



ISSN:1306-3111
e-Journal of New World Sciences Academy
2009, Volume: 4, Number: 3, Article Number: 1B0011

MEDICAL SCIENCES

Received: November 2008
Accepted: June 2009
Series : 1B
ISSN : 1308-7312
© 2009 www.newwsa.com

**Haluk Mergen¹, Ümit Akyıldız²
Talat Tavlı², Kurtuluş Öngel³**
1)Uludağ University
2)Celal Bayar University
3)Suleyman Demirel University
haluk.mergen@gmail.com
Bursa-Turkey

KANSER TEDAVİSİNDE FİZİK İLE TIBBIN BULUŞTUĞU NOKTA: BRAKİTERAPİ

ÖZET

Özellikle intrakaviter ve insterstisyel brakiterapi çeşitlerinin; serviks, prostat ve ofarinks tümörlerinde yoğun olarak kullanıldığını, hatta pek çok tedavi modalitesinde eski yöntemlerin yerini aldığını gözlemledik. Brakiterapi ile yukarıda bahsedilen kanserlerde lokal kontrol oranı %80'lerin üzerindedir. Hedef tümöral kitlenin yerleşiminin yüksek hassasiyette saptanabilmesi için en başta 2 boyutlu konvansiyonel radyolojik tetkikler kullanılmış olduğu, ancak günümüzde 3 boyutlu tekniklerden özellikle manyetik rezonans görüntüleme kullanımının hastalık açısından daha iyi sonuçlar vermiş olduğu gözlemlendi. Geometriye uygulanacak doz miktarının hesaplanmasında yüksek hızlı bilgisayarlar kullanılmaktadır. Günümüzde bu hesaplamaların süresini azaltma çalışmaları yapılmaktadır. Amaç, 'primum non nocere' (önce zarar verme) ilkesine göre hareket ederek insana daha az zarar veren tedavi uygulamak olduğundan dolayı yaklaşık bir yüzyıldır var olan brakiterapi her geçen gün daha da gelişmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Radyoterapi, Brakiterapi, Sağlık, Serviks

AT THE POINT WHERE PHYSICS AND MEDICINE MET: BRACHYTHERAPY

ABSTRACT

We observed that intracavitary and interstitial brachytherapy treatment modalities were used frequently in cervix, prostate and oropharyngeal tumours and also that the old treatment techniques were replaced by these types of brachytherapy modalities. With the brachytherapy, the local control ratio was found greater than 80% on the cancer types mentioned above. In the localization of targeted tumour, 2 dimension conventional radiographs were used earlier. Nevertheless, today 3 dimension imaging were found more efficient than the conventional techniques with respect to the prognosis of the disease. High-speed computers were used to calculate radiation dose regarding the geometry of the tumour. Today, scientists deal with the dose calculation time to become shorter. Medicine's aim, is giving less damaging therapy to the patient respecting the rule of 'primum non nocere'. Therefore, brachytherapy renovates itself day by day, despite the fact that it was lasting for a century almost.

Keywords: Cancer, Radiotherapy, Brachytherapy, Health, Cervix



1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Brakiterapi, tümörlerin kısa mesafeden tedavisine işaret eder. Eksternal radyoterapinin (teleterapi), tümörün radyasyon kaynağından uzak mesafede tedavi edildiği bir yöntem olmasından dolayı brakiterapinin geliştirilme ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Tarihsel olarak brakiterapi, derin yerleşimli tümörlerin tedavisinde eksternal radyoterapinin yetersizliği sonucu 20.yy'da, özellikle son 50 yıl içinde fizikçi ve hekimlerin işbirliğiyle yeni radyoizotopların, sonradan yükleme tekniklerinin, bireyselleşmiş anatomi temelli doz değerlendirmesinin ve niceliksel dozimetrelerin gelişimiyle ortaya çıkmıştır [1, 2 ve 3]. Teleterapinin pek çok olguda homojen doz dağılımı yaratması planlanmışken brakiterapi normal dokuda düşük doz karşılık tümörde yüksek doz oluşturmak için kaynak etrafında homojen olmayan bir doz dağılımı kullanır. Teleterapide, doku absorpsiyonu büyük oranda doz dağılımını sağlamaktayken, brakiterapide bundan 'ters kare kanunu' sorumludur. Bir nokta kaynağın yayınladığı foton akışı, kaynağa olan uzaklığın karesiyle ters orantılıdır [4]. Brakiterapide; vücut boşluklarına konan (intrakaviter), doku içerisine yerleştirilen (interstisyel), bronküs veya özofagus gibi organların boşluklarına dizilen veya tümör üzerindeki kalıp içinde sağlanan (süperfisyal brakiterapi) kaynaklar kullanılır. Brakiterapi işleminde radyasyon onkologları ile diagnostik radyologların işbirliği içinde çalışmaları şarttır [5].

2. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ (RESEARCH SIGNIFICANCE)

Tıpta temel ilke 'primum non nocere', yani 'önce zarar verme'dir [6]. Bilindiği gibi, radyoterapi sadece kanserli hücreleri yok etmemekte olup, aksine sağlıklı hücreler üzerinde de olumsuz etkilere sahiptir. İşte bu nedenlerden dolayı, eksternal radyoterapinin toptan ışınlama tedavisi yerine sadece tümöre radyasyon uygulanıp uygulanamayacağı araştırıldı ve brakiterapi bu şekilde doğdu. Brakiterapi, tümör kontrolünü sağladığı ve normal dokunun zararlanmasını azalttığı için sadece tümöral bölgeye doz verilmesine dayanan oldukça hassas bir işlemdir. Ayrıca brakiterapi, bazı kanser türlerinde eksternal radyoterapiyle kombine şekilde de kullanılmaktadır.

3. ANALİTİK ÇALIŞMA (ANALYTICAL STUDY)

İnternet üzerindeki PUBMED, Taylor & Francis, Science Direct veritabanlarının arama motoruna 'brakiterapi' yazılarak taratılan makale ve derlemeler arasında son 10 yıl içinde yayınlanmış olanlar tercih edildi.

4. BULGULAR VE TARTIŞMALAR (FINDINGS AND DISCUSSIONS)

Brakiterapi doza bağlı olarak düşük, orta, yüksek ve 'pulsed-dose rate' olarak uygulanmaktadır. Düşük doz brakiterapide (0,2Gy/saat-2Gy/saat) öldürücü doz altı hasarlanma oluşur. Bu genelde kötü huylu dokulara göre normal dokularda daha etkilidir. Brakiterapinin dozu arttıkça onarımın gerçekleşmesi için daha az zaman gerekir. Bu yüzden tedavinin parçalı olarak verilmesi, aralar süresince doku onarımını sağlamaktadır. Ek olarak, dokuya verilen toplam dozun azaltılması gerekmektedir. Düşük dozdan yüksek doz (12Gy/saat) total dozda genel bir azalma meydana gelir. Pulsed-dose rate brakiterapide ise, aynı toplam süre içinde düşük doz oranı, yerini çok bölümlü çok daha kısa bir süre içinde yüksek doz oranına terk etmiştir. Pulsed-dose rate brakiterapi, özellikle baş ve boyun kanserlerinde umut verici prognostik sonuçlar sağlamıştır. Lokal kontrol oranları yanak mukozası ve orofarinkste 4 yıl için %80'lerin üzerindedir [7].



Agresif organ tümörlerinde (ör. prostat) konvansiyonel tedavi olan eksternal ışın tedavisi ve radikal prostatektominin, maalesef iyi sonuçlar vermediği ortaya çıkmıştır. O yüzden prostatektomiye ek olarak neoadjuvan kemoterapi araştırma safhalarına girilmiştir. En son olarak interstisyel brakiterapinin kullanılmasının diğer yerel tedavi modaliteleri üzerinde tedavi avantajı sağlaması üzerine, yüksek riskli hastalarda düşük doz brakiterapinin de eşlik ettiği agresif lokorejiyonel tedavi modalitelerinin standart tedavi haline gelmesi üzerinde durulmaktadır [8 ve 9]. I^{125} ve Pd^{103} çekirdekleri ile kalıcı interstisyel brakiterapi lokalize prostat kanserinde sık uygulanan bir prosedür olup radikal prostatektominin yerine geçmiştir [10, 11, 12, 13 ve 14]. Prostat içi tümör odaklarını hedef alan manyetik rezonans görüntüleme spektroskopisi ve ultrason ile birlikte yeni olarak Cs^{131} izotopunun kullanıldığı transperineal kalıcı prostat çekirdek implantasyon brakiterapisi düşük evrelerde monoterapi olarak veya orta ve yüksek riskli hastalarda eksternal ışın tedavisi ile birlikte uygulanabilmektedir [15, 16, 17, 18 ve 19]. Karaciğerin primer ve sekonder malignitelerinde brakiterapi başarıyla kullanılmaktadır. Hepatik tümörün içine bilgisayarlı tomografi eşliğinde perkutan kateter yerleştirilerek brakiterapi uygulanır ve bu teknikle yüksek lokal kontrol oranları sağlanır [20]. İlerlemiş rektum tümörlerinde yüksek doz brakiterapi preoperatif dönemde destek olarak tümör hacmini azaltmak üzere kullanılır [21]. Klinik hedef hacme hedeflenen radyasyondan perirektal dokular korunmuş olur [22]. Bu tedavi, özellikle yoğun kemoradyoterapinin uygulanmadığı yaşlı hastalarda önerilmektedir. Son yıllarda lokalize ilerlemiş pankreas kanserli olgularda göreceli olarak daha az invazif bir yöntem olan kriyocerrahi uygulandıktan sonra, I^{125} çekirdeklerinin yerleştirilerek kriyocerrahi sonrası kalan rezidü kanser hücrelerinin yok olmasının sağlandığı bildirilmektedir [23].

Görüntü eşliğinde adaptif brakiterapinin (IGABT: image guided adaptive brakiterapi) uygulandığı özellikle serviks kanserlerinde iki boyutlu konvansiyonel radyografi yerini özellikle 3 boyutlu manyetik rezonansın kullanıldığı gelişmiş tekniklere bırakmıştır. Örneğin manyetik rezonans görüntüleme serviks karsinomu vakalarının %70-90'inde $\pm 0,5$ cm kesinlikte tümör boyutunu verebilmektedir [24]. Manyetik rezonans görüntüleme temelli brakiterapi uygulamalarının mükemmel oranda lokal kontrol sağlamakta olduğu (≥ 95) ve tedaviyle ilişkili morbiditeyi azalttığı tespit edilmiştir [25]. Transabdominal ultrasonografi de, uterus içine yerleştirilen tandem günlük olarak orta hatta kalıp kalmadığını kontrol etmeye yarar [11]. Son zamanlarda, pozitron emisyon tomografinin (PET) gelişmesiyle, tümöral metabolik aktivitenin ve patolojik lenf nodlarının hassas ve uzak hastalık tayini daha kolayca yapılabilmektedir [24].

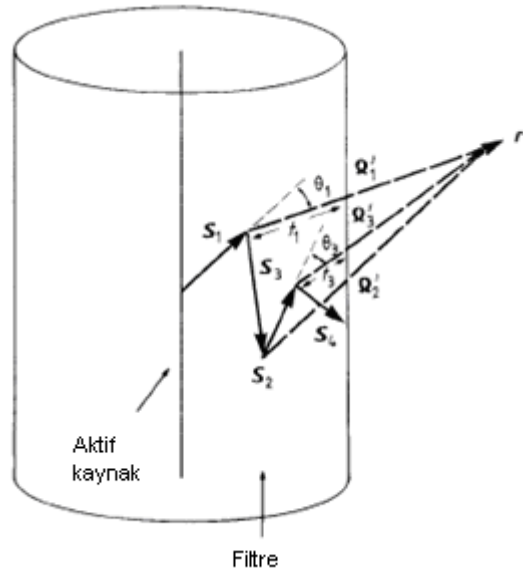
IABT'nin karmaşık 4 boyutlu zincirleme işlem sürecinde; hastalığın değerlendirilmesi, geçici tedavi planı (ön plan), aplikatör yerleştirme ve rekonstrüksiyonu, sınırlarının belirlenmesi, kesin tedavi planı ve doz uygulamasının kalite kontrolü için görüntümeden yararlanılmaktadır. Ayrıca tümörün regresyon, ödem, dilatasyon gibi nedenlerle organ üzerindeki değişimlerinin ve aplikatöre komşu topografinin izlemine olanak tanımaktadır [24 ve 26]. Yüksek hassasiyetteki manyetik rezonans gibi cihazların yardımıyla tümörün ışınlanması esnasında dikkat edilmesi gereken bazı kavramlar yenilenmek zorunda kalmıştır: gros tümör hacmi (GTV: gross tumour volume), klinik hedeflenen volüm (CTV: clinical target volume) ve risk altındaki komşu organlar (OAR: adjacent organs at risk) gibi. Aplikatörün yerleşiminde her 1-2 mm yaklaşımla azaltılan sistematik hata, rekonstrüksiyon belirsizliği nedeniyle risk altındaki komşu organlara yanlışlıkla verilen dozda %10 azalmaya neden olmaktadır.



IGABT ile brakiterapi aplikatörünün kesin yerleşiminin saptanması sadece kaynak pozisyonlarının geometrisine göre doz hesaplanması açısından çok önemlidir. Konvansiyonel eksternal ışın tedavisinde geometri hatalarından kaynaklanan rekonstrüksiyon belirsizlikleri, CTV'ye yönelik uygulanan doz platosunda artışa neden olmaktadır. Brakiterapide ise, görüntüleme keskinliği sayesinde komşu dokulara zarar verebilecek şekilde böyle bir doz artışı olmamakta ve gerekli doz CTV üzerine verilebilmektedir. Gerekli dozun hassasiyetle tayininde günümüzde bilgisayarların hesaplama hızının da artmasıyla, çeşitli programlarla brakiterapinin hedefine daha da ulaşması hedeflenmektedir.

Pulsed-dose rate (PDR) brakiterapi uygulanan 21 ileri evre servikal kanseri olan hastanın 16'sında aplikatör rekonstrüksiyonu için 3 boyutlu manyetik rezonans görüntüleme, 3 tanesinde ise 2 boyutlu planlar kullanılmıştır. Buna göre yüksek risk klinik hedef hacmin minimal hedef dozunda [D(100)] istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiş ($p < 0.007$) ve sigmoidin maruz kalmış olduğu iyonize edici radyasyon dozunda ise anlamlı bir azalma gözlenmiştir [26]. İleri evre serviks kanseri olgularında pulsed-dose rate (PDR) brakiterapinin 3 boyutlu manyetik rezonans görüntüleme ile optimizasyonu, doz-hacim histogramlarında anlamlı bir düzelmeye neden olmaktadır [27]. Aynı şekilde GEC-ESTRO jinekoloji çalışma grubunun önerdiği üzere, serviks kanserlerinde kesitsel görüntüleme (manyetik rezonans, bilgisayarlı tomografi) konvansiyonel görüntülemeye göre daha iyi gros tümör hacmi (GTV) tayinini ve klinik hedef kitlenin delineasyonunu (CTV) sağlamaktadır. Bu hacimlerde tanı koyma anından başlayarak brakiterapi tedavisi süresince belirgin derecede değişiklikler gözlenmektedir. Ancak brakiterapi esnasındaki CTV, rekürrens olasılığını belirlemeye yarar ve hastalığın prognozunda önemli yer tutar (yüksek risk CTV, orta risk CTV şeklinde) [28].

Radyasyon dozunun hesaplama metodlarından birisi olan Monte Carlo metodu, iyonize edici radyasyonun madde ile etkileşimini matematiksel olarak hesaplamaktadır. Bunun gelişmesindeki en büyük neden; absorbe edilen dozun belirlenme kesinliğine, mutlak (radyasyon kaynaklarının kalibrasyonu) ve göreceli (hastanın tedavisinin planlanması) hesaplamalara ve başka hiçbir alanla karşılaştırılmayacak ölçüde, sonuçların sadece %1-5 belirsizlik oranıyla hesaplanmasına duyulan gereksinimdir. Komplike geometri, arabirim ve çoklu homojensizlikler hesaplamadaki kesinliği azaltmaktadır.



Şekil 1. Filtreden geçirilmiş çizgisel kaynaktan herhangi bir geometrik nokta için uygulanacak olan Monte Carlo doz tahminlerinin yapılmasında kullanılan geometrik illüstrasyon (Williamson, JF, 2006, Brachytherapy technology and physics practice since 1950: a half-century of progress. Phys. Med. Biol., Sayı:56, ss:R303-R325'dan alınmıştır) [29]

(Figure 1. Geometrical illustration used in Monte Carlo dosing calculations for a geometrical point to which a filtrated active linear source applied (Adapted from Williamson, JF, 2006, Brachytherapy technology and physics practice since 1950: a half-century of progress. Phys. Med. Biol., 56, R303-R325) [29])

Organ modeli (fantom) çalışmalarında doz dağılımı, tayfı, frenleme ışını (bremsstrahlung) ve doz konversiyon faktörleri gibi radyoterapinin ilk başlangıç olarak sayılabilecek döneminde hesaplamalar, geometrik basitlik ve az oranda bilgi işlem gerektirdiği için daha basitti. Ancak günümüzde Monte Carlo kodlarındaki fizik bilgisinin ilerlemesi, dozimetre işlemlerinde yeni verilere duyulan gereksinim, bu sistemin önemini daha da arttırmıştır. Hesaplamanın uzun sürmesi ve çok boyutlu olması eleştiri almış olsa da, en sofistike analitik teknikten daha iyi doz dağılımı sağlamıştır. Hesaplama süresinin ise, yeni bilgisayar kod ve parametrelerinin kullanılmasıyla azaltılmaya çalışılmaktadır [31].

Teknolojinin aldığı yol ile daha ileri tekniklerle brakiterapinin uygulanacağı zamanlar yakındır. Yakın zamanda yapılan akciğer dokusuna benzeyen agar küpün kullanıldığı fantom brakiterapi çalışmalarında, çekirdek yerleştirme enjektörünün alacağı yolu hesaplayan elektromagnetik navigasyon sistemiyle donatılmış, birisi çekirdek enjektörü diğeri ultrason olmak üzere 2 robot kollu brakiterapi sistemi olan MIRA IV sistemi, gerek açık torakotomiyle manüel, video asiste torasik cerrahi (VATS) ve daha düşük teknolojili MIRA II ve MIRA III'e göre işlem süresi, deneme sayısı, hedefte keskinlik açısından anlamlı derecede farklılık göstermiştir [31]. Teknoloji ilerledikçe işlem süresi ve hedefe yönelmede doğruluk daha da artacaktır.



5. SONUÇ (CONCLUSION)

Kanser tedavisinde radyoterapinin son basamağı brakiterapi seçeneğidir. Tümör spesifik radyoterapi, kanser hücreleri bulunmayan sağlıklı dokuların da radyoterapi görerek hasarlanmasını önlemektedir. Uzun bir geçmişi olmasına karşın brakiterapi gün geçtikçe gelişmektedir. Ancak brakiterapinin tedavi etmedeki gücü ve hastalığın prognozuna olan etkisi iyi bilinmektedir.

KAYNAKLAR (REFERENCES)

1. Mayles, P., Nahum, A.E., Rosenwald, J.C., (2007). Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice, Boca Raton, FL, Taylor & Francis Group, CRC Press.
2. Thomadsen, B.R., Williamson, J.F., Rivard, M.J., Meigooni, A.S., (2008). Anniversary paper: past and current issues, and trends in brachytherapy physics, Med Phys., Cilt:35, Sayı:10, ss:4708-23.
3. Williamson, J.F., (2006). Brachytherapy technology and physics practice since 1950: a half-century of progress, Phys Med Biol. Cilt:51, Sayı:13,ss:R303-25.
4. Dalsuna, S., (2007). Prostat kanseri tedavisinde konvansiyonel ve konformal radyoterapi tekniklerinin karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. <http://acikarsiv.ankara.edu.tr/fulltext/3280.pdf> (08.02.2009 tarihinde ulaşılmıştır)
5. Erickson, B., (2005). Image-based brachytherapy: a forum for collaboration between radiation oncologists and diagnostic radiologists, J Am Coll Radiol. Cilt:2, Sayı:9, ss:753-8.
6. Harrison, C., (2007), Primum non nocere is only the beginning, Paediatr Child Health. Cilt:12, Sayı: 5, ss:379-80.
7. Lapeyre, M., Bellière, A., Hoffstetter, S., Peiffert, D., (2008). Brachytherapy for head and neck cancers (nasopharynx excluded), Cancer Radiother., Cilt:12, Sayı:6-7, ss:515-21.
8. Bittner, N., Merrick, G.S., Wallner, K.E., Butler, W.M., (2008). Interstitial brachytherapy should be standard of care for treatment of high-risk prostate cancer, Cilt:22, Sayı:9, ss:995-1004.
9. Voulgaris, S., Nobes, J.P., Laing, R.W., Langley, S.E., (2008). State-of-the-art: prostate LDR brachytherapy. Prostate Cancer Prostatic Dis. Cilt:11, Sayı: 3, ss:237-40. Epub 2008 Mar 25.
10. Pisansky, T.M., Gold, D.G., Furutani, K.M., Macdonald, O.K., McLaren, R.H., Mynderse, L.A., Wilson, T.M., Hebl, J.R., Choo, R., (2008). High-dose-rate brachytherapy in the curative treatment of patients with localized prostate cancer, Mayo Clin Proc. Cilt:83, Sayı:12,ss:1364-72.
11. Gardner, K.E., (2008). Brachytherapy for prostate cancer, J Ark Med Soc. Cilt:105, Sayı:3, ss:69.
12. Saito, S., Nagata, H., Kosugi, M., Toya, K., Yoroza, A., (2007). Brachytherapy with permanent seed implantation, Int J Clin Oncol., Cilt:12, Sayı:6, ss:395-407.
13. Ishiyama H, Satoh T, Kitano M, Tsumura H, Kotani S, Okusa H, Uemae M, Baba S, Hayakawa K., (2008). Four-year experience of interstitial permanent brachytherapy for Japanese men with localized prostate cancer, Jpn J Clin Oncol., Cilt:38, Sayı:7, ss:469-73.
14. Machtens S, Baumann R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH, Jonas U., (2006). Long-term results of interstitial brachytherapy LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. World J Urol., Cilt:24, Sayı:3,ss:289-95.



15. Sahgal, A., Roach, M., (2007). Permanent prostate seed brachytherapy: a current perspective on the evolution of the technique and its application, *Nat Clin Pract Urol.*, Cilt:4, Sayı:12, ss:658-70.
16. Peiffert, D., (2007). Brachytherapy for localised prostate cancer, *Cancer Radiother.*, Cilt:11, Sayı:6-7, ss:373-8.
17. Cesaretti, J.A., Stone, N.N., Skouteris, V.M., Park, J.L., Stock, R.G., (2007). Brachytherapy for the treatment of prostate cancer, *Cancer J.* 13(5):302-12.
18. Abascal Junquera, J.M., Hevia Suarez, M., Abascal García, J.M., Abascal García, R., Gonzalez Suárez, H., Alonso, A., Juan Rijo, G., Prada, P.J., (2007). Brachytherapy in localized prostate cancer, *Actas Urol Esp.*, Cilt: 31, Sayı:6, ss:617-26.
19. Heysek, R.V., (2007). Modern brachytherapy for treatment of prostate cancer. *Cancer Control.*, Cilt:14, Sayı: 3, ss:238-43.
20. Denecke, T., Lopez Hänninen, E., (2008). Brachytherapy of liver metastases, *Recent Results Cancer Res.*, Cilt:177, ss:95-104.
21. Albert, M., Song, J.S., Schultz, D., Cormack, R.A., Tempany, C.M., Haker, S., Devlin, P.M., Beard, C., Hurwitz, M.D., Suh, W.W., Jolesz, F., D'Amico, A.V., (2008). Defining the rectal dose constraint for permanent radioactive seed implantation of the prostate, *Urol Oncol.*, Cilt:26, Sayı:2, ss:147-52.
22. Sun Myint, A., Lee, C.D., Snee, A.J., Perkins, K., Jelley, F.E., Wong, H., (2007). High dose rate brachytherapy as a boost after preoperative chemoradiotherapy for more advanced rectal tumours: the Clatterbridge experience, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*., Cilt:19, Sayı:9, ss:711-9. Epub 2007 Sep 19.
23. Xu, K.C., Niu, L.Z., Hu, Y.Z., He, W.B., He, Y.S., Li, Y.F., Zuo, J.S., (2008). A pilot study on combination of cryosurgery and (125)iodine seed implantation for treatment of locally advanced pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* Cilt:14, Sayı:10, ss:1603-11.
24. Pötter, R., Fidarova, E., Kirisits, C., Dimopoulos, J., (2008). Image-guided adaptive brachytherapy for cervix carcinoma, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*., Cilt:20, Sayı:6, ss:426-32.
25. Pötter, R., Dimopoulos, J., Georg, P., Lang, S., Waldhäusl, C., Wachter-Gerstner, N., Weitmann, H., Reinthaller, A., Knocke, T.H., Wachter, S., Kirisits, C., (2007). Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer, *Radiother Oncol.*, Cilt:83, Sayı:2, ss:148-55.
26. Potter, R., Kirisits, C., Fidarova, E.F., Dimopoulos, J.C., Berger, D., Tanderup, K., Lindegaard, J.C., Present status and future of high-precision image guided adaptive brachytherapy for cervix carcinoma, *Acta Oncol.* Cilt:47, Sayı:7, ss:1325.
27. Lindegaard, J.C., Tanderup, K., Nielsen, S.K., Haack, S., Gelineck, J., (2008), MRI-guided 3D optimization significantly improves DVH parameters of pulsed-dose-rate brachytherapy in locally advanced cervical cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, Cilt:71, Sayı:3, ss:756-64. Epub 2008 Jan 11.
28. Haie-Meder, C., Pötter, R., Van Limbergen, E., Briot, E., De Brabandere, M., Dimopoulos, J., Dumas, I., Hellebust, T.P., Kirisits, C., Lang, S., Muschitz, S., Nevinson, J., Nulens, A., Petrow, P., Wachter-Gerstner, N., Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group, (2005). Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with



- emphasis on MRI assessment of GTV and CTV, *Radiother Oncol.*
Cilt:74, Sayı:3, ss:235-45.
29. van Dyk, S., Bernshaw, D., (2008). Ultrasound-based conformal planning for gynaecological brachytherapy, *J Med Imaging Radiat Oncol.* *Cilt:52, Sayı:1, ss:77-84.*
 30. Andreo, P., (1998). Monte Carlo applications in radiotherapy, *Radiation Physics and Chemistry,* *Cilt:53, ss:345-352.*
 31. Lin, A.W., Trejos, A.L., Mohan, S., Bassan, H., Kashigar, A., Patel, R.V. and Malthaner, R.A., (2008). Electromagnetic navigation improves minimally invasive robot-assisted lung brachytherapy, *Computer Aided Surgery,* *Cilt:13, Sayı:2, ss:114 - 123.*