گزارشی از سه مورد و مرور	۲۰۱۵	Seddighi و همکاران (۴۴)	گزارش موردی	۳	۳ بیمار گزارش شد: بیمار اول آقای ۴۳ ساله با عود مجدد گلیوما گرید ۲ پس از ۷ سال که تحت درمان با IORT قرار گرفت، میزان انرژی اعمال شده ۱۰/۳ گری بود. بیمار پس از جراحی بدون عارضه با سطح هوشیاری ۱۵مرخص گردید، در پیگیری های ۳ماهه علامتی از عود مجدد و عوارض ناشی از IORT مشاهده نشد.
رادیوتراپی حین عمل برای معالجه متاستاز مغز انفرادی تازه تشخیص داده شده: تجربه اولیه و نتایج طولانی مدت	۲۰۱۵	Weil و همکاران (۵۱)	کوهورت	۲۳	بیمار سوم خانم ۳۰ ساله مورد رابدومیا گلیوما (Rhabdoid glioblastoma) که ۱۲ ماه پیش تحت رادیوتراپی خارجی ۶۰گری قرار گرفته بوده است در حال حاضر دچار گلیوما درجه ۴ شده است. بیمار تحت IORT با دوز ۸/۸ گری قرار گرفت.
آیا رادیوتراپی حین عمل (IORT) - گزینه ای برای معالجه مجدد گلیوبلاستوما است؟	۲۰۱۴	Giordano و همکاران (۵۲)	مروری	---	نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد، IORT با دوز ۱۴ گری تا حاشیه محیطی ۲ میلی متر برای درمان تومورهای مغزی متاستاتیک منفرد، از نظر کنترل موضعی (Local control)، کنترل راه دور (distant control) و مدت بقای طولانی مدت با سایر روشهای متداول کاملاً مشابه بود. به نظر می رسد که جراحی همراه با IORT یک ترکیب کمکی برای درمان بیماران با درگیری CNS توسط سرطانهای منتشر سیستمیک است.
INTRAGO: رادیوتراپی حین عمل در گلیوبلاستوما مولتی فرم: فاز I / II مطالعه افزایش دوز	۲۰۱۴	Giordano و همکاران (۴۰)	مطالعه پروتکل، آینده نگر	---	مطالعات قبلی در مورد استفاده از (IOERT) در عود مجدد گلیوبلاستوما مولتی فرم (GBM) نتایج متناقض نشان داده اند، که بیشتر به دلیل محدودیت های فنی مرتبط با استفاده از اپلیکاتورهای لوله ای الکترونی بوده است. از آنجا که به نظر می رسد پوشش حجم هدف بیشترین تأثیر را در مدت بقا بیمار دارد، IORT متناسب با هندسه با منابع تابشی کروی با ارائه ایزوتروپی کم انرژی پرتوهای X، انتظار برای بهبود مداوم کارایی IORT را به همراه دارد.
INTRAGO شامل بیماران در سن ۵۰ سال و بالاتر با وضعیت عملکرد کارنوفسکی دسته کم ۵۰ درصد و گلیوبلاستوما مولتی فرم تشخیص داده شده می باشد که تحت درمان با IORT به روش افزایش دوز به روش گلاسیک ۳+۳ قرار گرفته اند. هدف اول بررسی عوارض استفاده از IORT مثل نکروز، خونریزی، عدم ترمیم زخم جراحی می باشد و در مرحله بعد بقای بیماران مورد بررسی قرار خواهد گرفت.					INTRAGO شامل بیماران در سن ۵۰ سال و بالاتر با وضعیت عملکرد کارنوفسکی دسته کم ۵۰ درصد و گلیوبلاستوما مولتی فرم تشخیص داده شده می باشد که تحت درمان با IORT به روش افزایش دوز به روش گلاسیک ۳+۳ قرار گرفته اند. هدف اول بررسی عوارض استفاده از IORT مثل نکروز، خونریزی، عدم ترمیم زخم جراحی می باشد و در مرحله بعد بقای بیماران مورد بررسی قرار خواهد گرفت.
در نتیجه، INTRAGO اولین مورد دوز مورد بررسی در مورد IORT برای گلیوبلاستوما مولتی فرم تازه تشخیص داده شده همراه با دوره درمان تنوزولومید با سازگاری هندسی بهینه شده در اپلیکاتورها است و یک پایه محکم برای آزمایش های بعدی با اندازه تصادفی (مرحله II یا III) ارائه می کند.					در نتیجه، INTRAGO اولین مورد دوز مورد بررسی در مورد IORT برای گلیوبلاستوما مولتی فرم تازه تشخیص داده شده همراه با دوره درمان تنوزولومید با سازگاری هندسی بهینه شده در اپلیکاتورها است و یک پایه محکم برای آزمایش های بعدی با اندازه تصادفی (مرحله II یا III) ارائه می کند.

بحث و نتیجه گیری

پرتودرمانی حین عمل جراحی (IORT) از جمله روشهایی است که اگرچه تاریخچه ای یکصد ساله دارد اما امروزه با پیشرفت تکنولوژی کاربرد آن رو به گسترش می باشد. در این روش در حین عمل جراحی و بعد از برداشتن تومور (حتی گاهی از اوقات بافت تومور که غیر قابل جراحی

می باشد) تحت پرتودرمانی قرار می گیرد. بدین ترتیب بافت هدف مستقیماً در مقابل پرتوهای یونیزان قرار گرفته و حداقل تابش به بافت های سالم اطراف انتقال داده می شود که به همین علت این روش به رادیوتراپی دقیق (Precise Radiotherapy) مشهور می باشد. این روش که تلفیقی از دو روش جراحی و پرتودرمانی است از روشهای

برش ساده تر تومور صورت می گیرد. در برداشتن تومور به روش جراحی، معمولاً تمام حجم تومور از ناحیه درمان خارج نمی شود و مقداری از سلولهای سرطانی در ناحیه درمان باقی می ماند. برای بهبود کنترل ناحیه ای درمان، یک مقدار دوز زیاد تابشی در طی عمل جراحی در آن ناحیه توزیع می شود. این در حالی است که همه و یا قسمت اعظم بافتهای حساس اطراف ناحیه درمان پوشیده شده و یا خارج از میدان تابش نگه داشته می شود. استفاده از این روش در درمان تومورهای مغزی و گلیوبلاستوما موثر واقع شده است و پیشنهاد می گردد بعنوان درمان جدید خط مشی بیمارستانها قرار گیرد.

References

1. World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2018. who.int/gho/database/en/. Accessed June 21, 2018.
2. Bray, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 68, 394-424 (2018).
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
4. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and g-enetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:479-89.
5. Ge L, Hoa NT, Cornforth AN, Bota DA, Mai A, Kim DI, Chiou SK, Hickey MJ, Kruse CA, Jadus MR. Glioma big potassium channel expression in human cancers and possible T cell epitopes for their immunotherapy. *The Journal of Immunology*. 2012 Sep 1;189(5):2625-34.
6. Arita H, Kinoshita M, Kagawa N, Fujimoto Y, Kishima H, Hashimoto N, et al. 11C-methionine uptake and intraoperative 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence as separate index markers of cell density in glioma. *Cancer*. 2012;118(6):1619-27.
7. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and g-enetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:479-89.
8. Kirkbride P, Tannock IF. Trials in palliative treatment-have the goal posts been moved? *Lancet Oncol* 2008;9:186-7.
9. Nimsky C, von Keller B, Schlaffer S, Kuhnt

خاص پرتودرمانی بوده که در آن مقدار بالایی اشعه (۱۰ تا ۲۰ گری اشعه) در یک جلسه و در حین عمل جراحی در تومور یا بستر آن توزیع می گردد. روش رادیوتراپی حین عمل یا به طور خلاصه روش IORT با وجود اینکه یکی از روشهای سنتی در درمان سرطان محسوب می شود ولی هنوز به عنوان یک روش پیشرفته در مدیریت درمان بسیاری از بسترهای تومور به کار گرفته می شود. این روش معمولاً به صورت قسمتی از پروتکل درمان، که ممکن است همراه با دیگر روشها از قبیل شیمی درمانی یا رادیوتراپی با پرتو خارجی باشد، اجرا می شود. درمانهای ابتدایی، برای کوچک کردن تومور و به منظور

- D, Weigel D, Ganslandt O, et al. Updating navigation with intraoperative image data. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. 2008; 19(4):197-204.
10. Paulus W, Peiffer J. Intratumoral histologic heterogeneity of gliomas. A quantitative study. *Cancer*. 1989; 64(2):442-7.
11. Pötzi C, Becherer A, Marosi C, Karanikas G, Szabo M, Dudczak R, et al. Methionine and Fluorodeoxyglucose PET in the follow-up of glioblastoma multiforme. *Journal of neuro-oncology*. 2007;84(3):305-14.
12. Preusser M, de Ribaupierre S, Wöhrer A, Erridge SC, Hegi M, Weller M, et al. Current concepts and management of glioblastoma. *Annals of neurology*. 2011;70(1):9-21.
13. pakpour haji agha A, yekani nejjad M S, khoshnevisan A, nikobakht M, mardani A, kamali ardakani S. Health related quality of life associated factors among patients with brain tumors. *sjimu*. 2013; 21 (3) :1-11.
14. Citrin, D. E. Recent developments in radiotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377, 1065-1075.
15. De Ruysscher D, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AW, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019 Feb 21;5(1):1-20.
16. Lee, A. W. et al. A multicenter, phase 3, randomized trial of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: 10-year outcomes for efficacy and toxicity. *Cancer*. 2017;123, 4147-4157.
17. Baghani HR, Aghamiri SM, Mahdavi SR, Akbari ME, Mirzaei HR. Comparing the dosimetric characteristics of the electron beam from dedicated intraoperative and conventional

- radiotherapy accelerators. *J Appl Clin Med Phys*. 2015;16(2):5017.
18. Cella L, Liuzzi R, Salvatore M. The Italian affair: the employment of parallel-plate ionization chambers for dose measurements in high dose-per-pulse IORT electron beams. *Med Phys*. 2010;37(6):2918–24.
19. Medina, Rosa, Francesc Casas, and Felipe A. Calvo. "Radiation oncology in Spain: historical notes for the radiology centennial." *International Journal of Radiation Oncology•Biology•Physics* 35, no. 5 (1996): 1075-1097.
20. Krenqli, Marco, Felix Sedlmayer, Felipe A. Calvo, Elena Sperk, Carla Pisani, Claudio V. Sole, Gerd Fastner, Carmen Gonzalez, and Frederik Wenz. "ISORT pooled analysis 2013 update: clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy." *Translational Cancer Research* 3, no. 1 (2014): 48-58.
21. Matsumine A, Tsujii M, Nakamura T, Asanuma K, Matsubara T, Kakimoto T, et al. Minimally invasive surgery using intraoperative electron-beam radiotherapy for the treatment of soft tissue sarcoma of the extremities with tendon involvement. *World journal of surgical oncology*. 2016;14(1):214.
22. Nevelsky A, Bernstein Z, Bar-Deroma R, Kuten A, Orion I. Design and dosimetry characteristics of a commercial applicator system for intraoperative electron beam therapy utilizing ELEKTA Precise accelerator. *Journal of applied clinical medical physics*. 2010;11(4):57-69.
23. Woolf DK, Williams NR, Bakshi R, Madani SY, Eaton DJ, Fawcitt S, et al. Biological dosimetry for breast cancer radiotherapy: a comparison of external beam and intraoperative radiotherapy. *Springerplus*. 2014;3(1):329.
24. Bhandari T, Babaran W, Forouzannia A, Williams V, Harness J, Carpenter M, et al. A prospective phase I comparison of toxicity and cosmesis outcomes of single-fraction IORT and hypofractionated radiotherapy with IORT boost in early-stage breast cancer. *Brachytherapy*. 2017;16 (6):1232-8. e2.
25. Mourtada F. *Physics of intraoperative radiotherapy for the breast. Short course breast radiotherapy*: Springer; 2016. p. 317-25.
26. Patel R, Ivanov O, Voigt J. Lifetime cost-effectiveness analysis of intraoperative radiation therapy versus external beam radiation therapy for early stage breast cancer. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2017;15(1):22.
27. Mosalanezhad H, Kavosi Z, Keshavarz K, Akrami M, Sarikhani M. Cost-effectiveness of radiotherapy during surgery compared with external radiation therapy in the treatment of women with breast cancer. *Journal of Health Management and Informatics*. 2016;3(2):33-8.
28. Azzam AZ, Alqarni A, Amin TM. The role of intraoperative radiotherapy (IORT) in the management of patients with pancreatic and periampullary cancer: A single center experience. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2018;30(2):77-9.
29. Herranz E, Herraiz J, Cal-González J, Corzo P, Guerra P, Udias J, editors. Iterative reconstruction of whole accelerator phase spaces for Intraoperative Radiation Therapy (IORT) from measured dose data. 2011 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record; 2011: IEEE.
30. Esposito A, Sakellaris T, Limede P, Costa F, Cunha LT, Dias AG, et al. Effects of shielding on pelvic and abdominal IORT dose distributions. *Physica Medica*. 2016;32(11):1397-404.
31. Falco M, Masojć B, Milchert-Leszczynska M, Kram A. Frequency of whole breast irradiation (WBRT) after intraoperative radiotherapy (IORT) is strongly influenced by institutional protocol qualification criteria. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2018;23(1):34-8.
32. Willett, Christopher G., Brian G. Czito, and Douglas S. Tyler. "Intraoperative radiation therapy." *Journal of clinical oncology*. 2007: 25(8)971-977.
33. Harrison LB, Minsky BD, Enker WE, Mychalczak B, Guillem J, Paty PB, Anderson L, White C, Cohen AM. High dose rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) as part of the management strategy for locally advanced primary and recurrent rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1998 Sep 1;42(2):325-30.
34. Willett CG. Intraoperative radiation therapy. *International journal of clinical oncology*. 2001 Oct 1;6(5):209-14.
35. Calvo F, Sole C, Herranz R, Lopez-Bote M, Pascau J, Santos A, et al. Intraoperative radiotherapy with electrons: fundamentals, results, and innovation. *ecancermedicalscience*. 2013;7..
36. Gunderson LL, Willett CG, Calvo FA, Harrison LB. *Intraoperative irradiation: techniques and results*: Springer Science & Business Media; 2011.
37. Biggs P, Willett CG, Rutten H, Ciocca M,

- Gunderson LL, Calvo FA. Intraoperative electron beam irradiation: physics and techniques. *Intraoperative Irradiation*: Springer; 2011. p. 51-72.
38. hosseini aghdam M R, baghani H, mahdavi S R, aghamiri S M R. Mont Carlo study on validation of intraoperative radiation therapy accelerator (LIAC) head. *IJRSM*. 2015; 3 (2) :21-26.
39. Nevelsky A, Bernstein Z, Bar-Deroma R, Kuten A, Orion I. Design and dosimetry characteristics of a commercial applicator system for intraoperative electron beam therapy utilizing ELEKTA Precise accelerator. *Journal of applied clinical medical physics*. 2010;11(4):57-69.
40. Giordano FA, Brehmer S, Abo-Madyan Y, Welzel G, Sperk E, Keller A & et al. INTRAGO: intraoperative radiotherapy in glioblastoma multiforme phase I/II dose escalation study. *BMC Cancer*. 2014 Dec 22;14:992. doi: 10.1186/1471-2407-14-992.
41. Cifarelli CP, Brehmer S, Vargo JA, Hack JD, Kahl KH, Sarria-Vargas G, Giordano FA. Intraoperative radiotherapy (IORT) for surgically resected brain metastases: outcome analysis of an international cooperative study. *Journal of neuro-oncology*. 2019 Nov 1;145(2):391-7.
42. Cifarelli C, Hack J, Jacobson GM, Vargo JA. Feasibility of Dose Escalation Using Intraoperative Radiotherapy Following Resection of Large Brain Metastases Compared to Post-Operative Stereotactic Radiosurgery. *Brachytherapy*. 2018 Jul 1;17(4):S46.
43. Haneder, Stefan & Giordano, Frank & Konstandin, Simon & Brehmer, Stefanie & Buesing, Karen & Schmiedek, Peter & Schad, Lothar & Wenz, Frederik & Schoenberg, Stefan & Ong, Melissa. (2014). 23Na-MRI of recurrent glioblastoma multiforme after intraoperative radiotherapy: technical note. *Neuroradiology*. 57. 10.1007/s00234-014-1468-2.
44. Seddighi A, Esmaeil Akbari M, Seddighi AS, Rakhsha A, Vaezi M, Zohrevand AH. First Experience of Intraoperative Radiation Therapy in Cerebral High Grade Glioma in Iran: A Report of Three Cases and Literature Review. *Iran J Cancer Prev*. 2015 Oct;8(5):e3795. doi: 10.17795/ijcp-3795. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26634108.
45. Giordano FA, Brehmer S, Mürle B, Welzel G, Sperk E, Keller A & et al. Intraoperative Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma (INTRAGO): An Open-Label, Dose-Escalation Phase I/II Trial *Neurosurgery*. 2019 Jan 1;84(1):41-49. doi: 10.1093/neuros/nyy018.
46. Herskind C, Wenz F and Giordano FA. Immunotherapy Combined with Large Fractions of Radiotherapy: Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases—Implications for Intraoperative Radiotherapy after Resection. *Front. Oncol*.2017; 7:147. doi: 10.3389/fonc.2017.00147.
47. Pilar A, Gupta M, Ghosh Laskar S, Laskar S. Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results. *Ecancermedicalscience*. 2017 Jun 29;11:750. doi: 10.3332/ecancer.2017.750.
48. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Schoeber C, Schaefer J, Steil V & et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy. *BMC Cancer*. 2007. 14;7:178.
49. Giordano FA, Brehmer S, Mürle B, Welzel G, Sperk E, Keller A, Abo-Madyan Y, Scherzinger E, Clausen S, Schneider F, Herskind C. Intraoperative radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma (INTRAGO): an open-label, dose-escalation phase I/II trial. *Neurosurgery*. 2019 Jan 1;84(1):41-9.
50. Vargo JA, Sparks KM, Singh R, Jacobson GM, Hack JD, Cifarelli CP. Feasibility of dose escalation using intraoperative radiotherapy following resection of large brain metastases compared to post-operative stereotactic radiosurgery. *Journal of neuro-oncology*. 2018 Nov 15; 140(2):413-20.
51. Weil RJ, Mavinkurve GG, Chao ST, Vogelbaum MA, Suh JH, Kolar M, Toms SA. Intraoperative radiotherapy to treat newly diagnosed solitary brain metastasis: initial experience and long-term outcomes. *Journal of neurosurgery*. 2015 Apr 1;122(4):825-32.
52. Giordano FA, Abo-Madyan Y, Brehmer S, Herskind C, Sperk E, Schneider F, Clausen S, Welzel G, Schmiedek P, Wenz F. Intraoperative radiotherapy (IORT) a resurrected option for treating glioblastoma. *Translational Cancer Research*. 2014 Feb 25;3 (1):94-105.