

# DOSE CONCOMITANTE RESULTANTE DA RADIOTERAPIA GUIADA POR IMAGEM EM DOENTES PEDIÁTRICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

## CONCOMITANT DOSE OF IMAGE GUIDED IN RADIOTHERAPY IN PEDIATRIC PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

### **Autores**

Gonçalo Pimenta - Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, *BSc*  
Marco Caetano - Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, *MSc*  
Fátima Monsanto - Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, *MSc*  
Sara Franco - Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Lisboa, *MSc*

### **Centro de execução do trabalho**

Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa

### **Conflitos de interesse**

A equipa de investigação declara a não existência de conflitos de interesse

### **Fontes de Financiamento**

A equipa de investigação declara que não recebeu financiamento para realizar esta investigação

### **Contacto do autor responsável**

marco.caetano@estesl.ipl.ptt

### **Tipo de artigo**

Revisão Sistemática

## Resumo

### Objetivo

Avaliação da dose concomitante cumulativa no tratamento de RT com a técnica de IGRT e as possíveis estratégias a adotar de modo a minimizá-la.

### Materiais e Métodos

Revisão sistemática por método PRISMA. Para a pesquisa de artigos científicos utilizaram-se as bases de dados PubMed e Science Direct. Foram definidos como critérios de inclusão artigos com estudo em fantasmas pediátricos, artigos redigidos no idioma inglês e publicados entre janeiro de 2009 e junho de 2019.

### Resultados Principais

Selecionaram-se sete artigos para elaborar o presente estudo, tendo em conta os critérios de elegibilidade. Vários estudos reportam que, devido à maior radiosensibilidade por parte dos doentes pediátricos, devem ser adotadas estratégias de diminuição dos valores de mAs e kVp, quando se realiza o tratamento de RT com a técnica de IGRT, para que não comprometa a correta visualização dos volumes de interesse.

### Conclusão

A IGRT é fundamental na verificação da precisão do tratamento de Radioterapia nos doentes pediátricos. O recurso a imagens planares em vez de CBCT e protocolos de aquisição de imagem com valores de kVp otimizados, poderá diminuir a dose concomitante cumulativa para o doente, dado que esta não pode ser negligenciada devidos aos efeitos secundários que poderão originar.

### Palavras-Chave

Radioterapia (E02.815); Cancro (C01.150.252.40 0.794.840.500.500); Pediatria (H02.403.670); Radioterapia Guiada por Imagem (E02.815.768); Dose (E02.815.639).

## Abstract

### Objective

To assess the cumulative concomitant dose in RT treatment with the IGRT technique and the possible strategies to adopt to minimize it.

### Materials and Methods

Systematic review by PRISMA method. The PubMed and Science Direct databases were used to search for scientific articles. The inclusion criteria were defined as articles with studies in pediatric phantoms, articles written in English and published between January 2009 and June 2019.

### Main Results

Seven articles were selected to prepare the present study, taking into account the eligibility criteria. Several studies report that, due to the greater radiosensitivity on the part of pediatric patients, strategies to decrease the values of mAs and kVp should be adopted when performing RT treatment with the IGRT technique, but not to compromise the correct visualization of the volumes of interest.

### Conclusion

IGRT is fundamental in verifying the accuracy of radiotherapy treatment in pediatric patients. The use of planar images instead of CBCT and image acquisition protocols with optimized kVp values may reduce the cumulative concomitant dose to the patient since this cannot be neglected due to the side effects that may originate.

### Keywords

Radiotherapy (E02.815); Cancer ((C01.150.252.400.794.840.500.500) Pediatric (H02.403.670); Image-Guided Radiation Therapy (E02.815.768); Radiotherapy Dosage (E02.815.639).

## Introdução

Todos os anos, nos Estados Unidos da América, são diagnosticados mais de 10.000 tumores pediátricos, tendo a Radioterapia (RT) um papel terapêutico fundamental.<sup>1,2</sup> O avanço tecnológico, nos últimos 50 anos, traduziu-se numa mudança no paradigma do tratamento dos tumores pediátricos tendo sempre como objetivo a redução dos efeitos secundários do tratamento.<sup>3</sup>

A literatura refere, baseado em modelos de carcinogénese, que o risco de uma criança com menos de 5 anos de idade de desenvolver um tumor secundário radioinduzido, pode ser até cinco vezes superior quando comparado com um adulto de 50 anos.<sup>2,4-9</sup> A radioterapia guiada por imagem (IGRT) é uma técnica que possibilita a verificação do correto posicionamento anatómico do doente e identificação do respetivo volume alvo.<sup>3,10,11</sup> A grande limitação é a dose concomitante cumulativa com a dose terapêutica, que irá implicar uma dose superior à dose prescrita para tratamento.<sup>3,10,12</sup>

A verificação por imagem é realizada de acordo com o protocolo de cada instituição que assenta em três princípios fundamentais - princípio da justificação, princípio da otimização e o princípio da limitação de dose.<sup>3,10</sup>

Este estudo, é uma revisão sistemática da literatura, que pretende analisar a dose concomitante cumulativa proveniente da IGRT, com recurso a imagem com energia na ordem do kilovolt (kV) de *cone beam computed tomography three dimensional* (CBCT 3D) e de imagens planares ortogonais a 2 dimensões (2D). Pretende-se ainda, identificar possíveis estratégias a adotar a nível dos serviços de RT, de modo a diminuir a dose concomitante cumulativa proveniente da IGRT, diminuindo-se a probabilidade de aparecimento de efeitos secundários indesejados.

## Materiais e Métodos

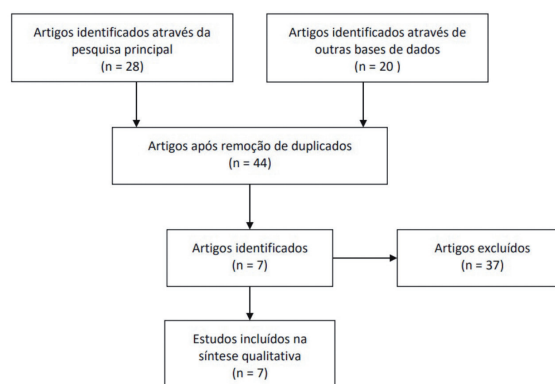
Esta revisão sistemática, onde é aplicada a metodologia PRISMA foi elaborada com artigos científicos de língua inglesa, publicados entre janeiro de 2009 e janeiro de 2019, acessíveis nas bases de

dados eletrónicas Pubmed e a Science Direct. Foram utilizadas as palavras chaves *Radiotherapy*, CBCT, *Pediatric*, kV, kVCBCT e recorrendo aos operadores booleanos AND e OR com o objetivo de identificar estudos que abordam o uso de fantasmas pediátricos na avaliação da dose de radiação concomitante cumulativa proveniente da técnica de IGRT e possíveis estratégias para a diminuição da mesma. Como referido, os artigos escolhidos pretendem excluir a pesquisa que não é realizada com recurso a fantoma com característica que simulem as diferentes dimensões dos doentes pediátricos tratados com RT e que realizam IGRT.

Na pesquisa foram identificados 48 artigos dos quais foram excluídos 4 duplicados, sendo selecionados 44 artigos. De seguida, foram aplicados os critérios de exclusão aos artigos selecionados ficando apenas os estudos em que os dados foram obtidos com fantoma. Aplicados os critérios foram selecionados 7 estudos para síntese qualitativa. Este processo encontra-se representado na Figura 1

## Resultados

Com base nos sete artigos selecionados foi feita uma tabela para síntese qualitativa (cf. Tabela 1), de modo a comparar o tipo de aquisição de imagem, a região em estudo, as doses médias por aquisição de imagem e, quando identificado, o algoritmo de cálculo indicado.



**Figura 1.** Diagrama de PRISMA para seleção e exclusão de estudos.<sup>13</sup>

No estudo de Ding GX *et al.*<sup>14</sup> foi estudada a dose concomitante cumulativa proveniente do CBCT kV, em função da dimensão dos fantasmas de doentes pediátricos, tendo como referência o local e protocolo de aquisição de imagens. O CBCT kV deste estudo foi produzido pelo On-Board Imager™ (OBI) da Varian (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA), com parâmetros de aquisição de imagem standard de 125 kilovoltage peak (kVp), 80 miliampere (mA) e 25 milissegundos (ms). As aquisições de imagens provenientes do CBCT foram realizadas em modo *full* e *half-fan*.<sup>14</sup> Numa aquisição de imagens na região de cabeça e pescoço, em modo *bow-tie half-fan* o histograma-dose-volume (HDV) revelou doses médias de 8 cGy nos globos oculares, 6 cGy na medula, 6 cGy no sistema nervoso central (SNC) e 23 cGy nas vértebras cervicais, numa simulação de doente pediátrico com 29 meses.<sup>14</sup> A dose resultante de uma CBCT num modo de *bow-tie full-fan* são 10 a 20% mais baixas comparada com *bow-tie half-fan* devido à combinação da colimação de raios X e da geometria dos filtros *bow-tie* entre os dois modos de aquisição.<sup>14</sup> Através de um CBCT kV pélvico em modo *bow-tie half-fan*, num doente pediátrico de 31 meses de idade, o HDV revelou doses médias de 7 cGy na próstata e 17 cGy na cabeça dos fêmures.<sup>14</sup>

No estudo de Deng J *et al.*<sup>15</sup> foi utilizado o algoritmo Monte Carlo code EGS4/BEAM para simular e calcular os feixes de fótons provenientes do CBCT 125 kVp em modo *half-fan*, produzido através do OBI™, da Varian. Os fantasmas de doentes pediátricos selecionados neste estudo foram 4 e a dose administrada foi medida através de 2 câmaras de ionização.<sup>15</sup> Foram analisadas estratégias para reduzir a dose concomitante cumulativas, bem como certas condições físicas: distância dos órgãos em risco (OR) aos limites de campo do CBCT e proteção testicular.<sup>15</sup> As doses médias observadas foram: 2.9 cGy nos testículos, 4.7 cGy no fígado, 7.7 cGy nos rins, 10.5 cGy na cabeça dos fêmures, 8.8 cGy na medula, 7.6 cGy no cérebro, 7.7 cGy nos globos oculares, 7.8 cGy no cristalino e 7.2 cGy nos nervos ópticos.<sup>15</sup> Segundo este estudo, o aumento da distância dos limites de campo do CBCT aos OR, contribui para uma redução da dose até 33% na medula e 2300% nos testículos.<sup>15</sup> Uma proteção testicular, com 1 cm de espessura de *cerrobend* tem

a capacidade de reduzir as doses provenientes do CBCT 125 kVp em 20%.<sup>15</sup>

No estudo de Zhang Y *et al.*<sup>16</sup> foi relacionada a dose concomitante com o risco de tumores secundários radioinduzidos, proveniente de um CBCT kV do OBI™, da Varian, com parâmetros de aquisição de imagem de baixa dose para zonas torácicas (110 kVp, 20mA, filtro *half bow-tie*). Através de uma aquisição de imagem, os OR não torácicos receberam uma dose média de 0,6 - 2,8 cGy.<sup>16</sup>

Son K *et al.*<sup>17</sup> estudou a distribuição de dose do CBCT kV, proveniente do OBI™, da Varian, em fantasmas de doentes pediátricos de 5 anos de idade simulando o sexo masculino e feminino. As doses concomitantes para os fantasmas pediátricos foram divididas em 3 regiões: cabeça e pescoço; tórax; abdomino-pélvica.<sup>17</sup> Estas doses variaram de 0.01 a 3.68cGy.<sup>17</sup> Neste estudo, as doses nos OR provenientes do OBI™ em modo de alta qualidade para região da cabeça e pescoço foram 5 vezes superiores, comparativamente ao modo standard na mesma região, e 10 vezes superiores, comparativamente, ao modo de baixa dose.<sup>17</sup> O modo *spotlight* para a região pélvica reduziu a dose concomitante em 90%, comparativamente ao modo standard.<sup>17</sup>

O estudo de Zhang Y *et al.*<sup>18</sup> investigou o efeito da dose concomitante de um CBCT kV proveniente do OBI™ da Varian, na medula óssea hematopoiética e o risco de leucemia, em doentes pediátricos. O CBCT kV foi utilizado na zona pélvica em modo *half-fan* e com parâmetros de aquisição de 125 kVp, 80 mA, 13 ms. O modelo utilizado para calcular o risco relativo de leucemia induzida pela radiação foi o de Boice *et al* (1987), em que é calculado o risco de leucemia através da dose média e da percentagem irradiada de medula óssea vermelha.<sup>18,19</sup> Foi encontrado um risco de leucemia de 29%-82% associado a 40 aquisições de imagem com CBCT kV num regime de IGRT.<sup>18</sup>

No estudo de Ding G *et al.*<sup>20</sup> foram comparadas as doses provenientes do CBCT kV e das imagens planares ortogonais. Para o posicionamento diário de um fantoma de um doente pediátrico com um tumor cerebral, com uma única aquisição de imagens planares ortogonais kV e de um CBCT kV, as doses no globo ocular foram de 0,1 e 0,2 cGy, respectivamente.<sup>20</sup>

O estudo de Willis DJ *et al.*<sup>21</sup> procurou investigar a dose e a qualidade das imagens planares ortogonais kV, provenientes do OBI™, da Varian, para confirmação da localização anatômica dos rins. Para avaliação da dose foram utilizados 5 fantasmas pediátricos.<sup>21</sup> Foram colocados dosímetros termoluminescentes (DTL) nas posições dos rins e da medula.<sup>21</sup> De acordo com este estudo os parâmetros de aquisição de imagem ideal para um doente pediátrico de 5 anos de modo a obter uma boa qualidade com uma menor dose, foram: 65 kVp, 25 mA e 6 ms.<sup>21</sup> A dose medida nos DTL's, foi de 0.1 cGy por cada imagem planar ortogonal.<sup>21</sup>

Após a análise qualitativa dos 7 artigos, verificou-se que todos os estudos utilizam fantasmas pediátricos. Ding GX *et al.*<sup>14</sup> no seu estudo utiliza dois fantasmas estudando a dose concomitante cumulativa no sexo masculino e feminino, enquanto os restantes autores não fazem esta distinção. Ding GX *et al.*<sup>14</sup> e Deng J *et al.*<sup>15</sup> utilizam a mesma kVp nos CBCT 125kVp enquanto os outros autores mencionam outros valores kVp.<sup>16, 17, 20, 21</sup> Todos os autores analisam imagens de CBCT exceto Willis DJ *et al.*<sup>21</sup> que analisa imagens planares ortogonais de kVp. Ding G *et al.*<sup>20</sup> analisa imagens de CBCT e imagens planares ortogonais de kVp. Verifica-se nos estudos selecionados que as doses médias de aquisição de imagem variam entre 0.1 cGy e 10.5 cGy, dependendo da região de estudo e do tipo de aquisição de imagem. Verifica-se também que todos os estudos utilizam o algoritmo baseado em Monte Carlo, exceto o estudo do autor Willis DJ *et al.*<sup>21</sup> que não indica a utilização de um algoritmo.

**Tabela 1.** Sumário dos fatores principais dos diferentes estudos.

<b>Autores</b>	<b>Amostra</b>	<b>Tipo de aquisição de imagem</b>	<b>Região de estudo</b>	<b>Doses médias por aquisição</b>	<b>Algoritmo de cálculo</b>
Ding GX, <i>et al.</i> <sup>14</sup>	Fantoma pediátrico - 29 meses	CBCT 125kVp 80mA e 25ms <i>Half-fan</i> em cabeça e pescoço	Globo ocular Medula SNC Vértebras Cervicais Próstata Cabeças dos fêmures	8cGy 6cGy 6cGy 23cGy 7cGy 17cGy	Vanderbilt- Monte-Carlo- Beam-Calibration
	Fantoma pediátrico - 31 meses	CBCT 125kVp 80mA e 25ms <i>Half-fan</i> pélvico			
Deng J, <i>et al.</i> <sup>15</sup>	4 fantasmas pediátricos (2 masculinos e 2 femininos - 2-6 anos de idade)	CBCT 125kV em <i>Half-fan</i>	Testículos Fígado Rins Cabeças dos fêmures Medula SNC Globo ocular Cristalino Nervo ótico	2.9cGy 4.7cGy 7.7cGy 10.5cGy 8.8cGy 7.6cGy 7.7cGy 7.8cGy 7.2cGy	Monte Carlo code EGS4/BEAM
Zhang Y, <i>et al.</i> <sup>16</sup>	Fantasmas EGS4 pediátricos	CBCT kV de baixa dose para zonas torácicas (110 kVp, 20mA, filtro <i>half bow-tie</i> )	Órgãos não torácicos	0.6-2.8cGy	Monte Carlo EGSnrc/BEAMnrc code
Son K, <i>et al.</i> <sup>17</sup>	Fantasmas pediátrico XCAT	CBCT kV (múltiplos parâmetros de aquisição de imagem)	Cabeça e Pescoço; Tórax; Abdominopélvica	0.1-3.68 cGy	Monte Carlo GATE version 6.1
Ding G, <i>et al.</i> <sup>20</sup>	Fantasmas pediátricos	Imagens planares ortogonais CBCT kV	Globo ocular	0.1cGy 0.2cGy	Monte Carlo BEAMnrc/DOSXYZnrc code
Willis DJ, <i>et al.</i> <sup>21</sup>	Fantasmas pediátricos antropomórficos	Imagens planares ortogonais 65 kVp, 25 mA e 6ms	Rins e Medula	0.1cGy	N/A

## Discussão

O relatório BEIR VII identifica uma relação linear dose-resposta entre a exposição a radiação ionizante e o desenvolvimento do cancro, sem que haja um limiar de dose.<sup>22</sup> O Lifetime Attributable Risk (LAR) assinala que o risco do efeito de uma única e pequena exposição a radiação ionizante, numa determinada idade, é mais elevado nas crianças.<sup>23</sup> Embora este risco tende a diminuir com a idade, como a expectativa de vida da criança é mais longa de que um adulto, existe uma maior probabilidade de desenvolvimento de cancros radioinduzidos.<sup>23-26</sup> Assim, o efeito das radiações ionizantes em um indivíduo depende da dose absorvida, do tempo de exposição e da dimensão da zona exposta.<sup>5,14-18</sup> Na temática em estudo focamo-nos na exposição a doses baixas de radiação de forma repetitiva e cumulativa.<sup>5, 6,14-18</sup>

Nos estudos de Ding GX *et al*<sup>14</sup>, Deng J *et al*<sup>15</sup>, Son K *et al*<sup>17</sup> e Willis DJ *et al*<sup>21</sup>, são apresentadas estratégias para diminuir a dose nos OR, como a limitação do número de imagens adquiridas, utilização de protocolos otimizados de aquisição de imagem com parâmetros de baixa dose (diminuir o kVp, mA e ms), redução dos limites de aquisição da imagem; um aumento das distâncias dos limites de campo aos OR, utilização de proteção das gónadas e utilização de sistemas de aquisição de imagens atualizadas resultando numa maior qualidade de imagem e na diminuição da dose para os doente.<sup>12,14-18,23,27</sup>

No estudo de Ding GX *et al.* a dose resultante de uma única aquisição de imagem com CBCT kV varia de 6 a 29 cGy em tecidos ósseos e de 1 a 9 cGy em tecido mole. No final do tratamento de RT, num regime standard, a dose concomitante cumulativa nos OR em tecidos moles e tecidos ósseos, está compreendida entre 300cGy e 840cGy. Se o CBCT kV for adquirido diariamente, a dose cumulativa ao tratamento pode ser preocupante nos OR cuja tolerância possa estar perto do limite de dose.<sup>14</sup> Em doentes pediátricos, estas doses nos tecidos ósseos não podem ser negligenciadas, devido a poderem existir efeitos secundários graves como malformações e problemas de crescimento ósseos.<sup>14</sup>

## Conclusão

Na Radioterapia moderna é importante um protocolo adequado de IGRT nos doentes pediátricos, nomeadamente na utilização de estratégias para diminuir a dose concomitante cumulativa nos OR.<sup>12,14,15,17,18</sup> Assim, propõem-se protocolos de aquisição de imagem de energias na ordem da kV ao invés de MV e, se possível, na escolha das imagens planares ortogonais kV ao invés do CBCT kV, devido à menor dose administrada que permita a correta visualização dos volumes de interesse.<sup>20,21,28-31</sup>

As doses provenientes do CBCT kV não podem ser negligenciadas, embora sejam pequenas em comparação com as doses terapêuticas, tem impacto no aumento da probabilidade de efeitos secundários indesejáveis.<sup>3,10</sup>

A pouca literatura científica que aborda o estudo das imagens planares ortogonais e que utiliza sistemas de aquisição de imagem de modelos diferentes foi uma limitação ao estudo. Esta problemática deverá ser objeto de interesse da comunidade científica, no sentido de virem a criar protocolos de aquisição de imagens específicos para este tipo de doentes, com o intuito de prevenir a probabilidade de aparecimento de efeitos secundários graves, incluindo os tumores radioinduzidos derivados da dose concomitante cumulativa da IGRT à dose de tratamento precrito.<sup>32</sup>

## Referências Bibliográficas

1. Jairam V, Roberts KB, Yu JB. Historical trends in the use of radiation therapy for pediatric cancers: 1973-2008. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Mar;85(3):e151-5.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics*, 2017. 2017;67(1):7-30.
3. Bolle S. SP-0306: New radiation techniques in paediatric cancers (proton excluded). 2015 [cited 2020 Jun 5]; Available from: [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(15\)40304-4/pdf](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(15)40304-4/pdf)
4. Lopes LF, Camargo B de, Bianchi A. Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. *Rev Assoc Med Bras.* 2000;46(3):277-84.
5. Weiser DA, Kaste SC, Siegel MJ, Adamson PC. Imaging in childhood cancer: A society for pediatric radiology and children's oncology group joint task force report. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(8):1253-60.
6. Hughes N, Stark D. The management of adolescents and young adults with cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2018;67:45-53. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030573721830063X>
7. Brenner DJ, Elliston CD, Hall EJ, Berdon WE. Estimated Risks of Radiation-. *Am Roentgen Ray Soc.* 2001;176(February):289-96.
8. Goske MJ, Applegate KE, Bell C, Boylan J, Bulas D, Butler P, et al. Image Gently: providing practical educational tools and advocacy to accelerate radiation protection for children worldwide. *Semin Ultrasound CT MR* [Internet]. 2010;31(1):57-63. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.sult.2009.09.007>
9. Kan MWK, Leung LHT, Wong W, Lam N. Radiation Dose From Cone Beam Computed Tomography for Image-Guided Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(1):272-9.
10. Ramalho MIC. Análise dos parâmetros de qualidade das imagens de verificação em radioterapia aplicada a patologias de cabeça e pescoço. 2013 [cited 2020 Jun 5]; Available from: <https://repositorio.ipl.pt/handle/10400.21/2639>
11. Knight K, Touma N, Zhu L, Duchesne GM, Cox J. Implementation of daily image-guided radiation therapy using an in-room CT scanner for prostate cancer isocentre localization. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2009 Feb;53(1):132-8.
12. Gupta T, Narayan CA. Image-guided radiation therapy: Physician's perspectives. *J Med Phys.* 2012 Oct;37(4):174-82.
13. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* [Internet]. 2009;339. Available from: <https://www.bmj.com/content/339/bmj.b2700>
14. Ding GX, Coffey CW. Radiation Dose From Kilovoltage Cone Beam Computed Tomography in an Image-Guided Radiotherapy Procedure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(2):610-7.
15. Deng J, Chen Z, Roberts KB, Nath R. Kilovoltage imaging doses in the radiotherapy of pediatric cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(5):1680-8.
16. Zhang Y, Wu H, Chen Z, Knisely JPS, Nath R, Feng Z, et al. Concomitant Imaging Dose and Cancer Risk in Image Guided Thoracic Radiation Therapy Presented in part at the 56th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, San Francisco, CA, Sept 14-17, 2014. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2015;93(3):523-31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.06.034>
17. Son K, Kim JS, Lee H, Cho S. Imaging dose of human organs from kv-cbct in image-guided radiation therapy. *Radiat Prot Dosimetry* [Internet]. 2016;175(2):194-200. Available from: <https://doi.org/10.1093/rpd/ncw285>
18. Zhang Y, Yan Y, Nath R, Bao S, Deng J. Personalized estimation of dose to red bone marrow and the associated leukaemia risk attributable to pelvic kilo-voltage cone beam computed tomography scans in image-guided radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2012 Jul;57(14):4599-612.
19. Boice JDJ, Blettner M, Kleinerman RA, Stovall M, Moloney WC, Engholm G, et al. Radiation dose and leukemia risk in patients treated for cancer of the cervix. *J Natl Cancer Inst.* 1987 Dec;79(6):1295-311.
20. Ding G, Munro P. SU-E-J-39: Minimizing IGRT Imaging Exposures: KV Radiograph Vs. KV-CBCT Vs. MV Portal Images. *Med Phys.* 2012 Jun;39(6Part6):3661.
21. Willis D, Kron T, Hubbard P, Haworth A, Wheeler G, Duchesne G. Online kidney position verification using non-contrast radiographs on a linear accelerator with on board KV X-Ray imaging capability. *Med Dosim.* 2009;34 4:293-300
22. National Research Council. BEIR VII: health risks from exposure to low levels of ionizing radiation; Available from: URL:[http://dels-old.nas.edu/dels/rpt\\_briefs/beir\\_vii\\_final.pdf](http://dels-old.nas.edu/dels/rpt_briefs/beir_vii_final.pdf)
23. Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated Risks of Radiation-Induced Fatal Cancer from Pediatric CT. *Am J Roentgenol* 2001;176:289-96.
24. Bölling T, Willich N, Ernst I. Late effects of abdominal irradiation in children: a review of the literature. *Anticancer Res.* 2010 Jan;30(1):227-31.
25. Köst S, Dörr W, Keinert K, Glaser F-H, Enderst G, Herrmann T. Effect of dose and dose-distribution in damage to the kidney following abdominal radiotherapy. *Int J Radiat Biol.* 2002 Aug;78(8):695-702.
26. Jansen EPM, Saunders MP, Boot H, Oppedijk V, Dubbelman R, Porritt B, et al. Prospective study on late renal toxicity following postoperative chemoradiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Mar;67(3):781-5.
27. Ding GX, Munro P. Radiation exposure to patients from image guidance procedures and techniques to reduce the imaging dose. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2013 Jul;108(1):91-8.
28. Alaei P, Spezi E. Imaging dose from cone beam computed tomography in radiation therapy. *Phys medica PM an Int J devoted to Appl Phys to Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys.* 2015 Nov;31(7):647-58.
29. Alaei P, Spezi E, Reynolds M. Dose calculation and treatment plan optimization including imaging dose from kilovoltage cone beam computed tomography. *Acta Oncol.* 2014 Jun;53(6):839-44.
30. Huang Y, Du Y, Li C, Wang H, Zu Z, Feng Z, et al. Pediatric cone beam CT on Varian Halcyon and TrueBeam radiotherapy systems: Radiation dose and positioning accuracy evaluations. *J Radiol Prot.* 2019;39(3):739-48.
31. Ding GX, Munro P. Comparing MV And kV Imaging Doses For Image Guided Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2011;81(2):S771-2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.1191>
32. Ravindran P. Dose optimisation during imaging in radiotherapy. *Biomed Imaging Interv J.* 2007 Apr;3(2):e23.