

Braquiterapia

Braquiterapia Oftalmológica e Intravascular

Dalila Mendonça

1. Braquiterapia Ocular

Tumores Oculares

Tumores oculares, predominantemente melanomas oculares e retinoblastomas, são tumores do olho que surgem na camada uveal^a. Tumores maiores são tratados com enucleação cirúrgica do olho, mas tumores menores geralmente são primeiramente irradiados afim de se preservar o olho e o máximo possível de visão funcional. Devido ao pequeno tamanho dos tumores oculares e a sua proximidade, praticamente imediata, com estruturas críticas do aparato óptico, os tratamentos devem atingir alta conformidade de dose e gradientes de dose acentuados, tipicamente associados à radiocirurgia estereotáxica (SRS) ou à braquiterapia. Em 2003, a American Brachytherapy Society (ABS) publicou recomendações clínicas para o tratamento de melanomas uveais.

Em oftalmologia, a ultrassonografia fotográfica digital é normalmente usada para identificar a posição dos tumores oculares e medir sua dimensão. Isso pode ser complementado por um estudo de ressonância magnética (MRI) ou por tomografia computadorizada (TC).

Braquiterapia Oftalmológica

A braquiterapia oftalmológica é utilizada para o tratamento de Melanomas Oculares ou melanomas coroidais e em retinoblastomas (mais comum em pacientes neonatais e bebês). Os primeiros tratamentos de braquiterapia oftalmológica eram realizados com Cobalto-60 e subsequentemente foram testadas outras fontes como o Irídio-192, Rutênio-106, Iodo-125, Paládio-103, Estrôncio-90 e Césio-131. Antes de 2002 os guidelines eram focados no Iodo-125 mas conforme outras fontes foram sendo utilizadas, novos protocolos foram estabelecidos pela American Brachytherapy Society.

A braquiterapia na forma de placas oculares tem sido usada com sucesso por muitas décadas no tratamento de melanomas oculares, com base no grande estudo randomizado COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study), que examinou a enucleação versus a irradiação. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) é um ensaio clínico multi disciplinar que desenvolveu estudos randomizados e padronizou as placas de braquiterapia para o tratamento de melanomas oculares.

Uma alternativa de tratamento é a radioterapia com feixes de prótons. Os feixes de prótons com energia de até 80 MeV são ideais para irradiação de melanomas oculares devido às suas características de deposição de dose e aos aspectos muito menos invasivos do procedimento comparado à braquiterapia oftalmológica. Os ensaios clínicos indicam que os feixes de prótons são mais úteis para tumores grandes e/ou localizados mais posteriormente, mas o uso de feixes de prótons tem sido historicamente muito limitado devido à pouquíssima disponibilidade de feixes clínicos de prótons. Com a recente proliferação de instalações clínicas de prótons, um número crescente de pacientes provavelmente será tratado usando essa modalidade. Da mesma forma, a acessibilidade mais ampla a máquinas de tratamento SRS dedicadas levou ao desenvolvimento de tratamentos

^aA camada uveal, também conhecida como trato uveal, é uma das estruturas do olho humano e está localizada entre a esclera (a parte branca do olho) e a retina (a camada sensível à luz). É composta por três partes principais: a íris, o corpo ciliar e a coroide.

SRS de fração única utilizando o Gamma Knife ou CyberKnife. A imobilização do tumor para tratamentos com prótons ou SRS pode ser obtida por meio de dois métodos:

1. Exigir que o paciente olhe para um ponto fixo definido na sala de tratamento. Isso requer a cooperação do paciente; o posicionamento do olho pode ser verificado usando um sistema de raios-x para identificar marcadores fiduciais costurados na órbita.
2. Paralisar a musculatura ocular injetando anestesia local. A medicação age como um bolus e muda ligeiramente a posição do olho; a imagem de simulação, o planejamento do tratamento e a administração do tratamento devem ser realizados antes que o agente anestésico seja reabsorvido no corpo, geralmente dentro de 2 a 3 horas.

Critério de Exclusão para Braquiterapia Com Placas Oftálmicas

Tumores com extensão extraoculares grosseiras (T4e ou maior de 5cm), diâmetros basais que excedem os limites de braquiterapia estabelecidos pelo tamanho das placas oftalmológicas e olho doloroso cego e sem percepção de luz.

Possíveis reações

- Efeitos tardios - predominantes: Retinopatia radio-induzida, catarata, necrose escleral, Vazamento vascular periférico da retina com exsudação e hemorragia.
- Tumores próximos a fóvea ocular e ao nervo ótico podem causar morbidades como a cegueira. Quanto maior a distância entre a placa e a mácula ou o nervo ótico melhor o resultado visual.
- É possível evitar a incidência de retinopatia por radiação e neuropatia ótica aplicando injeções intravítreas de triancinolona e agentes anti-fator de crescimento endotelial vascular

Tratamento

O documento feito em colaboração com a ABS - AAPM TG-129 abrange a dosimetria de placas oculares COMS de ^{125}I e ^{103}Pd utilizadas nos tratamentos de braquiterapia de tumores intraoculares. As prescrições típicas entregam 85 Gy em um ponto a 5 mm de profundidade. O diâmetro da placa ocular a ser utilizada é determinado pelo diâmetro máximo do tumor. As placas oculares consistem em um molde de metal redondo ou oval (de 8 mm a 20 mm de diâmetro) com suporte de liga de ouro para fornecer proteção ao tecido normal. As placas oculares têm inserções Silastic (silicone) padrão ou personalizáveis para as sementes radioativas. As sementes são coladas no lugar em slots especificamente projetados, depois cobertas com o suporte de ouro e esterilizadas antes de serem costuradas na parte de trás da órbita durante o tratamento. Em tumores próximos ou adjacentes ao nervo óptico, é usada uma placa entalhada (o entalhe se encaixa ao redor do nervo óptico). A placa ocular é costurada na sala de cirurgia e deixada normalmente por 3 a 7 dias enquanto o paciente está internado e, em seguida, é removida cirurgicamente. Ambos ^{125}I e ^{103}Pd (e mais raramente ^{131}Cs) são usados como fonte de baixa taxa de dose.

A localização das sementes, a intensidade das sementes e a duração do tratamento são determinados durante o processo de planejamento do tratamento. A profundidade do tumor é um parâmetro importante. O protocolo COMS especifica uma profundidade de 5 mm, mas para alguns tumores maiores isso deve ser modificado. Embora o protocolo COMS especifique uma margem basal de 3 mm, cálculos recentes indicam que é necessária uma margem de 5 mm para obter cobertura tumoral suficiente. Devido à baixa energia dos fótons emitidos pelas fontes, os cálculos de dose são altamente sensíveis ao modelo da semente, ao desenho da placa e a heterogeneidades no meio. Os cálculos da dose usando o algoritmo AAPM TG-43 para fontes pontuais e fontes lineares em meios homogêneos concordam dentro de alguns pontos percentuais com a dose no eixo central. No entanto, quando a heterogeneidade é contabilizada nos cálculos de dose por meio de modelagem

de Monte Carlo ou técnicas de rastreamento de raios, grandes diferenças de 37% ou mais foram observadas entre os métodos. Previamente aos rápidos desenvolvimentos de métodos aprimorados para cálculo de dose em braquiterapia, o AAPM TG-129, “**Dosimetry of ^{125}I and ^{103}Pd COMS Eye Plaques for Intraocular Tumors**”, recomenda:

Antecipando ao TPS de braquiterapia que permite cálculos de dose heterogênea, por exemplo, correção semi-analítica do comprimento do caminho, MC, cone colapsado, ordenadas discretas ou outras abordagens, a AAPM e a ABS recomendam a realização de um cálculo ou estimativa de dose paralelo para incluir os efeitos de heterogeneidades do material da placa quando esses TPS de braquiterapia estiverem disponíveis. No mínimo, deve-se obter a dose corrigida pela heterogeneidade para o ponto de prescrição, mas preferencialmente uma distribuição de dose 2D.

Para o comissionamento de um programa de braquiterapia baseados em placas oftalmológicas utilizando um sistema de planejamento de tratamento 3D, os guidelines existentes para os sistemas guiados por imagem utilizados no planejamento de tratamento baseados em ultrassom, TC ou RM devem ser seguidos. A calibração e o ensaio de sementes de braquiterapia de baixa taxa de dose são descritos no report da AAPM “**Low Energy Brachytherapy Source Calibration Working Group**”.

Planejamento de Tratamento

- É necessário informações do oftalmologista quanto à lateralidade, estágio, tamanho do tumor (diâmetro e altura) que devem ser confirmados através de uma ultrassom e um diagrama de fundo detalhado contendo a localização do tumor, medidas tumorais assim como a distância do tumor até a fóvea, nervo ótico, glândula lacrimal, cristalino e o olho oposto.
- os dados do diagrama de fundo são transferidos para o TPS e é inserido os dados dosimétricos da fonte de radiação escolhida para o procedimento e então a dose no tumor e a dose nos OAR são calculadas com base na COMS e no TG-129.
- Os diâmetros do tumor devem ser menores que o PTV ou o diâmetro da placa para evitar perca geográfica.
- O ponto de prescrição deve ser no ápice do tumor, que é o ponto de espessura máxima.
- A isodose de prescrição deve cobrir todo o tumor para maximizar o controle local.
- A prescrição de dose para o Retinoblastoma é de 40Gy a 45Gy entre 1 - 5 dias.
- A dose total no ápice tumoral pode variar, dependendo do radionuclídeo escolhido, entre 70 Gy a 100 Gy nos casos de melanoma.
- A prescrição de Dose comum para o Melanoma Coróide é de 85 Gy em um mínimo de 5 mm de profundidade utilizando uma placa oftalmológica com 0.2 cm de margem em torno do diâmetro basal do tumor, que deve ser entregue entre 3 a 7 dias consecutivos.
- Existe um gradiente de dose e portanto a dose máxima pode variar com a profundidade de tratamento e dependendo do Radionuclídeo utilizado.
- Esta prescrição em um meio homogêneo entrega 75Gy a 5mm de profundidade para o ^{125}I e 69 Gy a 5 mm de profundidade para o ^{103}Pd .
- Para o I-125: A prescrição de 85Gy a 10 mm terá Dmax (inner-scleral) de 644 Gy, a 3 mm Dmax = 166 Gy e a 5mm Dmax é 260 Gy.
- Emissores Beta (Ru-106 e Rh 106): 5mm dmax = 800 Gy, são indicados para tratar lesões com espessura do ápice menor que 5 - 6 mm
- As placas de 106-Ru são finas, em torno de 1 mm

- ^{103}Pd com energia de 21 Kev, ^{125}I com energia de 28Kev e ^{131}Cs com energia de 30 Kev: aumenta progressivamente o gradiente de dose do menor para o maior; Aumenta a dose na esclera e diminui nas estruturas oculares normais.
- Métodos de cálculos heterogêneos acarretam em uma diferença de dose superior a 10% comparado aos cálculos em meios homogêneos;
- A taxa de dose não deve ser menor que o padrão COMS equivalente de 0.60Gy/h para o ^{125}I .
- A atividade típica de ^{125}I utilizada por semente varia entre 0.5 - 5 mCi para alcançar taxas de dose ente 0.5 - 1.25Gy/h
- A localização do tumor pode ser feita utilizando fundoscopia, fotografia de fundo e ultrassom. CT e RM podem ser utilizadas para a localização da lesão. Pós implante, a verificação da posição das placas é feita com ultrassom.
- Além das fontes já citadas, podem ser utilizadas ^{90}Sr e ^{90}Y (emissores beta) e o ^{60}Co .

Cirurgia

Recomenda-se uma equipe multidisciplinar de oncologista oftalmológico, radio-oncologista e físico médico. O tumor é localizado pelo cirurgião e é medido para identificar qual diâmetro de placa será utilizado, que deve considerar o diâmetro do tumor e a margem de planejamento. Na sequência a placa ocular é afixada na esclera (tecido fibroso que reveste o olho) através de suturas e caso algum músculo ocular esteja impedindo a inserção da placa ele é realocado. O tempo de inserção é registrado no report e um tapa olho de chumbo é colocado sobre o olho afetado. Em seguida a placa permanece no local durante todo o tempo pré-planejado para fornecer a dose apropriada na profundidade e em seguida a placa é removida sob anestesia local e qualquer músculo ocular que tenha sido realocado para conseguir inserir a placa é colocado em seu lugar novamente.

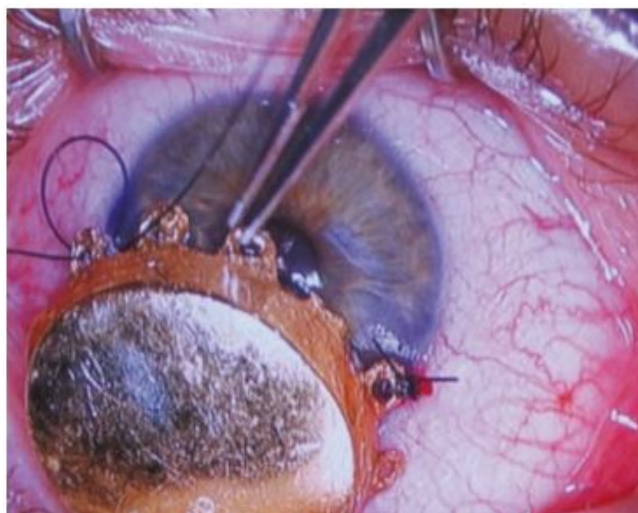


Figura 1: Fotografia externa da placa COMS feita de uma liga de ouro, costurada na esclera após a localização.

2. Microesferas

A braquiterapia com microesferas utilizando a emissão de partículas beta do ^{90}Y (ítrio) é utilizada no tratamento de malignidades hepáticas. O ^{90}Y é embalado em pequenas microesferas de vidro com 20 μm a 60 μm de diâmetro, que são injetadas na artéria hepática. A maioria dos tratamentos ocorre em departamentos de

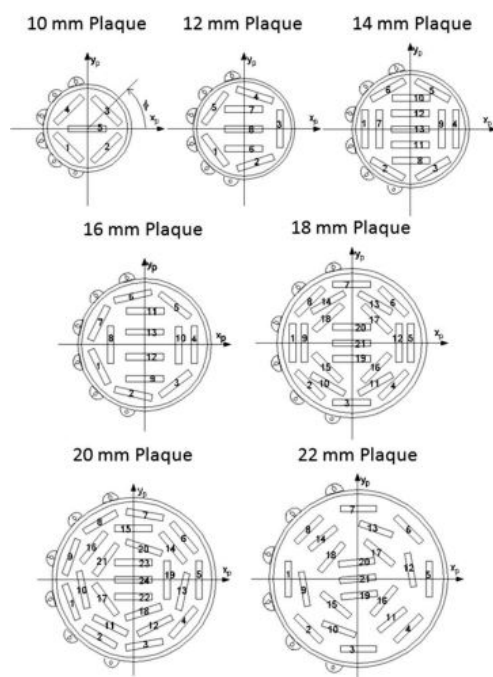


Figura 2: Diagrama das sementes distribuídas em placas COMS. Consistem em um suporte feito de uma liga de ouro com um portador de sementes feitos de Silastic(borracha de silicone) acoplados no suporte.

radiologia intervencionista com o apoio do físico especialista em medicina nuclear. Em clínicas menores, o fisioterapeuta pode precisar realizar esse procedimento; Como em todos os procedimentos especiais, recomenda-se a supervisão de um físico experiente e/ou obter treinamento do fornecedor dedicado à aplicação de microesferas. Como material de subproduto radioativo, o uso de microesferas de braquiterapia ^{90}Y é regulamentado em 10 CFR 35 para estados de acordo nos Estados Unidos. A Nuclear Regulatory Commission (NRC) também fornece material de orientação adicional em seu site <http://www.nrc.gov/materials/miau/med-use-toolkit>

A braquiterapia com microesferas utiliza o duplo suprimento sanguíneo do fígado através da artéria hepática e da veia porta-hepática. Os tumores hepáticos metastáticos e os carcinomas hepatocelulares maiores que 3 mm de diâmetro recebem 80% a 90% de seu suprimento sanguíneo através da artéria hepática, enquanto a veia porta-hepática fornece $\approx 80\%$ para o tecido hepático normal. Portanto, as fontes emissoras de radiação administradas através da artéria hepática visarão principalmente as malignidades hepáticas, com doses relativamente pequenas sendo depositadas no tecido hepático normal. A fonte ^{90}Y é embalada em microesferas de vidro ou resina biocompatível de 20 μm a 60 μm de diâmetro em uma solução de água esterilizada. A administração das microesferas causa tanto uma embolização do suprimento sanguíneo do tumor quanto uma entrega de dose de radiação localizada, combinando danos isquêmicos e os danos devido à radiação no tumor.

O AAPM TG-144 com respeito a dosimetria, imagem e controle de qualidade de braquiterapia com microesferas de ^{90}Y no tratamento de malignidades hepáticas fornece uma boa introdução sobre a justificativa, sobre as fontes comercialmente disponíveis, sobre os protocolos de imagem e os aspectos regulatórios. O guideline ACR-ASTRO-SIR com respeito a radioembolização com através de braquiterapia de microesferas (RMBD) para o tratamento de malignidades hepáticas abrange as qualificações da equipe, diretrizes de procedimento relacionadas à atividade das fontes e sua administração, bem como questões de segurança pessoal. Além disso, o Consórcio Oncológico de Braquiterapia por Radioembolização publicou um report contendo recomendações que resumem o estado da arte atual do conhecimento sobre a segurança e a eficácia da braquiterapia com microesferas.

Um grande desafio em todas os tratamentos hepáticos, incluindo a braquiterapia com microesferas, é com respeito a imagem do fígado. A complexidade do órgão e sua alta vascularização requerem protocolos de imagem bem desenvolvidos para garantir o diagnóstico preciso da carga tumoral. Na maioria dos casos, uma TC trifásica (isto é, uma TC sem contraste seguida por uma TC com contraste em dois intervalos de tempo

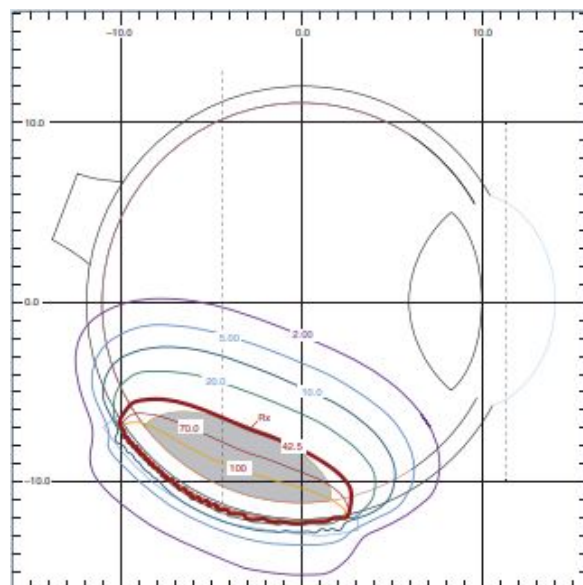


Figura 3: Distribuição de Isodose para uma Placa de Rutênio de 15.3mm modelo CCA, onde o alvo é a sombra cinza. Devido ao acentuado falloff de dose a profundidade de tratamento dessas placas são limitadas entre 5-6 mm a partir da superfície da placa.

definidos) é frequentemente complementada com uma tomografia por emissão de pósitrons (PET)/TC e, se disponível, um estudo de RM. Quando combinados, esses estudos fornecerão o volume do tumor necessário para o planejamento do tratamento. Uma angiografia pré-tratamento é necessária, além da imagem de simulação, para determinar o fluxo sanguíneo hepático e o trajeto do cateter para o procedimento. Ao mesmo tempo deste angiograma de pré-tratamento, uma embolização dos vasos extra-hepáticos é realizada para evitar depósitos de microesferas fora do fígado. Essa embolização é seguida por uma administração de ^{99m}Tc -MAA (albumina agregada), que pode ser visualizado usando uma gama câmera para prever a administração da dose das microesferas. A albumina agregada destina-se a substituir a biodistribuição da microesfera e os resultados de imagem de ^{99m}Tc -MAA determinam a quantidade de dose que foi desviada para os pulmões.

A dosimetria da braquiterapia com microesferas é baseada na suposição de captação uniforme no fígado e no tecido tumoral, subtraído a dose que foi desviada para os pulmões, conforme determinado pela imagem de SPECT pré-tratamento. O padrão para a dosimetria de braquiterapia com microesferas foi desenvolvido pelo Comitê de Dose de Radiação Interna Médica (MIRD) da Sociedade de Medicina Nuclear. Esses modelos de cálculo de dose mais simples foram recentemente complementados pela disponibilidade da modelagem de dose 3D baseada em imagens utilizando dosimetria de convolução de kernel, com o kernel de dose determinado por simulação de Monte Carlo (MC). A imagem planar ou SPECT durante o procedimento pode fornecer confirmação da localização da administração da dose.

Atualmente, não há um padrão rastreável pelo Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia (NIST) para braquiterapia com microesferas de ^{90}Y . O ensaio da atividade das fontes de ^{90}Y , portanto, seguirá o respectivo protocolo do fornecedor e usará uma amostra da atividade de referência fornecida pelo fornecedor. As leituras da atividade em dosímetros utilizados na medicina nuclear são muito sensíveis à localização geométrica da fonte dentro do detector e à distribuição das microesferas dentro de seus respectivos portadores de fonte ativa. Portanto, é necessário seguir de perto as recomendações do fornecedor sobre as medidas de dose e estabelecer um protocolo de medida de atividade consistente dentro da instituição. Após a conclusão do procedimento, uma segunda medida nas microesferas restantes é realizada para confirmar a quantidade de dose de radiação entregue. O AAPM TG-144 fornece a incerteza geral atual na dose administrada para braquiterapia de microesferas ^{90}Y como 20%.

A braquiterapia com microesferas foi desenvolvida porque a tolerância a baixas doses do parênquima hepático não permitia a administração de dose tumoricida com o esquema de fracionamento padrão de 1.8 Gy na teleterapia. Nos últimos anos, estudos clínicos sobre radioterapia estereotáxica do fígado (SBRT) demons-

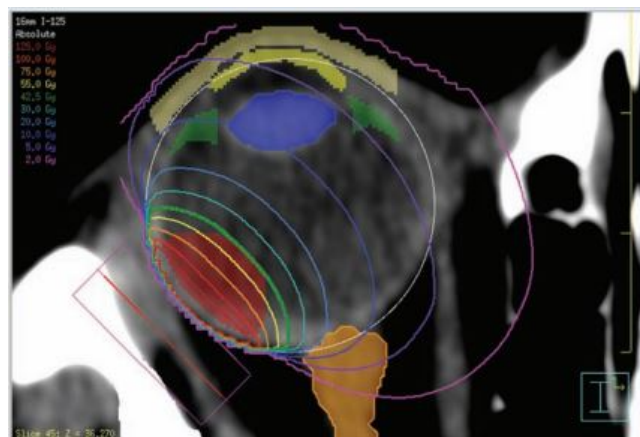


Figura 4: Corte axial de TC mostrando a distribuição de isodose para uma placa de Iodo-125 COMS de 16 mm para entregar 42.5Gy no alvo (em vermelho). O perfil de dose baseado em Monte-Carlo, que considera os efeitos da capa de ouro e a atenuação nos portadores de silicone, foi atribuído à fonte, representada pelo retângulo.

traram bom controle local com toxicidade aceitavelmente baixa em alguns selecionados pacientes. Dada a incerteza residual da entrega da dose com microesferas e a exposição à radiação da equipe durante o transporte e manuseio e devido ao procedimento invasivo pode ser que a braquiterapia com microesferas não seja sustentável a longo prazo.

3. Braquiterapia Intravascular

A braquiterapia intravascular (IVBT) é utilizada para a prevenção da reestenose após angioplastia de uma obstrução arterial coronária ou periférica. O desenvolvimento de stents farmacológicos reduziu consideravelmente o número de procedimentos IVBT. No entanto, reports recentes com respeito à reestenose intra-stent dos stents farmacológicos indicam que a IVBT pode ser recorrida como uma terapia de resgate.

Nos Estados Unidos, o IVBT é aprovado pela *Food and Drug Administration (FDA)* apenas para o tratamento de reestenose intra-stent, que é o estreitamento recorrente de uma artéria após a colocação de um stent. No entanto, não é aprovada para novos tratamentos, que são aqueles realizados pela primeira vez, sem uma ocorrência prévia de reestenose. As prescrições de dose variam de 15 Gy a 30 Gy entregues a 1.5 mm ou 2.0 mm de profundidade em uma fração. O AAPM TG-60, “**Intravascular Brachytherapy Physics**”, fornece a base médica para os tratamentos de IVBT, bem como uma visão geral dos sistemas e dos procedimentos de IVBT disponíveis comercialmente. O AAPM TG-149, “**Dose Calculation Formalisms and Consensus Dosimetry Parameters for Intravascular Brachytherapy Dosimetry**”, fornece um resumo atualizado sobre o procedimento, sobre os três isótopos disponíveis comercialmente no momento da publicação (^{192}Ir , $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ e ^{32}P) e sobre os métodos de cálculo de dose.

O sistema atualmente no mercado (Beta-Cath, Novoste Inc.) é um sistema $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ que consiste em um fio de sementes que é colocado remotamente usando controles manuais de um sistema hidráulico de entrega. O ^{90}Sr decai para o ^{90}Y com a emissão de uma partícula beta de 0.54 MeV (meia-vida de 28.5 anos) e depois para ^{90}Zr (zircônio-90 emitindo partícula beta de 2.25 MeV e meia-vida de 64 horas). Essas partículas beta têm um alcance de ≈ 3 mm no tecido. O fio com as fontes é introduzido no cateter por meio de um dispositivo de transferência hidráulica portátil. Outros sistemas incluíram o sistema Guidant e a fonte de ^{192}Ir para tratamentos IVBT, que consiste em uma fita que precisa ser manualmente deslocada através do cateter até o local de destino pelo radio-oncologista. Dos dois emissores beta, o sistema ^{32}P é tecnicamente projetado para ser muito semelhante às unidades de braquiterapia de alta taxa de dose (HDR).

A dosimetria da técnica de IVBT é mais desafiadora do que para as aplicações tradicionais de braquiterapia porque o alvo do tratamento está muito próximo da fonte. As aproximações de fontes pontuais não podem ser usadas para simplificar o cálculo. Vários códigos de Monte Carlo foram usados para estudar as fontes utilizadas em IVBT; no entanto, modelar a dose na escala milimétrica e submilimétrica é uma tarefa desafiadora. Além

do Monte Carlo, medidas experimentais também são utilizadas para determinar as distribuições de dose das fontes de IVBT. A maioria dessas medidas é feita com filme crômico GaF, que fornece uma alta resolução espacial e uma equivalência próxima à água para as energias da fonte de IVBT. Outros detectores utilizados são os cintiladores de pequeno volume e os TLDs ultrafinos.

Para dados dosimétricos de uma única semente, o AAPM TG-149 se desvia das recomendações do AAPM TG-43 ao selecionar um conjunto de cálculos de MC como os valores de consenso. A seleção foi baseada na completude e resolução das funções radial e de anisotropia, bem como na comparação com dados experimentais. Para fontes lineares, o formalismo esférico da AAPM TG-43 não é apropriado e deve ser substituído por um formalismo baseado em coordenadas cilíndricas. Tanto as medidas quanto os cálculos de MC foram usados para criar tabelas médias “along-and-away” para fontes lineares.

O AAPM TG-149 recomenda que a calibração da intensidade da fonte para fontes IVBT emissoras gama com semente única siga o formalismo usado na braquiterapia convencional conforme descrito no AAPM TG-43. A taxa de dose absorvida de referência de uma fonte emissora beta é calibrada em laboratórios primários e distribuída a laboratórios secundários e aos fornecedores, de onde a calibração é transferida usando câmaras poço.

Referências

- [1] Sou-Tung Chiu-Tsao, Melvin A Astrahan, Paul T Finger, David S Followill, Ali S Meigooni, Christopher S Melhus, Firas Mourtada, Mary E Napolitano, Ravinder Nath, Mark J Rivard, et al. Dosimetry of 125i and 103pd coms eye plaques for intraocular tumors: Report of task group 129 by the aapm and abs. *Medical physics*, 39(10):6161–6184, 2012.
- [2] Phillip M Devlin, Caroline L Holloway, and Alexandra J Stewart. *Brachytherapy: applications and techniques*. Springer Publishing Company, 2015.
- [3] Task Force, E Rand Simpson, Brenda Gallie, Normand Laperriere, Akbar Beiki-Ardakani, Tero Kivelä, Virpi Raivio, Jorma Heikkonen, Laurence Desjardins, Remi Dendale, et al. The american brachytherapy society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy*, 13(1):1–14, 2014.
- [4] Paolo Montemaggi, Mark Trombetta, and Luther W Brady. *Brachytherapy: an international perspective*. Springer, 2016.
- [5] N Suntharalingam, E B Podgorsak, and H Tölli. Brachytherapy: Physical and clinical aspects. In E.B. Podgorsak, editor, *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*, chapter 13, pages 451 – 484. International Atomic Energy Agency, Vienna, 2005.