HAL open science

# Radiothérapie adaptative des cancers de la vessie : état de l'art et perspectives pratiques

M. Cabaillé, J. Khalifa, A.M. Tessier, S. Belhomme, G. Créhange, P. Sargos

**To cite this version:**

M. Cabaillé, J. Khalifa, A.M. Tessier, S. Belhomme, G. Créhange, et al.. Radiothérapie adaptative des cancers de la vessie : état de l'art et perspectives pratiques. Cancer/Radiothérapie, 2021, 25 (3), pp.271-278. 10.1016/j.canrad.2020.08.046 . hal-03612767

**HAL Id: hal-03612767**

**https://hal.science/hal-03612767**

Submitted on 9 May 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321820303310
Manuscript_1ee0d669f1e5b53d19666d0f97b2db9e

# Radiothérapie adaptative des cancers de la vessie : état de l'art et perspectives pratiques.

# A review of adaptive radiotherapy for bladder cancer.

M. Cabaillé[1], J. Khalifa[2], A.M. Tessier[1], S. Belhomme[3], G. Créhange[4], P. Sargos[1*]

**Titre courant :** Radiothérapie adaptative des tumeurs de vessie

[1]*Département de Radiothérapie, Institut Bergonié, 229 cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux Cedex*

[2]*Département de Radiothérapie, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – Oncopole 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31100 Toulouse*

[3]*Département de Physique Médicale, Institut Bergonié, 229 cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux Cedex*

[4]*Département de Radiothérapie, Institut Curie, 25 rue d'Ulm, 75005 Paris*

* ***Correspondance et tirés à part***

Dr. Paul Sargos, Department de Radiothérapie

Institut Bergonié, 229 cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux Cedex

Téléphone : +33 (0)5 56 33 34 50 ; Fax : 05.56.33.33.76

e-mail : p.sargos@bordeaux.unicancer.fr

**Conflits d'intérêts** : Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

© 2020 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

**Résumé**

**Objectif de l'étude :** La radiothérapie des tumeurs de la vessie infiltrant le muscle doit prendre en considération les variations de forme et de taille de la vessie pour la couverture du volume cible. Avec la visualisation des tissus mous par l'imagerie de repositionnement, il apparaissait possible de développer une approche de radiothérapie adaptative.

**Matériels et méthodes :** Une recherche bibliographique sur la base de données PubMed a été effectuée en Janvier 2019. Les études traitant de la radiothérapie adaptative, pour des patients atteints d'une tumeur de la vessie, étaient éligibles. L'objectif de cette revue était de définir les différentes techniques de radiothérapie adaptative, de discuter leurs avantages par rapport à la radiothérapie classqiue en termes de couverture des volumes cibles et d'épargne des organes à risque et de décrire leur faisabilité pour une implémentation en pratique.

**Résultats :** Au total, 30 études ont été retenues. Les stratégies dites "offline composite", "plan of the day" non-individualisé ou individualisé, et la "ré-optimisation" ont été identifiées. Toutes les études ont montré un bénéfice dosimétrique de radiothérapie adaptative en termes de couverture d'un volume cible et d'épargne des organes à risque. Tous les plans de radiothérapie adaptative des bibliothèques de plans réalisées n'étaient pas utilisés, avec une variabilité entre les observateurs pour la sélection de ces plans. La mise en place pratique au sein d'un département nécessitait la formation des personnels et augmentait la durée de préparation du traitement.

**Conclusion :** La radiothérapie adaptative est la technique de choix pour l'irradiation des cancers de la vessie. L'approche "plan of the day" individualisée selon la méthodologie A-POLO (*Adaptive-predictive organ localization*) semble la plus efficiente. L'émergence de la ré-optimisation quotidienne est prometteuse. La corrélation des bénéfices dosimétriques avec des résultats cliniques d'efficacité et de tolérance devra être démontrée dans les futurs essais.

**Mots-clés** : radiothérapie, radiothérapie guidée par l'image, radiothérapie adaptative, radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

**Abstract**

**Purpose**: Radiation therapy (RT) for muscle invasive bladder cancer (MIBC) is challenging, with observed variations in bladder shape and size resulting in inappropriate coverage of the target volumes (CTV). Large margins were historically applied around the CTV, increasing the dose delivered to organs at risk (OAR). With repositioning imaging and visualization of soft tissues during image guided RT, an opportunity to consider these movements and deformations appeared possible with an adaptive RT approach (ART).

**Materials and methods:** A bibliographic search on the PubMed database has been done in January 2019. Studies focusing on patients with MIBC, treating on ART, with the objectives of feasibility, clinical and/or dosimetric evaluation and comparison with a standard irradiation technique were eligible. The purpose of this review was to define the different ART techniques used in clinical practice, to discuss their advantages compared to conventional RT in terms of target volume's coverage and OAR dose and to describe their feasibility in clinical practice.

**Results**: A total of 30 studies were selected. The strategies known as "composite offline", "plan of the day" not individualized or individualized, and "re-optimization" have been identified. All the studies have shown a significant benefit of ART in target coverage and dose of OAR, especially the rectum and small bowel. All ART plans produced are not used during RT sessions. Inter-observer variability for the selection of these plans can be observed. The practical implementation within a department required staff education and training, and increases the duration of treatment preparation. The "A-POLO" approach seems to be the most suitable for practice.

**Conclusion**: ART is the technique of choice for bladder cancer RT. The "plan of the day" approach, individualized according to the A-POLO methodology, seems to be the most effective. The emergence of daily re-optimization, especially using MRI-Linac, is promising. The correlation between dosimetric benefits and clinical efficacy and safety results should be demonstrated into future trials.

**Keywords**: radiotherapy, bladder cancer, image guided radiotherapy, adaptive radiotherapy, intensity modulated radiotherapy

## 1. Introduction

La cystectomie radicale associée au curage ganglionnaire pelvien avec ou sans poly-chimiothérapie néo-adjuvante à base de cisplatine est le “gold standard” pour le traitement des tumeurs de la vessie infiltrant le muscle non métastatiques [1]. Historiquement, la radiothérapie était réservée aux patients inopérables, non éligibles à une chirurgie ou désireux d’une stratégie de préservation. L’approche conservatrice basée sur le traitement trimodal comprend la résection transurétrale extensive et maximale de la tumeur vésicale suivie d’une radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante [2]. Les résultats de l’approche trimodale sont comparables à ceux de la chirurgie pour des patients sélectionnés, montrant de probabilité de survie globale et de survie spécifique à 5 ans respectivement de 57% et 66% [3–5]. Par ailleurs, le taux de cystectomie de rattrapage lié à une rechute ou une mauvaise réponse au traitement est de l’ordre de 20% à 5 ans, avec deux patients sur trois se disant satisfaits de leur fonction urinaire et moins de 10% de toxicité pelvienne tardive observée [3,5,6].

L’enjeu principal dans la planification et la délivrance de la radiothérapie des tumeurs de la vessie infiltrant le muscle non métastatiques est la gestion du mouvement des organes intra-pelviens. La vessie étant un organe creux mobile, changeant constamment de taille, de forme et de position pendant et entre les séances (mouvements “intra-fraction” et “inter-fraction”), limitant ainsi la précision de l’irradiation [7–9]. Ces mouvements aléatoires, pouvant aller jusqu’à 2 cm, sont observés principalement aux parties supérieure et antérieure de la vessie du fait de la présence d’organes pelviens limitant son extension à sa partie postérieure (rectum) et inférieure (os du pubis) [10]. Nous parlons dans ce cas de mouvements “anisotropiques”, influencés par les modifications de volume des organes adjacents, et notamment la réplétion vésicale et rectale [11]. Ainsi, avec les techniques d’irradiation classqiues, de larges marges ont été proposées pour créer les volumes cibles prévisionnels (PTV), variant de 1,5 à 2,5 cm, pour obtenir une couverture vésicale adéquate. Malgré cela, ces marges peuvent s’avérer insuffisantes pour la couverture tout en majorant l’irradiation des organes à risque (OAR) adjacents,

notamment l'intestin grêle et le rectum. A titre d'exemple, le volume moyen de tissu sain irradié par la technique conventionnelle (non adaptative) varie entre 234 et 922 $cm^3$, pour des doses de prescription allant de 60 à 66 Gy en radiothérapie normofractionnée [12]. Afin d' améliorer la couverture du volume cible tout en limitant la dose reçue par les tissus sains, la radiothérapie adaptative (ART) spécifique à l'anatomie de chaque patient, prenant en compte les modifications aléatoires de volume et la déformation de la cible pendant et/ou entre chaque séance, semble particulièrement pertinente pour l'irradiation vésicale [13].

Les objectifs de cette revue sont d'identifier et définir les différentes techniques de radiothérapie adaptative utilisées dans le cadre d'une radiothérapie de la de vessie pour une tumeur de la vessie infiltrant le muscle non métastatique, de comparer la radiothérapie adaptative à la radiothérapie classque en termes de couverture des volumes cibles et d'épargne des dose aux organes à risque et de décrire leur faisabilité en pratique.

## 2. Matériel et méthodes

### *2.1. Stratégie de recherche*

Nous avons conduit une recherche bibliographique dans la base de données PubMed entre 2006 et janvier 2019. Les mots clefs suivants : "adaptive", "radiation therapy", "bladder cancer", "image guided radiotherapy" et "plan library" ont été utilisés.

### *2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion*

Les études comparant différentes méthodes de radiothérapie adaptative ou confrontant la radiothérapie adaptative te la radiothérapie "standard" (dit classique) pour des patients d'une tumeur de la vessie infiltrant le muscle non métastatique histologiquement prouvée, ont été incluses. Tous les stades de la maladie ont été acceptés. Seules les publications en anglais ou en français, accessibles en intégralité ont été retenues. Nous avons exclu les articles dans une autre langue, les résumés, les lettres à l'éditeur, les articles traitant d'une autre localisation tumorale, ou ceux dont l'objectif n'était pas clairement défini.

*2.3. Analyse des résultats de la revue*

Ainsi, 307 publications ont été identifiées. Trois auteurs (MC, JK et PS) ont revu les titres et résumés des publications référencées. Au total, 30 études ont été retenues pour cette revue (Tableau 1). Les stratégies dites adaptatives ont été classées selon qu'elles soient "online" ou "offline" (Figure 1).

## 3. Analyse des différentes stratégies de radiothérapie adaptative pour les cancers de la vessie

*3.1. Comparaison de l'approche offline composite avec la technique conventionnelle*

Trois études ont évalué la méthode adaptative dite offline composite [9,14,15]. Cette approche se base sur l'utilisation des données des tomographies coniques (CBCT) acquises durant la première semaine de traitement pour créer un nouveau volume cible anatomoclinique (CTV) adaptatif tenant compte des mouvements des organes, mouvements propres à chaque patient. Pos *et al.* ont analysé les dossiers de 21 patients, montrant que la stratégie offline composite permettait une réduction du volume du PTV de 40% comparativement à la radiothérapie classque, tout en maintenant une couverture du volume cible adéquate (V95 [volume recevant 95 % de la dose prescrite]>95%) [9]. Foroudi *et al*. ont montré un bénéfice de cette technique pour deux des cinq patients de leur étude, avec des couvertures du CTV respectivement de 94,7% (contre 60,1%) et 98,1% (contre 96,3%) [14]. Concernant l'épargne des organes à risque, une diminution de la D50 rectale (dose reçue par 50% du volume du rectum) était observée [11].

L'étude de Webster *et al*. proposait deux plans composites (respectivement composite 1 et composite 2) en appliquant au même CTV des marges isotropiques de 5 et 10 mm à partir d'une moyenne des trois premières tomographies coniques [15]. L'étude a montré que les plans composites n'apportaient pas de bénéfice significatif de couverture du volume cible. Cependant, une épargne des tissus sains était possible en réduisant significativement le volume total irradié.

Ainsi, il ressortait qu'une marge CTV-PTV supérieure à 5 mm était requise, mais la marge "parfaite" restait encore à définir. Le nombre de tomographies coniques permettant la création des plans de radiothérapie adaptative a été réduit dans l'étude de Webster *et al*. par rapport aux études de Pos *et al*. et Foroudi *et al*., avec seulement trois tomographies coniques utilisées au lieu de cinq [9,14,15].

limites de cette technique "offline/composite" sont liées au fait qu'elle tient principalement compte des erreurs systématiques survenues entre la planification et le début des séances, mais pas des modifications de volume quotidiennes aléatoires en cours de traitement (mouvements "inter-fraction"). Elle est néanmoins plus simple à mettre en œuvre en routine, car peu chronophage pour les équipes médicales et physiques.

*3.2. Comparaison de l'approche "Plan of the Day (PoD)" avec la technique classique*

La stratégie utilisant l'imagerie de repositionnement "online" se base sur la technique du PoD, cette dernière pouvant être individualisée ou non. Le PoD requiert la création d'une bibliothèque de plans et la sélection quotidienne du plus adapté en fonction des volumes observés via l'imagerie de repositionnement du jour, réalisée juste avant la séance d'irradiation. La méthode utilisée pour créer cette bibliothèque varie, avec des approches se basant sur des marges usuelles issues d'une population standard (PoD non individualisé), et d'autres individualisées, c'est-à-dire propres à chaque patient.

*3.2.1. Comparaison du PoD non individualisé avec la technique conventionnelle*

Les études utilisant le PoD non individualisé ont recours à des marges de PTV autour d'un CTV provenant de la scanographie de simulation, marges basées sur l'analyse d'une population standardisée. Sept études ont été identifiées [15–21]. Burridge *et al*., après avoir délinéé le CTV vessie, généraient une bibliothèque e de plans : un plan "conventionnel" utilisant une marge isotropique de 15 mm et deux plans "adaptatifs" avec une marge anisotropique (plus importante à la partie supérieure), aboutissant à trois plans avec des PTV différents. Durant le

traitement, une tomographie conique avait lieu avant chaque séance. Le plan couvrant au mieux le volume cible, avec une marge d'au moins 2 mm autour de la vessie (tenant compte des mouvements intra-fraction et des erreurs systématiques), était ainsi sélectionné parmi la bibliothèque à disposition. Tout en majorant la couverture de la cible à chaque séance, les plans adaptatifs conduisaient à une réduction du volume du PTV de 31 $cm^3$ par rapport au plan classqiue[16].

Similairement, Vestergaard *et al*., dans une étude prospective sur dix patients, ont décrit une réduction du volume traité de 40% avec le PoD non individualisé par rapport à l'approche classque [17]. Le volume total d'intestin grêle irradié était significativement réduit, ces résultats se traduisant par une meilleure tolérance digestive. Murthy *et al*. réalisaient en 2011 six plans de traitement pour chacun des dix patients de leur étude, en ajoutant au même CTV des marges isotropiques allant de 5 à 30 mm par paliers de 5 mm [18], constatant ainsi que 99,4% des séances étaient réalisées avec les marges comprises entre 5 et 15 mm ; trois à quatre plans sur les six suffisaient pour couvrir le volume cible tout au long du traitement. Dans une seconde étude utilisant la tomothérapie, l'équipe indienne a confirmé la faisabilité de la radiothérapie adaptative en cas d'escalade de dose sur la tumeur intra-vésicale [19]. Une troisième publication a montré, sur 106 patients, que la toxicité restait faible avec une technique de modulation d'intensité [20].

*3.2.2. Comparaison du PoD individualisé avec la technique conventionnelle*

La méthode de PoD individualisé consiste à créer une bibliothèque de plans spécifique au patient. Deux stratégies ont été identifiées dans la littérature pour créer de telles libraires de plan individualisées.

La première méthode repose sur l'utilisation des premières tomographies coniques (généralement cinq premiers) desquels sont extraits trois CTV : un CTV "petit" (classiquement le plus petit des cinq CTV), un CTV "grand" (généralement l'union des cinq CTV) et un CTV "medium" (moyenne entre le CTV "petit" et le "grand". Finalement, les PTV correspondants

sont générés à partir d'une marge de 5 à 7 mm à partir des CTV, et la bibliothèque de plans est utilisée pour les séances restantes. Onze études ont appliqué cette méthode et l'ont comparée à la RT conventionnelle [17, 22–31]. Pour Foroudi *et al*., le V95% (volume recevant 95% de la dose de prescription) était inférieure à 99% dans seulement 2,7% des fractions traitées contre 4,8% avec l'approche classique ; le volume de tissu sain recevant plus de 45% de la dose prescrite était réduit de 29% avec la radiothérapie adaptative [25]. Vestergaard *et al*. utilisaient une méthode similaire obtenant une réduction de 40% du volume traité [29]. Tolan *et al*. ont rapporté un volume irradié de 426-440 $cm^3$ contre 914 $cm^3$, en ayant recours à deux des trois plans créés pour la radiothérapie adaptative [22].

La seconde méthode repose sur l'utilisation de plusieurs scanners de planification répétés afin de créer les volumes adaptatifs. Deux approches se distinguent alors, basées ou non sur les modèles de remplissage vésicaux. Dans l'approche classique, les patients doivent dans un premier temps vider leur vessie, puis boire une quantité d'eau définie. Plusieures scanographies de planification sont réalisés, immédiatement après la vidange vésicale puis à intervalles de 15 minutes, offrant une gamme de formes et de tailles de vessie pour la création de la bibliothèque de plans [31–35]. Classiquement, trois plans de traitement sont ainsi créés, avec définition d'un PTV "small" (vessie vide), d'un PTV "medium" (vessie semi-pleine) et d'un PTV "large" (vessie pleine). Avec cette stratégie, à titre d'exemple, Tuomikoski *et al*. retrouvaient un volume sain irradié de 180 $cm^3$ vcontre 335 $cm^3$ en technique classique [32].

L'approche A-POLO (*Adaptive-predictive organ localization*) diffère par une modélisation du remplissage vésical, avec un ajustement du PTV "large" au type de remplissage (en distinguant les patients "gros" remplisseurs, ayant un fort taux de remplissage vésical, des "petits" remplisseurs) [36–40]. Des marges anisotropiques sont ainsi appliquées à partir de scanners de planification répétés à différents temps, permettant la conception d'une bibliothèque de plans adaptés aux caractéristiques de chaque patient, généralement au nombre de trois. Les résultats de la stratégie A-POLO ont montré une réduction du volume de tissu sain irradié comparativement

à la technique conventionnelle, sans compromettre la couverture du CTV (évaluée via l'isodose 95%). Ainsi, McDonald *et al*. constataient une réduction de ce volume de 219 $cm^3$ en moyenne tandis que Lalondrelle *et al*. rapportaient une amélioration de 24% (de 49% à 73%) de la couverture du PTV (V95>95%) avec cette approche [36,38]. Hafeez *et al.* analysaient ainsi la faisabilité d'une escalade de dose ciblée avec l'approche A-POLO en RCMI. Les plans small, medium, et large étaient utilisés dans 36%, 48%, et 16% des cas, respectivement. La D98 (dose reçue dans 98 % du volume) moyenne pour le *boost* et la vessie étaient supérieure à 97%. Deux patients sur les 18 étudiés ont souffert de toxicités de grade 3. Cette étude confirmait le rapport efficacité tolérance de cette approche [39]. Leur seconde étude en 2017 montrait des résultats probants pour le schéma hypofractionné hebdomadaire avec un taux de contrôle local de 92% et une toxicité de grade 3 acceptable (taux respectivement de 18% et 4% pour la toxicité génito-urinaire et digestive) [40]. Pour les auteurs, le principal avantage de la démarche A-POLO par rapport à l'utilisation des cinq premières tomographies cconiques reposait sur la mise à disposition d'une bibliothèque de plans dès l'initiation du traitement, permettant une prise en charge adaptative dès la première séance (versus la deuxième ou troisième semaine de radiothérapie lors de l'utilisation des premières tomographies coniques). Son implémentation dans les équipes s'est avérée faisable avec la formation et l'implication des manipulateurs d'électro radiologie médicale (MER), garants de la qualité de nos traitements guidés par l'image [41].

*3.3. Comparaison de la ré-optimisation quotidienne avec la technique conventionnelle*

La ré-optimisation du plan quotidienne est la technique de radiothérapie adaptative la plus récemment étudiée. Le plan de traitement est replanifié et donc réoptimisé quotidiennement suivant les volumes observés après la tomographie conique. Deux études comparaient l'approche PoD à la ré-optimisation quotidienne, les confrontant ensuite chacune à la radiothérapie classique [42,43]. Pour Vestergaard *et al.,* les deux approches de radiothérapie adaptative ont permis une meilleure épargne des tissus sains, avec cependant une supériorité de la ré-optimisation

quotidienne. Le volume de tissu sain recevant plus de 95% de la dose prescrite était réduit à 41% avec la technique de ré-optimisation, et à 66% avec le PoD. Cette étude présentait l'intérêt d'utiliser la RCMI, correspondant aux pratiques actuelles de traitement des tumeurs de la vessie infiltrant le muscle non métastatiques [42]. Kong *et al.* comparaient les trois techniques dde radiothérapie adaptative (PoD individualisé ou non et ré-optimisation) entre elles et avec le plan classiqueavec une supériorité significative pour la ré-optimisation en termes d'épargne de tissu sain irradié [43].

Bien que le potentiel de ré-optimisation du plan quotidien semble prometteur, les aspects logistiques et techniques qu'il impose peuvent expliquer sa non-application en routine à l'heure actuelle. Une formation pour l'ensemble de l'équipe médicale, physiciens et manipulateurs d'électro radiologie médicale, un processus d'assurance qualité dédié, et la prise en compte du temps de travail requis sont indispensables.

Avec l'émergence d'outils d'intelligence artificielle (IA) tels que le l'Ethos (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, Etats-Unis) ou encore de l'IRM-linac, il est désormais possible de combiner ré-optimisation par délinéation directe des volumes cibles et organes à risque, et imagerie de positionnement de qualité en un temps record. Le potentiel de préservation des tissus sains est significatif, tout en maintenant la couverture cible en s'affranchissant des mouvements "intra-fraction". L'IRM reste à ce jour l'imagerie de choix pour l'étude du pelvis et présente l'avantage de ne pas accroître la dose reçue par le patient du fait de l'absence de rayonnement X, mais il n'existe encore pas à l'heure actuelle de possibilité de délinéation directement sur IRM, limitant la précision de la planification dosimétrique [44].

### *3.4. Comparaison des différentes méthodes d'ART entre elles*

Une étude comparant directement la radiothérapie adaptative offline composite, le PoD individualisé et l'irradiation classqiue a été menée par Webster *et al*. [15]. L'approche PoD individualisée s'est avérée supérieure aux deux autres.

Tuomikoski *et al.* ont comparé deux méthodes de radiothérapie adaptative , l'une utilisant les scanographies répétées lors de la planification, l'autre les tomographies coniques répétées la première semaine de traitement. Le volume du PTV était significativement plus faible avec la première approche (en moyenne 80 cm3 inférieur). Comparativement au traitement classiquecette réduction de volume atteignait 36% avec la méthode "tomographies coniques répétées" et 46% avec la méthode "scanographies répétées" [33]. L'étude de Kong *et al.* est la seule à ce jour à avoir comparé les trois techniques de radiothérapie adaptative entre elles et avec l'approche cclassque [43].

*3.5. Bénéfices dosimétriques et cliniques de la radiothérapie adaptative*

La majorité des études ont montré une amélioration de la couverture cible mais aussi un bénéfice dosimétrique sur les organes à risque, notamment l'intestin grêle (V45Gy, V40Gy, V30Gy et V10Gy) (Vx : vomume recavant x Gy) et le rectum (V30Gy et D50) (Dx : dose dans x µ du volume). L'avènement de la RCMI a considérablement réduit le volume d'intestin grêle irradié à fortes doses, et le recours aux l bibliothèques de plans, en réduisant le volume cible irradié, accroît ce bénéfice [23,25,28,36–38,42,45]. Vestergaard *et al.* attribuaient à la radiothérapie adaptative un gain de 100 $cm^3$ pour lae V45Gy et de 180 $cm^3$ pour le V10Gy dans l'intestin grêle, et une réduction de 10% du V30Gy rectale [28]. L'essai de phase II RAIDER (NCT02447549), incluant 240 patients, randomise les patients atteints d'une tumeur de la vessie infiltrant le muscle non métastatique entre une radiothérapie standard, une radiothérapie adaptative de dose standard et une radiothérapie adaptative avec escalade de dose. La faisabilité de la radiothérapie adaptative et l'étude de la toxicité à long terme devraient permettre la traduction des bénéfices dosimétriques en bénéfice clinique. L'essai en cours HYBRID-CRUK/12/055 (NCT01810757) est le premier essai de phase II randomisé contrôlé visant à comparer les résultats cliniques de radiothérapie adaptative par rapport à la radiothérapie classqiue pour le cancer de la vessie [46].

## 4. Faisabilité en pratique de la radiothérapie adaptative pour les cancers de la vessie

Dans cette revue de la littérature, différentes stratégies de radiothérapie adaptative “offline” et “online” ont été détaillés et comparées à la radiothérapie conventionnelle des tumeurs de la vessie infiltrant le muscle non métastatiques. La majorité des études ont montré un gain dans la qualité du traitement, alliant amélioration de la couverture cible et épargne de dose aux organes à risque et aux tissus sains.

Néanmoins, plusieurs éléments sont à prendre en considération lors de son implémentation en pratique clinique.

### *4.1. Variabilité entre lesobservateurs*

Pour être reproductible, entre différents intervenants, la radiothérapie adaptative doit présenter une concordance élevée dans la sélection de plans [16,21,36–38]. L’importance de programmes d’éducation et de formation du personnel pour interpréter les tomoraphies coniques dans un délai raisonnable et limiter ces variations semble primordiale [14,36,47]. Ces études font part d’un impact non négligeable sur le flux de travail d’un département de radiothérapie, du fait notamment des ressources humaines, temporelles et techniques requises pour un tel procédé [15]. Les études de Lalondrelle *et al*. [36] et Burridge *et al*. [16] ont rapporté une correspondance de plan de 70 à 80%, avec un recours au plan le plus large dans 20 à 30% des fractions restantes. McDonald *et al*. retrouvaient un taux de concordance inter-observateurs de 91% [38]. Cette concordance est encore plus décisive avec l’utilisation de la RCMI et des schéma d’hypofractionnement modéré devenant standard en pratique [48,49].

### *4.2. Prise en compte de la dose liée à l’imagerie de repositionnement*

S’agissant de la dose apportée par l’imagerie embarquée quotidienne, il semblerait que celle-ci soit largement compensée par le gain offert sur les tissus sains alentours. Afin de visualiser le mouvement pendant lesfractions, la réalisation d’une imagerie embarquée avant mais aussi après la séance de traitement semble discutable hors protocole de recherche. De plus,

la visualisation aisée du CTV et des organes à risque sur les tomographies coniques autorise la réduction de la qualité des images acquises en cours de traitement, et donc la dose délivrée par les tomographies coniques. De ce fait, il est possible de minimiser la dose intégrale reçue par le patient [16,24,32,34]. Celle-ci était estimée à 40 mGy dans l'étude de Tuomikoski *et al.* lorsque la tomographie conique est l'imagerie de repositionnement utilisée, soit une dose cumulée de 1,4 Gy pour l'ensemble du traitement, équivalent à 2% de la dose globale [32].

*4.3. Mouvements pendant les fractions*

Bien que l'imagerie embarquée par tomographie conique permette une correction quotidienne des variations anatomiques entre les séances, elle ne peut prendre en compte les mouvements intra-fraction. Les études ayant analysé le mécanisme de remplissage de la vessie ont trouvé une augmentation de volume pouvant aller jusqu'à 150 cm3 lors d'une seule et même séance, principalement dans les directions antérieure et supérieure [7,8,11,50]. Murthy *et al*. rapportaient une expansion de la vessie en dehors du champ de traitement durant la séance pour 16% des patients [18]. Foroudi *et al*. montraient que dans 5,5% des fractions, le CTV n'était pas couvert par le plan choisi, mais aussi qu'une infection vésicale et/ou une incapacité à vider la vessie pouvaient amplifier ces mouvements intra-fraction et entraver l'utilisation de la technique adaptative [27]. La ré-optimisation pourrait limiter cet écueil, par exemple en utilisant l'IRM-linac.

*4.4. Escalade de dose*

Il est possible d'augmenter la dose délivrée à la tumeur index, en considérant que la dose équivalente en fractions de 2Gy (EQD2Gy) est supérieure à 66Gy. La justification d'une telle augmentation de dose fait référence à la localisation des récidives après la radiothérapie, plus fréquentes au niveau du site tumoral initial [51] et à l'effet dose-réponse de la radiothérapie, bien étayé dans le cancer de la vessie [52,53].

Plusieurs études rétrospectives ont rapporté des résultats intéressants en utilisant le *boost* intégré simultané (SIB), selon différents schémas [20,54]. Trois essais prospectifs ont évalué la surimpression tumorale à haute dose ; après une étude pilote de faisabilité sur dix patients [18], Murthy *et al.* ont évalué de manière prospective les résultats cliniques de 44 patients atteints de tumeur de la vessie infiltrant le muscle non métastatique localisées traitées par irradiation classqiue normofractionnée sur la vessie entière (64Gy) avec cisplatine hebdomadaire [19]. Les patients atteints d'une tumeur unifocale ou de deux tumeurs à proximité immédiate et sans composante in situ (CIS) ont été jugés aptes à une escalade de dose via un SIB de 68Gy / 2.125Gy (EQD2Gy = 68.7Gy) sur le lit tumoral ; cela concernait 55% des patients de l'étude. Bien que la SG et le contrôle locorégional étaient meilleurs chez ceux ayant reçu une escalade de dose, la différence n'était pas statistiquement significative. De même, Hafeez *et al.* ont évalué prospectivement l'approche de radiothérapie adaptative en utilisant un SIB à haute dose sur la tumeur index (52Gy / 32 fractions sur la vessie entière et 70Gy / 32 fractions dans le lit tumoral [EQD2Gy = 71Gy]) [39]. Il était montré que 18 patients sur 20 ont terminé le traitement de 70 Gy; 17 étaient vivants et indemnes de maladie à un suivi médian de 19 mois, et aucune récidive locale n'a eu lieu. Aucune toxicité gastro-intestinale tardive de grade ≥ 3 n'a été observée et deux patients ont souffert d'une toxicité génito-urinaire tardive ≥ 3. Notons que lla scanographie de planification pour le SIB dans ces deux études utilisait un protocole vessie pleine [19,39].

Cette approche de traitement est actuellement évaluée dans un essai randomisé de phase 2 (RAIDER) comparant la radiothérapie guidée par l'image (IGRT) de dose standard et la radiothérépie avec escalade de dose (NCT02447549).

*4.5. Remplissage vésical*

Certaines études utilisaient un protocole de traitement "vessie vide" pour une meilleure reproductibilité du volume cible, une réduction du volume irradié et un confort accru du patient [14–17,21,25–30,32–34,36–38,42]. D'autres ont opté pour une "vessie pleine" afin d'améliorer

l'épargne des tissus sains [9,20,22,31,35,39,40,43]. Le volume vésical varie, notamment en fin de traitement, du fait d'un gonflement secondaire aux hydratations post-chimiothérapies et l'apparition d'une irritation vésicale rendant la vidange souvent incomplète [55]. *A contrario*, des difficultés à maintenir une vessie pleine sont courantes à mesure que le traitement avance, affectant sa reproductibilité. À ce jour, aucune étude n'a encore comparé l'impact d'une vessie pleine ou vide sur la constitution et l'efficacité d'une bibliothèque de plans.

Notons aussi que, selon la technique de radiothérapie (irradiation partielle, escalade de dose, split ou pas de split), la réplétion vésicale dans les études n'était pas la même. Dees-Ribbers *et al.* ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative de mouvement "inter" et "intra-fraction" selon que la planification ait été faite vessie vide ou pleine. Le taux de réplétion vésicale présentait surtout un intérêt en cas de sous-volumes par exemple pour la réalisation d'un "boost" sur la tumeur, auquel cas une vessie pleine est privilégiée [56].

*4.6. Stratégie adaptative à utiliser en routine*

La RCMI constitue la technique de choix pour l'irradiation vésicale. La radiothérapie guidée par l'image base le recalage sur les tissus mous. L'approche du PoD présente le meilleur compromis entre bénéfice dosimétrique et mise en place technique/logistique au sein des équipes. Le bon compromis entre la couverture des volumes cibles, l'épargne de dose dans les organes à risque et la faisabilité pratique semble représenté par la méthode A-POLO [38]. Pour cette méthode, deux scannographies sont réalisées : une première immédiatement après que le patient ait vidé la vessie (T0), puis une deuxième 30 minutes plus tard (T30) (le patient ne doit bien sûr pas vider sa vessie entre les deux scanners). Par la suite, deux CTV sont générés : le CTV0 basé sur la scanographie à T0 et le CTV30 basé sur celle à T30. Enfin trois PTV sont générés, basés sur des marges CTV-PTV isotropiques ou anisotropiques adaptées aux modifications anatomiques attendues de la vessie (plus larges en supérieur et en antérieur) [8], aboutissant ainsi à une bibliothèque de trois plans (petit, standard et grand) spécifique à chaque patient (Figure 2) :

- PTV "small" = CTV 0+ 0,5 cm isotropique

- PTV “medium” = CTV 0 + 0,5 cm latéralement et inférieurement, + 1 cm postérieurement, + 1,5 cm supérieurement et antérieurement
- PTV “large” =

→ CTV30 + 0,5 cm latéralement et inférieurement, + 1 cm postérieurement, + 1,5 cm supérieurement et antérieurement *si la différence de réplétion entre CTV0 et CTV30 est de plus de 50c*

→ CTV0 + 0,75 cm latéralement et inférieurement, 1,2 cm postérieurement, et 2,5 cm supérieurement et antérieurement *si la différence de réplétion entre CTV0 et CTV30 est de moins de 50c*

Le traitement vessie vide est recommandé. Une tomographie conique est réaliseé avant chaque fraction, évalué “online”, puis le plan approprié est choisi. Le plan le plus adapté est défini comme celui englobant la vessie avec une marge de 2 à 3 mm, afin de prendre en compte les éventuels déplacements pendant les fractions. Un deuxième observateur confirme ce choix avant la délivrance finale du traitement. A l’issue de la séance, une tomographie conique post-traitement est réalisée pour vérifier si le mouvement pendant les fractions est pris en compte.

## 5. Discussion

Notre revue a souligné quelques limites d’analyse. Toutes les études analysées avaient un faible nombre de patients inclus, au maximum 106 [20], et une majorité étaient rétrospectives, monocentriques, avec les limites inhérentes à cette méthodologie. Des comparaisons, même indirectes, entre études étaient difficiles en raison de la variabilité des protocoles de radiothérapie adaptative utilisés (remplissage vésical, marges utilisées, méthodologie d’évaluation de la couverture du volume cible, ou d’épargnes des organes à risque, etc.). Aucune étude n’a tenu compte, au cours du traitement, du mouvement ou des variations anatomiques des organes à risque adjacents dans les calculs dosimétriques. Le faible nombre d’articles corrélant les bénéfices théoriques à des données d’efficacité oncologique, avec un suivi suffisant, limite la

puissance des conclusions à donner. Le développement d'essais cliniques utilisant des échelles d'évaluation de toxicité et de qualité de vie pourrait permettre d'en apprécier la corrélation. Enfin, des recommandations prenant en compte tous les aspects techniques (dose, volumes, fractionnement, étalement, etc.) pour la radiothérapie des cancers de la vessie semblent essentielles à la fois pour la pratique et pour les protocoles proposés par les groupes coopérateurs.

## Conclusion

Les tumeurs de la vessie infiltrant le muscle non métastatiques représentent un modèle adapté à l'utilisation d'une stratégie adaptative en cas d'irradiation à visée curative. Trois stratégies dde radiothérapie adapatative ont été mises en évidence, toutes démontrant une meilleure épargne des tissus sains, tout en maintenant ou optimisant la couverture cible. Si A-POLO semble la plus efficiente, l'arrivée des machines et de logiciels dédiés à la ré-optimisation, tel que l'IRM-Linac, rendent la replanification "online" concrète dans un proche avenir par l'intermédiaire d'une délinéation des volumes "en direct", immédiatement après l'acquisition de l'imagerie de positionnement. Cela a conduit au lancement et développement de nombreux essais dans le monde entier, s'agissant de la faisabilité en pratique clinique de l'approche de radiothérapie adapatative dite « online » (NCT01142102), ou de l'optimisation du traitement basée sur l'IRM (NCT03409029).

## Références

1. Rouprêt M, Neuzillet Y, Pignot G, Compérat E, Audenet F, Houédé N, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU. Actualisation 2018-2020 : tumeurs de la vessie. Prog Urol 2018;28:R48-80.

2. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Guru KA, et al. ICUD-EAU International consultation on bladder cancer 2012: radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol 2013;63:45-57.
3. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, Niemierko A, Drumm M, Heney NM, et al. Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: an updated analysis of the Massachusetts General Hospital experience. Eur Urol 2017;71:952-60.
4. Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S. Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol 2015;95:387-96.
5. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med 2012;366:1477-88.
6. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Kaufman DS, Hagan MP, Heney NM, et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. J Clin Oncol 2009;27:4055-61.
7. Meijer GJ, Rasch C, Remeijer P, Lebesque JV. Three-dimensional analysis of delineation errors, setup errors, and organ motion during radiotherapy of bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:1277-87.
8. Muren LP, Smaaland R, Dahl O. Organ motion, set-up variation and treatment margins in radical radiotherapy of urinary bladder cancer. Radiother Oncol 2003;69:291-304.

9. Pos FJ, Hulshof M, Lebesque J, Lotz H, van Tienhoven G, Moonen L, et al. Adaptive radiotherapy for invasive bladder cancer, a feasibility study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:S307-8.

10. Lotz HT, van Herk M, Betgen A, Pos F, Lebesque JV, Remeijer P. Reproducibility of the bladder shape and bladder shape changes during filling: long-term and short-term bladder shape changes. Med Phys 2005;32:2590-7.

11. Pos FJ, Koedooder K, Hulshof MCCM, van Tienhoven G, González González D. Influence of bladder and rectal volume on spatial variability of a bladder tumor during radical radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:835-41.

12. Wright P, Redpath AT, Høyer M, Grau C, Muren LP. The normal tissue sparing potential of adaptive strategies in radiotherapy of bladder cancer. Acta Oncol 2008;47:1382-9.

13. Henriques de Figueiredo B, Petit A, Sargos P, Kantor G, Pouypoudat C, Saut O, et al. Radiothérapie adaptative en routine : point de vue de l'oncologue radiothérapeute. Cancer Radiother 2015;19:446-9.

14. Foroudi F, Wong J, Haworth A, Baille A, McAlpine J, Rolfo A, et al. Offline adaptive radiotherapy for bladder cancer using cone beam computed tomography. J Med Imaging Radiat Oncol 2009;53:226-33.

15. Webster GJ, Stratford J, Rodgers J, Livsey JE, Macintosh D, Choudhury A. Comparison of adaptive radiotherapy techniques for the treatment of bladder cancer. Br J Radiol 2013;86:20120433.

16. Burridge N, Amer A, Marchant T, Sykes J, Stratford J, Henry A, et al. Online adaptive radiotherapy of the bladder: small bowel irradiated-volume reduction. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:892-7.

17. Vestergaard A, Søndergaard J, Petersen JB, Høyer M, Muren LP. A comparison of three different adaptive strategies in image-guided radiotherapy of bladder cancer. Acta Oncol 2010;49:1069-76.

18. Murthy V, Master Z, Adurkar P, Mallick I, Mahantshetty U, Bakshi G, et al. 'Plan of the day' adaptive radiotherapy for bladder cancer using helical tomotherapy. Radiother Oncol 2011;99:55-60.

19. Murthy V, Masodkar R, Kalyani N, Mahantshetty U, Bakshi G, Prakash G, et al. Clinical outcomes with dose-escalated adaptive radiation therapy for urinary bladder cancer: a prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;94:60-6.

20. Murthy V, Gupta P, Baruah K, Krishnatry R, Joshi A, Prabhash K, et al. Adaptive radiotherapy for carcinoma of the urinary bladder: long-term outcomes with dose escalation. Clin Oncol R Coll Radiol G B 2019;31:646-52.

21. Canlas R, McVicar N, Nakano S, Sahota H, Mahajan P, Tyldesley S. Assessment of adaptive Margins using a single planning computed tomography scan for bladder radiotherapy. J Med Imaging Radiat Sci 2016;47:227-34.

22. Tolan S, Kong V, Rosewall T, Craig T, Bristow R, Milosevic M, et al. Patient-specific PTV margins in radiotherapy for bladder cancer. A feasibility study using cone beam CT. Radiother Oncol 2011;99:131-6.

23. Wright P, Muren LP, Høyer M, Malinen E. Evaluation of adaptive radiotherapy of bladder cancer by image-based tumour control probability modelling. Acta Oncol 2010;49:1045-51.

24. Kron T, Wong J, Rolfo A, Pham D, Cramb J, Foroudi F. Adaptive radiotherapy for bladder cancer reduces integral dose despite daily volumetric imaging. Radiother Oncol 2010;97:485-7.

25. Foroudi F, Wong J, Kron T, Rolfo A, Haworth A, Roxby P, et al. Online adaptive radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer: results of a pilot study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:765-71.

26. Kuyumcian A, Pham D, Thomas JM, Law A, Willis D, Kron T, et al. Adaptive radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer: optimisation of plan sizes: optimisation of adaptive plan sizes. J Med Imaging Radiat Oncol 2012;56:661-7.

27. Foroudi F, Pham D, Rolfo A, Bressel M, Tang CI, Tan A, et al. The outcome of a multi-centre feasibility study of online adaptive radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer TROG 10.01 BOLART. Radiother Oncol 2014;111:316-20.

28. Vestergaard A, Muren LP, Lindberg H, Jakobsen KL, Petersen JBB, Elstrøm UV, et al. Normal tissue sparing in a phase II trial on daily adaptive plan selection in radiotherapy for urinary bladder cancer. Acta Oncol 2014;53:997-1004.

29. Vestergaard A, Kallehauge JF, Petersen JBB, Høyer M, Søndergaard J, Muren LP. An adaptive radiotherapy planning strategy for bladder cancer using deformation vector fields. Radiother Oncol 2014;112:371-5.

30. Grønborg C, Vestergaard A, Høyer M, Söhn M, Pedersen EM, Petersen JB, et al. Intra-fractional bladder motion and margins in adaptive radiotherapy for urinary bladder cancer. Acta Oncol 2015;54:1461-6.

31. Lutkenhaus LJ, Visser J, de Jong R, Hulshof MCCM, Bel A. Evaluation of delivered dose for a clinical daily adaptive plan selection strategy for bladder cancer radiotherapy. Radiother Oncol 2015;116:51-6.

32. Tuomikoski L, Collan J, Keyriläinen J, Visapää H, Saarilahti K, Tenhunen M. Adaptive radiotherapy in muscle invasive urinary bladder cancer. An effective method to reduce the irradiated bowel volume. Radiother Oncol 2011;99:61-6.

33. Tuomikoski L, Valli A, Tenhunen M, Muren L, Vestergaard A. A comparison between two clinically applied plan library strategies in adaptive radiotherapy of bladder cancer. Radiother Oncol 2015;117:448-52.

34. Tuomikoski L, Korhonen J, Collan J, Keyriläinen J, Visapää H, Sairanen J, et al. Implementation of adaptive radiation therapy for urinary bladder carcinoma: imaging, planning and image guidance. Acta Oncol 2013;52:1451-7.

35. Meijer GJ, van der Toorn P-P, Bal M, Schuring D, Weterings J, de Wildt M. High precision bladder cancer irradiation by integrating a library planning procedure of 6 prospectively generated SIB IMRT plans with image guidance using lipiodol markers. Radiother Oncol 2012;105:174-9.

36. Lalondrelle S, Huddart R, Warren-Oseni K, Hansen VN, McNair H, Thomas K, et al. Adaptive-predictive organ localization using cone-beam computed tomography for Improved accuracy in external beam radiotherapy for bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:705-12.

37. Hutton D, Leadbetter J, Jain P, Baker A. Does one size fit all? Adaptive radiotherapy for bladder cancer: a feasibility study. Radiography 2013;19:17-22.

38. McDonald F, Lalondrelle S, Taylor H, Warren-Oseni K, Khoo V, McNair HA, et al. Clinical implementation of adaptive hypofractionated bladder radiotherapy for improvement in normal tissue irradiation. Clin Oncol 2013;25:549-56.

39. Hafeez S, Warren-Oseni K, McNair HA, Hansen VN, Jones K, Tan M, et al. Prospective study delivering simultaneous integrated high-dose tumor boost (≤70 Gy) with image guided adaptive radiation therapy for radical treatment of localized muscle-invasive bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;94:1022-30.

40. Hafeez S, McDonald F, Lalondrelle S, McNair H, Warren-Oseni K, Jones K, et al. Clinical outcomes of image guided adaptive hypofractionated weekly radiation therapy for bladder cancer in patients unsuitable for radical treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98:115-22.

41. McNair HA, Hafeez S, Taylor H, Lalondrelle S, McDonald F, Hansen VN, et al. Radiographer-led plan selection for bladder cancer radiotherapy: initiating a training programme and maintaining competency. Br J Radiol 2015;88:20140690.

42. Vestergaard A, Muren LP, Søndergaard J, Elstrøm UV, Høyer M, Petersen JB. Adaptive plan selection vs. re-optimisation in radiotherapy for bladder cancer: a dose accumulation comparison. Radiother Oncol 2013;109:457-62.

43. Kong VC, Taylor A, Chung P, Craig T, Rosewall T. Comparison of 3 image-guided adaptive strategies for bladder locoregional radiotherapy. Med Dosim [Internet]. avr 2018 [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0958394718300372

44. Vestergaard A, Hafeez S, Muren LP, Nill S, Høyer M, Hansen VN, et al. The potential of MRI-guided online adaptive re-optimisation in radiotherapy of urinary bladder cancer. Radiother Oncol 2016;118:154-9.

45. Søndergaard J, Høyer M, Petersen JB, Wright P, Grau C, Muren LP. The normal tissue sparing obtained with simultaneous treatment of pelvic lymph nodes and bladder using intensity-modulated radiotherapy. Acta Oncol Stockh Swed 2009;48:238-44.

46. Huddart RA, Henry A, Khoo V, Staffurth J, Syndikus I, Hansen V, et al. Toxicity and survival outcomes of a randomized phase 2 trial of hypofractionated bladder radiation therapy in an elderly population with or without image guided adaptive plan selection (HYBRID - CRUK/12/055). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;99:S118-9.

47. White E, Kane G. Radiation medicine practice in the image-guided radiation therapy era: new roles and new opportunities. Semin Radiat Oncol 2007;17:298-305.

48. Porta N, Song YP, Hall E, Choudhury A, Owen R, Lewis R, et al. Hypo-fractionation in muscle-invasive bladder cancer: an individual patient data (IPD) meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;105:S138.

49. Amestoy F, Roubaud G, Antoine M, Fonteyne V, Baumann BC, Christodouleas J, et al. Review of hypo-fractionated radiotherapy for localized muscle invasive bladder cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2019;142:76-85.

50. Mangar SA, Scurr E, Huddart RA, Sohaib SA, Horwich A, Dearnaley DP, et al. Assessing intra-fractional bladder motion using cine-MRI as initial methodology for Predictive Organ Localization (POLO) in radiotherapy for bladder cancer. Radiother Oncol 2007;85:207-14.

51. Zietman AL, Grocela J, Zehr E, Kaufman DS, Young RH, Althausen AF, et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. Urology 2001;58:380-5.

52. Majewski W, Maciejewski B, Majewski S, Suwinski R, Miszczyk L, Tarnawski R. Clinical radiobiology of stage T2-T3 bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:60-70.

53. Pos FJ, Hart G, Schneider C, Sminia P. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:1168-73.

54. Whalley D, Caine H, McCloud P, Guo L, Kneebone A, Eade T. Promising results with image guided intensity modulated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. Radiat Oncol [Internet], décembre 2015 [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: http://www.ro-journal.com/content/10/1/205

55. Kong VC, Taylor A, Rosewall T. Adaptive radiotherapy for bladder Cancer: a systematic review. J Med Imaging Radiat Sci 2017;48:199-206.

56. Dees-Ribbers HM, Betgen A, Pos FJ, Witteveen T, Remeijer P, van Herk M. Inter- and intra-fractional bladder motion during radiotherapy for bladder cancer: a comparison of full and empty bladders. Radiother Oncol 2014;113:254-9.

**OFFLINE** → Composite

**ONLINE** → Ré-optimisation quotidienne (Ré-Opt)

→ « Plan of the day » (PoD)

PoD non individualisé

↓

*Utilisation de marges issues d'une population standard*

PoD individualisé

↓

*- Utilisation de marges issues des 5 premiers CBCT*
*- A-POLO*

**Tableau 1. Synthèse des études analysant la radiothérapie vésicale selon une approche adaptative**

(RTC3D : radiothérapie conformationnelle 3D ; RCMI: radiothérapie avec modulation d'intensité ; VMAT : modulation d'intensité volumétrique par arc-thérapie ; R : rétrospective ; P : prospective ; SIB : boost integré ; GG : aires ganglionnaires pelviennes; CT : computerized tomography ; CBCT : cone-beam computed tomography ; PoD : plan of the day ; A-POLO : adaptive predictive organ localization ; Re-Opt : ré-optimisation online ; PTVconv : PTV conventionnel ; PTVart : PTV adaptatif ; GU : génito-urinaire ; GI : gastro-intestinale)

| Stratégie ART | Référence | Type d'étude | No. patients | Technique de RT | Nombre de scanners pour ART (CT/CBCT) | Réplétion vésicale lors du scanner de planification | Volume et Dose de prescription (nb de fractions) | Marges iso ou anisotropiques | Réplétion vésicale lors du traitement | Temps additionnel (min) | Bénéfice Observé |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Off-Line / Composite** | Pos et al. 2005 | P | 21 | RTC3D | CT + 5 CBCT | Pleine | Vessie: 60Gy (25f) ou 55Gy (20f)<br>GG: 40Gy (20f) | Iso (15 mm) | Pleine | N/A | -Réduction du volume irradié de 40% (PTVconv-PTVart) |
| | Foroudi et al. 2009 | P | 5 | RTC3D | CT + 5 CBCT | Vide | Vessie: 60Gy (30f) | Iso (15 mm) | Vide | 7 | -Meilleure couverture du CTV (V95%) |
| | Webster et al. 2013 | R | 20 | RTC3D | CT + 3 CBCT | Vide | Vessie: 52,5Gy (20f) | Iso (Composite 1 : 5 mm / Composite 2 : 10 mm) | Vide | Reconnu mais non spécifié | -Meilleure couverture CTV (V95%)<br>-Réduction volume irradié de 14,6 à 35% |
| **PoD non individualisé** | Burridge et al. 2006 | R | 20 | RTC3D | CT | Vide | Vessie: 52,5Gy (20f) | Aniso | Vide | Reconnu mais non spécifié | -Réduction du volume d'intestin grêle irradié de 31cm3 en moyenne |
| | Vestergaard et al. 2010 | R | 10 | RCMI | CT | Vide | Vessie: 60Gy (30f) | Iso | Vide | N/A | -Réduction du volume recevant 95% de la dose prescrite de 30 à 40% |
| | Murthy et al. 2011 | R | 10 | Tomothérapie | CT | Les deux (vide si traitement vessie seule / pleine si SIB) | Vessie: 64Gy (32f)<br>SIB: 68Gy | Iso (5 à 30 mm par paliers de 5 mm) | Les deux | 21 | -Meilleure couverture cible obtenue avec marges PTV de 5-15mm |
| | Meijer et al. 2012 | P | 20 | RCMI | 2 CT (vessie vide et pleine) | Pleine | Vessie: 46Gy (23f)<br>SIB: 59,8Gy | Iso | Pleine | 12 | -Diminution de la dose à l'intestin grêle<br>-Aucune toxicité de grade 3 |
| | Tuomikoski et al. 2013 | P | 5 | VMAT | 4 CT (vide puis remplissage) | Les deux | Vessie partielle: 52,5Gy (21f) ou Vessie totale: 44Gy (22f) + SIB: 64Gy | Les deux (iso pour 3 patients et aniso pour 2) | Vide | N/A | -Diminution de la dose à l'intestin grêle<br>-Pas de différence significative de couverture |
| | Webster et al. 2013 | R | 20 | RTC3D | CT | Vide | Vessie: 52,5Gy (20f) | Aniso | Vide | Reconnu mais non spécifié | -Meilleure couverture CTV (V95%)<br>-Réduction volume irradié de 14,6 à 35% |
| | Murthy et al. 2016 | P | 44 | Tomothérapie | CT | Les deux (vide si vessie seule/ pleine si SIB) | Vessie: 64Gy (32f)<br>GG: 55Gy<br>SIB: 68Gy | Les deux | Les deux | Reconnu mais non spécifié | -Meilleur contrôle locorégional à 3 ans<br>-Réduction des toxicités urinaires aigues et tardives de grade 3 |
| | Canlas et al. 2016 | R | 8 | N/A | CT | Vide | Vessie: 64Gy (32f) | Aniso | Vide | Reconnu mais non spécifié | -Réduction du volume de tissu sain irradié (95% de la dose prescrite) |
| | Hafeez et al. 2017 | P | 55 | RTC3D | CT | Pleine | Vessie : 36Gy (6f) | N/A | Pleine | N/A | -Contrôle local de 92%<br>-Toxicité de grade 3 acceptable (18% pour GU et 4% pour GI) |
| | Murthy et al. 2019 | R | 106 | RCMI | CT | Pleine | Vessie : 64Gy (32f)<br>GG : 55Gy<br>SIB : 68Gy | Aniso | Pleine | N/A | -Toxicité acceptable (7,5% de toxicité GU aigue de grade 3-4) |
| **PoD individualisé basé sur CBCT** | Wright et al. 2010 | R | 2 | RCMI | CT + 4 CBCT | Vide | Vessie: 60Gy (30f)<br>SIB: 70Gy | Aniso | N/A | N/A | -Meilleur contrôle tumoral local avec SIB |
| | Vestergaard et al. 2010 | R | 10 | RCMI | CT + 5 CBCT | Vide | Vessie: 60Gy (30f) | Aniso | Vide | N/A | -Réduction du volume recevant 95% de la dose prescrite de 30 à 40% |
| | Kron et al. 2010 | P | 27 | RTC3D | CT + 5 CBCT | Vide | Vessie: 64Gy (32f) | Iso (5 mm) | N/A | N/A | -Dose intégrale moindre du fait d'une irradiation plus conformationnelle malgré l'apport de dose de l'IGRT |
| | Tolan et al. 2011 | P | 11 | RCMI | CT + 15 CBCT | Pleine | Vessie: 60-66Gy (30-32f)<br>GG: 40-46Gy | Iso (5 mm) | Pleine | N/A | -Réduction du volume irradié de moitié |
| | Foroudi et al. 2011 | P | 27 | RTC3D | CT + 5 CBCT | Vide | Vessie: 64Gy (32f) | Iso (5 mm) | Vide | 11 | -Réduction des V45Gy et V5Gy de l'intestin grêle de 29% et 15%<br>-Couverture similaire |
| | Kuyumcian et al. 2012 | P | 27 | RTC3D | CT + 5 CBCT | Vide | Vessie: 64Gy (32f) | Iso (5 mm) | Vide | Reconnu mais non spécifié | -Meilleure distribution dans la sélection des plans (PTVsmall et large) |
| | Vestergaard et al. 2014 | R | 13 | VMAT | CT + 4 CBCT | Vide | Vessie: 60Gy (30f)<br>SIB: 70Gy | Aniso | Vide | N/A | -Réduction du volume de tissu sain irradié de 36% avec technique DVF-ART |
| | Vestergaard et al. 2014 | P | 20 | VMAT | CT + 4 CBCT | Vide | Vessie: 60Gy (30f)<br>GG: 48Gy | Iso (5 mm) | Vide | 8 | -Réduction du volume de tissu sain irradié de 183cm3 en moyenne (soit 30%) |
| | Foroudi et al. 2014 | P | 50 | RTC3D | CT + 5 CBCT | Vide | Vessie: 64Gy (32f) | Iso (7 mm) | Vide | Reconnu mais non spécifié | -Mauvaise couverture du CTV du jour dans 18% des cas |
| | Gronborg et al. 2015 | P | 9 | VMAT | CT + 4 CBCT | Vide | Vessie: 60Gy (30f) | Iso (5 mm) | Vide | Reconnu mais non spécifié | -Réduction du volume d'intestin grêle irradié de 113cm3 |
| | Tuomikoski et al. 2015 | R | 10 | RCMI | 1 CT + 4 CBCT (RepeatCBCT)<br>4 CT à 15min d'intervalle (RepeatCT) | Les deux | Vessie: 60Gy (30f) | Aniso | Vide | N/A | -Réduction du volume du PTV de 46% avec méthode CT-repeat et 36% avec CBCT-repeat |
| **PoD individualisé basé sur CT répétés** | Tuomikoski et al. 2011 | P | 5 | VMAT | 4-5 CT (à 15min d'intervalle après vidange + boisson) | Les deux | Vessie: 45-50,4Gy (25-28f)<br>SIB: 55,8-65Gy | Aniso | Vide | 5-10 | -Réduction du volume d'intestin grêle irradié de 155cm3 en moyenne<br>-Réduction du risque de toxicité aigue de grade 2 de 35 à 7% |
| | Lalondrelle et al. 2011 | P<br>A-POLO | 15 | RTC3D | 3 CT (T0, T15 et T30) | Vide, semi-pleine et pleine | Vessie: 36Gy (6f) | Iso (15 mm) | Vide | 15-20 | -Meilleure couverture du PTV (V95%>95%), de 51% à 96% |
| | Hutton et al. 2013 | R<br>A-POLO | 10 | N/A | 2 CT (T0 et T30 après vidange + boisson) | Les deux | Vessie: 55Gy (20f) | Aniso | Vide | 4 | -Temps supplémentaire de 4min par fraction en cas d'ART |
| | McDonald et al. 2013 | P<br>A-POLO | 25 | RTC3D | 2 CT (T0 et T30 après vidange + boisson) | Les deux | Vessie: 36Gy (6f) | Aniso | Vide | 14 | -Réduction du volume de tissu sain irradié de 219cm3 en moyenne<br>-Fréquence d'utilisation des plans « small » et « interm » de 49% et 45% respectivement |
| | Lutkenhaus et al. 2015 | P | 10 | VMAT | 2 CT | Les deux | Vessie et GG: 40Gy (20f)<br>SIB: 55-60Gy | Iso (7 mm / 9 mm si SIB) | Pleine | Reconnu mais non spécifié | -Meilleure couverture des GG (V95%>99%)<br>-Réduction significative des V30Gy et V40Gy de l'intestin grêle |
| | Tuomikoski et al. 2015 | R | 10 | RCMI | 1 CT + 4 CBCT (RepeatCBCT)<br>4 CT à 15min d'intervalle (RepeatCT) | Les deux | Vessie: 60Gy (30f) | Aniso | Vide | N/A | -Réduction du volume du PTV de 46% avec méthode CT-repeat et 36% avec CBCT-repeat |
| | Hafeez et al. 2016 | P<br>A-POLO | 18 | RCMI | 2 CT (T30 et T60 après vidange + boisson) | Pleine (2 temps de remplissage) | Vessie : 52Gy (32f)<br>SIB : 70Gy (32f) | Aniso | Pleine (vidange + boisson 30min avant traitement) | 13 | -D98 moy pour PTV SIB et vessie respectivement de 97.07+/-2.10% et 99.97+/-2.62%<br>-Pas d'augmentation de la toxicité avec escalade de dose |
| **Ré-Opt et PoD** | Vestergaard et al. 2013 | R | 7 | RCMI | CT + 5 CBCT (pour PoD)<br>CBCT quotidien (pour Ré-Opt) | Vide | Vessie: 60Gy (30f) | Iso (3 mm pour PoD / 5 mm pour Ré-Opt) | Vide | N/A | -Réduction du volume de tissu sain recevant 95% de la dose prescrite à 66% pour PoD et 41% pour Ré-Opt |
| | Kong et al. 2018 | R | 10 | RCMI | 1 CT (PoD non indiv)<br>1 CT + 5 CBCT (PoD indiv)<br>CBCT quotidien (Ré-Opt) | Pleine | Vessie : 46Gy (23f) | Iso (0, 5, 10 et 15mm pour PoD non indiv / 5 mm pour PoD indiv et Ré-Opt | Pleine | N/A | -Réduction du volume de tissu sain irradié de 25% (Ré-Opt), 16% (PoD indiv) et 12% (PoD non indiv) versus traitement conventionnel |

a