

[Adaptive radiotherapy Strategies and benefits depending on tumor localization]

A Briens, J Castelli, A Barateau, N Jaksic, K Gnep, A Simon, R de Crevoisier

▶ **To cite this version:**

A Briens, J Castelli, A Barateau, N Jaksic, K Gnep, et al.. [Adaptive radiotherapy Strategies and benefits depending on tumor localization]. Cancer/Radiothérapie, 2019, 23 (6-7), pp.592-608. 10.1016/j.canrad.2019.07.135 . hal-02280250

HAL Id: hal-02280250

https://univ-rennes.hal.science/hal-02280250

Submitted on 20 Jul 2022

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/S1278321819303117
Manuscript_501b0762a0d9d4f30b6b2131cc8577ea

Radiothérapie adaptative : stratégies et bénéfices selon les localisations tumorales

Adaptive radiotherapy: strategies and benefits depending on tumor localization

A. Briens [a], J. Castelli [a,b], A. Barateau [a, b], N. Jaksic [a], K. Gnep [a], A. Simon [b], R. De Crevoisier [a, b]

[a] Département de radiothérapie, centre Eugène Marquis, rue de la Bataille Flandres-Dunkerque, CS 44229, 35042 Rennes cedex, France

[b] Univ Rennes, CLCC Eugène Marquis, Inserm, LTSI – UMR 1099, F-35000 Rennes, France

Auteur correspondant :
Pr. Renaud De Crevoisier,
Département de radiothérapie,
Centre Eugène Marquis,
Rue de la Bataille Flandres-Dunkerque
CS 44229, 35042 Rennes Cedex, France

Conflits d'intérêt : aucun.

Titre courant : Radiothérapie adaptative.

© 2019 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Résumé

La radiothérapie adaptative est une modalité de radiothérapie guidée par l'image avancée intégrant plusieurs planifications pour prendre en compte les variations anatomiques survenant en cours d'irradiation. Schématiquement, deux stratégies de radiothérapie adaptative peuvent être distinguées et combinées selon les localisations tumorales. Une ou plusieurs nouvelles planifications peuvent être proposées pour corriger les variations systématiques telles qu'une fonte tumorale. Une librairie de plans de traitement avec sélection du plan du jour à partir d'une imagerie d'avant le traitement peut par ailleurs être proposée pour corriger les variations aléatoires telles que les bascules de l'utérus ou les variations de volumes de vessie et/ou de rectum. Du fait de fortes variations anatomiques en cours d'irradiation, la radiothérapie adaptative apparaît ainsi particulièrement justifiée pour les tumeurs de la sphère ORL, bronchiques, de la vessie, du col utérin, du rectum, du pancréas, et dans une moindre mesure pour les tumeurs de la prostate et d'autres tumeurs digestives. Pour ces localisations, la radiothérapie adaptative apporte un bénéfice dosimétrique clairement quantifié mais un bénéfice clinique non encore formellement démontré. De ce fait, la radiothérapie adaptative ne peut être proposée dans une pratique de routine clinique mais doit être évaluée sur le plan médico-économique dans le cadre d'essais prospectifs. Un contrôle qualité rigoureux doit y être associé.

Mots clés : radiothérapie adaptative, radiothérapie guidée par l'image

Abstract

Adaptive radiotherapy (ART) is a complexe image-guided radiotherapy modality that comprises multiple planning to account for anatomical variations occurring during irradiation. Schematically, two strategies of RTA can be distinguished and combined according to tumor locations. One or more replanning can be proposed to correct systematic variations such as tumor shrinkage. A library of treatment plans with day-to-day plan selection from cone-beam CT imaging can also be proposed to correct random variations such as uterine motion or bladder/rectum volume changes. Because of strong anatomical variations occurring during irradiation, RTA appears therefore particularly justified in head and neck, lung, bladder, cervical and rectum and pancreas tumors, and to a lesser extent for prostate tumors and other digestive tumors. For these tumor locations, ART provides a fairly clear dosimetric benefit but a clinical benefit not yet formally demonstrated. ART cannot be proposed in a routine practice but must be evaluated medico-economically in the context of prospective trials. A rigorous quality control must be associated.

Keywords : adaptive radiotherapy, image guided radiotherapy

1-Introduction

La radiothérapie adaptative peut se définir comme une modalité de radiothérapie guidée par l'image intégrant une ou plusieurs (nouvelles)planifications. Ces planifications multiples sont justifiées du fait de variations de volume et/ou de forme voire d'activité métabolique, principalement de la cible tumorale et dans une moindre mesure des organes à risque (OAR), survenant très fréquemment en cours d'irradiation. En effet, si un « simple » mouvement de translation/rotation de la cible peut se corriger par un recalage rigide ou un déplacement de table de traitement, les variations de volumes des structures anatomiques sont beaucoup plus complexes à corriger. Ces variations anatomiques peuvent correspondre à des déformations systématiques telles qu'une fonte tumorale ou des glandes parotides saines en cas d'irradiation de cancers ORL, ou bien un amaigrissement progressif du patient en cours d'irradiation. D'autres variations anatomiques ont un caractère plus aléatoires comme les bascules du corps utérin et du vagin en fonction des variations de volumes vésical ou rectal en cas d'irradiation des cancers du col utérin. Les récentes avancées conjuguées de l'imagerie, de l'informatique et de la technologie des accélérateurs correspondant aux techniques de radiothérapie guidée par l'image (IGRT) ont permis historiquement d'objectiver et de quantifier ces variations anatomiques. Selon le type de variations anatomiques, des stratégies de radiothérapie adaptative ont été récemment proposées. De façon schématique, les déformations anatomiques systématiques peuvent être prises en compte par une ou plusieurs nouvelles planifications en cours d'irradiation réalisées soit « *offline* », c'est-à-dire entre les séances de traitement, soit « *online* », c'est-à-dire alors que le patient est sur

la table de traitement. Les variations aléatoires peuvent être corrigées par des librairies de plans de traitement. Ces deux types de stratégies peuvent être conjuguées selon les situations anatomiques. Si la radiothérapie adaptative est une solution thérapeutique innovante très séduisante, elle apparaît cependant très complexe et spécifique selon les localisations tumorales, et dont le bénéfice clinique est en cours de démonstration. Cet article est une revue de la littérature visant à identifier les stratégies et les bénéfices de la radiothérapie adaptative selon les localisations tumorales.

2-Matériels et méthodes

2.1. Sources d'information et recherche

Les recherches ont été réalisées à l'aide de Medline, de Web of Science et de Google Scholar. Les termes suivants ont été utilisés pour les recherches : « adaptive radiotherapy », « adaptive radiation therapy », « image-guided radiotherapy », « image-guided radiation therapy », « prostate cancer », « head and neck cancer », « non small cell lung cancer », « bladder cancer », « cervix cancer », « oesophagus cancer », « liver cancer », hepatocellular carcinoma » « pancreas cancer », « rectal cancer». Après un examen initial des résumés des articles, les publications retenues ont été lues en intégralité et leurs références ont été soigneusement examinées afin d'identifier d'autres publications en lien avec le sujet de recherche.

2.2. Critères d'éligibilité

Des études publiées en anglais et en français traitant de la radiothérapie adaptative et de l& radiothérapie guidée par l'image dans les cancers de prostate, de vessie, du col utérin, bronchiques non à petites cellules, ORL et dans les cancers digestifs (Œsophage, foie, pancréas et rectum) ont été sélectionnées selon les critères suivants :

- articles publiés entre 2000 et 2019.
- articles utilisant des techniques de radiothérapie externe photonique.
- articles dont la pertinence clinique était jugée suffisante, ainsi les études rétrospectives de moins de cinq patients ont été exclues.
- articles dont les techniques de radiothérapie étaient suffisamment détaillées pour pouvoir être reproduites.

Après examen des publications identifiées sur les bases de données, seules les études principales répondant aux critères mentionnés ci-dessus ont été retenues. Ainsi, un total de 89 études ont été retenues pour des cancers de la prostate (11 études), ORL (15 études), pulmonaires (15 études), de vessie (20 études), du col utérin (12 études), de l'œsophage (3 études), du foie (3 études), du pancréas (6 études) et du rectum (4 études). Ces différentes localisations ont été classées comme étant traitées principalement par des approches de nouvelle planification en cours de traitement (soit les trois premières localisations citées ci-dessus), ou par des approches de bibliothèques de plans de traitement (les autres localisations).

3-Radiothérapie adaptative par replanification(s)

3.1 Radiothérapie adaptative dans les cancers de prostate

3.1.1 Justifications des stratégies de radiothérapie guidée par l'image et adaptative

Du fait des relations dose-effet démontrées à la fois pour le cancer prostatique et la plupart de la toxicité pelvienne associée, un enjeu majeur thérapeutique est que la dose délivrée corresponde à la dose planifiée. La prostate se déplace principalement dans un axe antéropostérieur (jusqu'à 2 cm) et cranio-spinal (jusqu'à 1, 2 cm) du fait des variations de volume rectal. Les conséquences négatives de l'absence de prise en compte des déplacements prostatiques inter et intra-fraction ont été démontrées, à la fois en termes de diminution de couverture des volumes cibles (prostate et vésicules séminales) conduisant à un risque de récidive [1,2], et également de surdosage des organes à risque conduisant à un risque de toxicité [3]. Ces incertitudes ont été tout d'abord prises en compte par le choix de marges suffisantes entre le volume cible anatomo-clinique (CTV) et le volume cible prévisionnel (PTV). Des techniques de guidage par l'image proposant un recalage rigide de la prostate par déplacement de la table de traitement, à partir d'une visualisation prostatique directe (imagerie pré-traitement) ou indirecte (marqueurs intraprostatiques), ont ensuite été développées afin de corriger ces déplacements prostatiques. La RCMI guidée par l'imageest ainsi recommandée en cas d'irradiation prostatique, avec des marges entre le CTV (volume cible anatomoclinique) et le PTV d'au moins 5 mm [4]. Un choix de marges déterminées à l'échelle populationnelle peut cependant être inadapté dans certains cas : insuffisantes en cas de bascule/rotation

importante de la prostate non corrigée par un simple recalage rigide, ou excessives en cas de variations importantes de volume du rectum ou de la vessie. Ces cas particuliers pourraient justifier la mise en œuvre d'une stratégie de radiothérapie adaptative.

3.1.2 Techniques de radiothérapie adaptative dans les cancers de prostate

Onze études de radiothérapie adaptative ont été retenues dans le traitement du cancer de prostate [5–15], dont 8 étaient prospectives [5,6,8,9,11,14–16]. Sept d'entre elles intégraient des replanification(s) en cours de traitement. Ces études proposaient une première planification avec une marge CTV-PTV d'environ 1 cm pendant la première semaine de traitement. Une seconde planification était ensuite générée avec un PTV « spécifique patient » déterminé à partir du scanner initial et des images acquises au cours des quatre premières séances d'irradiation par imagerie embarquée ou scanner. Cette approche a permis de prendre ainsi en compte les mouvements et les déformations des organes internes du patient en cours de radiothérapie, permettant une réduction des marges CTV-PTV [5–10,12]. Une autre stratégie de radiothérapie adaptative consiste à adapter chaque jour le plan de traitement initial en fonction de la position de la prostate et des organes à risque. Cette stratégie est basée sur une propagation des contours initiaux sur les images acquises chaque jour sur l'accélérateur linéaire (scanographie ou tomographie conique [CBCT]) à partir desquels un nouveau plan de traitement est calculé chaque jour ([11,13,14]. Une approche d'adaptation intra-fraction a aussi été proposée, reposant sur une modification de l'ouverture du collimateur multilames suivant la position du volume cible identifiée grâce à des marqueurs prostatiques. Une étude a ainsi

montré que l'adaptation géométrique des contours, en fonction des variations de position des marqueurs intra-prostatiques permettait d'améliorer la précision de la radiothérapie [11]. Enfin, une dernière approche proposait une librairie de plans de traitements générée à partir du scanner de planification et d'un modèle mathématique simulant les différentes positions possibles de la prostate au cours du traitement. Le plan de traitement sélectionné était celui le plus adapté à la position de la prostate du jour, repérée sur la t tomographie conique avant le traitement [15].

3.1.3 Bénéfices dosimétriques de la radiothérapie adaptative prostatique

Huit études sur les onze retenues ont montré des résultats dosimétriques intéressants de la radiothérapie adaptative [5,6,8–11,13,15], dont cinq études comparant les plans de traitements réalisés avec et sans techniques adaptatives [5,9,10,13,15] (Tableau 1). Parmi ces bénéfices, plusieurs études ont rapporté une très bonne couverture des volumes cibles par les techniques de radiothérapie adaptative avec un CTV couvert par le PTV dans plus de 96 % des cas [9], une augmentation de la dose dans le CTV de l'ordre de 2,5 % [13] et une correction des sous-dosages de la prostate liés aux mouvements de 13 % [15]. Dans le même temps, l'utilisation de la radiothérapie adaptative permet de diminuer les volumes traités : le PTV est ainsi réduit de 24 à 49 % [5,9] par une réduction des marges CTV-PTV de 40 à 70 % [8,10,11]. Cette réduction du PTV a permis de diminuer la dose aux organes à risque, notamment à la vessie avec une réduction de dose de 16 à 19,3 % et dans le rectum avec une réduction de dose de 2 à 19 % et de 4,8 Gy en comparaison aux techniques non adaptatives [9,13]. L'association

d'une meilleure couverture des volumes cibles et d'une meilleure épargne des organes à risque permettait finalement d'augmenter la dose dans la prostate de 5 à 7,5 % [5,6].

3.1.4 Bénéfices cliniques de la radiothérapie adaptative dans les cancers de la prostate

Cinq études suggèrent un bénéfice clinique de la radiothérapie adaptative [6–8,12,14], mais sans comparaison prospective avec une approche standard (Tableau 1). A 5 ans, les taux de contrôle biochimique et locorégional étaient élevés (de 85 à 89 %, et 100 % respectivement) [12,14]. La toxicité était globalement faible, avec des taux de toxicité aiguë gastro-intestinale (GI) ou génito-urinaire (GU) de grade ≥ 3 inférieurs à 8 % et des taux de toxicité tardive de grade ≥ 3 inférieurs à 4 % [6–8,12,14] (Tableau 1).

Au total, si le recalage de la prostate guidé par l'image est la technique de référence pour prendre en compte le déplacement prostatique, il est possible qu'une approche plus complexe de radiothérapie adaptative puisse bénéficier à certains patients.

3.2 Radiothérapie adaptative dans les cancers ORL

3.2.1 Justifications de la radiothérapie adaptative dans les cancers ORL

D'importantes diminutions des volumes tumoraux et une diminution du volume des glandes parotides sont fréquemment rencontrées au cours des sept semaines de

chimioradiothérapie concomitante. Ces diminutions de volume combinées à un amaigrissement du patient peuvent conduire à des modifications anatomiques majeures par rapport au plan de traitement initial ainsi qu'à un mouvement du patient sous le masque de contention, responsables de surdosage des organes à risque, voire de « sous-dosage » des volumes cibles [17–19]. Ainsi, dans les cancers localement évolués de l'oropharynx, les diminutions de volume systématiques peuvent conduire à un déplacement progressif des parotides, initialement relativement bien épargnées à la planification, vers le PTV recevant une dose élevée. La radiothérapie adaptative dans les cancers ORL apparaît donc justifiée pour épargner les organes à risque (principalement les parotides et la moelle) tout en maintenant, voire même en augmentant la couverture des volumes cibles.

3.2.2 Techniques de radiothérapie adaptative dans les cancers ORL

Les résultats intéressants de la radiothérapie adaptative de 15 études ont été rapportés dans les cancers ORL [17,20–33], dont neuf études prospectives [17,21–23,26–29,31]. L'approche de radiothérapie adaptative de référence pour prendre en compte les modifications anatomiques en cours de radiothérapie des tumeurs ORL est basée sur une ou plusieurs nouvelles planification(s) à partir de scanographuies hebdomadaires en cours de traitement [17,20–33] (Tableau 2). Systématiquement ou en cas de déviations anatomiques ou dosimétriques significatives par rapport au plan de traitement initial, un nouveau plan de traitement est ainsi calculé à partir d'une scanographie per-thérapeutique. Une nouvelle planification hebdomadaire systématique est particulièrement lourde. Des travaux de modélisation visant l'épargne des parotides

montrent cependant que si le bénéfice dosimétrique augmente avec le nombre de planifications, un bon ratio cout/bénéfice correspond à seulement trois nouvelles planifications réalisées précocement (les deux premières semaines et la cinquième). Une autre approche de radiothérapie adaptative, visant une escalade de dose dans la tumeur, consiste à réaliser des replanifications non pas seulement à partir de données anatomiques TEP-scanographies réalisées, avant et pendant le traitement [23,26]. Cette stratégie de radiothérapie adaptative a pour objectif d'améliorer le taux de contrôle local tout en épargnant mieux les structures anatomiques impliquées dans la salivation et la déglutition.

3.2.3 Bénéfices dosimétriques de la radiothérapie adaptative dans les cancers ORL

Le principal bénéfice dosimétrique apporté par la radiothérapie adaptative, rapporté dans dix études [17,21–23,26–28,30,33,34] dont six comparant des techniques adaptatives et non adaptatives, est la réduction de dose dans les organes à risque du fait de la diminution du volume du PTV [26–28,30,31,33] (Tableau 2). En particulier, il a été retrouvé un bénéfice de la radiothérapie adaptative pour les glandes parotides avec une réduction de dose allant de 1,3 à 5,1 Gy. La moelle épinière est également mieux épargnée, ainsi que la cavité buccale, le larynx et les structures impliquées dans la déglutition. Concernant la couverture des volumes cibles (GTV [volume tumoral macroscopique], CTV, PTV), cinq études ont rapporté un bénéfice de la radiothérapie adaptative [17,26,28,33,34]. Il a été ainsi retrouvé une amélioration de la couverture des

volumes cibles de 10,7 %, une augmentation de la dose dans le CTV de 1,2 Gy et une meilleure homogénéité de dose au sein de ces volumes (Tableau 2).

3.2.4 Bénéfices cliniques de la radiothérapie adaptative dans les cancers ORL

Huit études ont évalué les bénéfices cliniques d'une approche de radiothérapie adaptative dans les cancers ORL [20,22–25,27,29,32] dont cinq ont comparé de façon rétrospective [20,24,25,32] ou prospective non randomisée, la radiothérapie adaptative à une approche de RCMI standard [27] (Tableau 2). La décision de nouvelle planification était également liée à la fonte tumorale, d'où un biais potentiel de sélection de patients en situation de bonne réponse [20,24,25].

Ces études suggèrent que la radiothérapie adaptative améliorerait le taux de contrôle locorégional dans 3 essais, de 4,6 à 9 %. Le bénéfice de la radiothérapie adaptative pour diminuer la toxicité aiguë sévère (de grade ≥ 3) est suggéré par une étude qui montrait une réduction significative des risques de mucite de 35 à 15 % et de radiodermite de 29 à 15% par l'utilisation des techniques adaptatives en comparaison à la radiothérapie standard [32]. Enfin, une étude a également montré une amélioration significative de la qualité de vie après une radiothérapie adaptative par rapport à une radiothérapie standard [24]. L'étude française de phase III ARTIX (PAIR VADS) a inclus 174 patients atteints d'un cancer localement évolué de l'oropharynx (PAIR VADS), randomisés entre une RCMI standard et une RCMI hebdomadaire pour diminuer le risque de xérostomie. Les résultats devraient être prochainement publiés.

Au total, la radiothérapie adaptative apparait très justifiée dans les cancers ORL localement avancés (en particulier pour les tumeurs de l'oropharynx), à la fois pour diminuer la toxicité (principalement la xérostomie) et pour augmenter le taux de contrôle local. Si une seule nouvelle planification peut être proposée dans une pratique de routine, le bénéfice clinique d'une approche de radiothérapie adaptative basée sur plusieurs nouvelles planifications est probable mais non encore démontré.

3.3 Radiothérapie adaptative dans les cancers bronchiques

3.3.1 Justifications de la radiothérapie adaptative dans les cancers bronchiques

Plusieurs études ont montré une amélioration du taux de contrôle locorégional par une escalade de dose en radiothérapie sur le volume tumoral, dont la faisabilité est cependant limitée par la toxicité pulmonaire et œsophagienne [35–38]. L'étude du Radiation Therapy Oncolgy Group (RTOG) 0617 a même retrouvé une moins bonne probabilité de survie globale après escalade de dose en radiothérapie qui pourrait s'expliquer par une augmentation de la toxicité, principalement œsophagienn,e de la radiothérapie [36]. Cette toxicité s'explique en partie par l'incertitude de positionnement des volumes cibles délinéés lors de la planification, conduisant à utiliser des marges suffisantes, adaptées à l'utilisation ou non de dispositifs prenant en compte les mouvements respiratoires [39]. Au cours d'une radiothérapie de cancers pulmonaire, les variations anatomiques sont liées au déplacement et à la diminution du volume tumoral supérieure à 50 % [40,41] ainsi qu'à des phénomènes d'atélectasie ou d'épanchement

pleural liés à la tumeur [42–47]. Outre les mouvements respiratoires, ces modifications survenant en cours de traitement peuvent être responsables d'écarts importants entre la dose initialement planifiée et la dose délivrée, pouvant notamment conduire à un « sous-dosag »e des volumes cibles et à un surdosage des organes à risque (poumon sain, cœur et œsophage) [42,47]. C'est pourquoi la radiothérapie adaptative s'est développée dans le traitement du cancer bronchique avec pour objectifs de maintenir la dose planifiée dans les volumes cibles tout au long du traitement, de diminuer la toxicité du traitement en améliorant la précision de la radiothérapie et ainsi de permettre une escalade de dose sur le volume tumoral afin d'améliorer le taux de contrôle locorégional.

3.3.2 Techniques de radiothérapie adaptative dans les cancers bronchiques

Au total, 15 études sur une stratégie de radiothérapie adaptative dans les cancers bronchiques non à petites cellules [45,46,48–60], dont 10 études prospectives [45,46,48,49,53,55–59] (Tableau 3) ont été rapportées. L'utilisation de nouvelle(s) planification(s) à partir d'une ou plusieurs scanographie(s) réalisée(s) en cours de traitement représente la stratégie de radiothérapie adaptative la plus étudiée. La constatation sur les imageries per-thérapeutiques (scanner ou tomographie conique) de variations anatomiques par rapport au scanner de planification conduit ainsi à la réalisation de nouvelle(s) planification(s) [45,46,49–54,56,58,60]. Une autre stratégie de radiothérapie adaptative utilisant l'imagerie métabolique à partir de TEP-scanographie s'est également développée. Elle consiste à réaliser des TEP-scaographies avant et en cours de traitement dans un objectif d'escalade de dose, en ciblant spécifiquement par

nouveele(s) planification(s), les zones présentant toujours un hypermétabolisme [48,55,57,59] (Tableau 3).

3.3.3 Bénéfices dosimétriques de la radiothérapie adaptative dans les cancers bronchiques

La quasi-totalité des études ayant étudié la radiothérapie adaptative dans le cancer bronchiques ont trouvé des résultats dosimétriques intéressants avec 13 études comparant une stratégie de radiothérapie adaptative à une radiothérapie standard [45,48–56,59,60] (Tableau 3). L'avantage prédominant d'une radiothérapie adaptative semble être une réduction de la dose délivrée aux organes à risque Ainsi la dose dans les poumons est réduite en moyenne de 0,66 à 2,5 Gy, la dose dans le coeur de 0,37 Gy à 3,9 Gy, la dose à l'œsophage de 1,17 à 2,6 Gy et enfin, la dose dans la moelle de 0,66 Gy à 1,58 Gy [45,48–50,52,54–56,59,60] (Tableau 3).

En ce qui concerne les volumes cibles, le principal bénéfice dosimétrique d'une radiothérapie adaptative est la possibilité de réaliser une escalade de dose jusqu'à 17 Gy, notamment par l'utilisation dd'une TEP-scanographie, jusqu'à des doses atteignant 83 Gy [46,48,50,51,55,57,60]. Cette escalade de dose est associée à une augmentation significative de la probabilité de contrôle tumoral (TCP), de l'ordre de 40 % [50].

3.3.4 Bénéfices cliniques de la radiothérapie adaptative dans les cancers bronchiques

La radiothérapie adaptative semble apporter un bénéfice sur le contrôle locorégional avec assez peu de réponses complètes après traitement mais un taux de réponses partielles important et un taux de patients en situation de réponse de l'ordre de 90 à 100 % [52,55]. Les taux de contrôle locorégional à deux ans sont de l'ordre de 60 à 70 % [53,57,58]. Seule une étude a comparé les stratégies adaptatives et non adaptatives, concluant à un meilleur taux de contrôle local par radiothérapie adaptative, de 47 à 65% [53]. La probabilité de survie globale à deux ans rapportée dans ces études reste cependant faible, de l'ordre de 30 à 50 % [55,57].

La toxicité aiguë et tardive sévère (≥ grade 3), principalement à type d'œsophagite, de pneumopathie et de toxicité cardiaque après radiothérapie adaptative a été rapportées à des taux faibles (≤ 10 %) dans la plupart de ces études [52,55,58]. Une étude a montré une diminution significative du risque de pneumopathie sévère de 22 à 18 % avec l'utilisation d'une radiothérapie adaptative, par rapport à une technique non adaptative [53]. Des taux de toxicité aiguë plus élevés (28,6% de toxicité de grade ≥ 3) ont cependant été rapportés dans une étude de radiothérapie adaptative avec escalade de dose [57] (Tableau 3).

Au total, une stratégie de radiothérapie adaptative par nouvelle(s) planification(s) apparait très justifiée dans les cancers bronchiques, avec un bénéfice dosimétrique clairement quantifié mais un bénéfice clinique seulement suggéré.

4-Radiothérapie adaptative par sélection de plans

4.1 Radiothérapie adaptative dans les cancers de vessie

4.1.1 Justifications de la radiothérapie adaptative dans les cancers de vessie

L'une des principales difficultés au cours d'une radiothérapie vésicale tient aux variations de volume et de forme de la vessie en cours d'irradiation. Afin de tenir compte de ces incertitudes, des conseils de miction sont donnés au patient dans le but de réaliser la radiothérapie vessie vie et ainsi d'obtenir un volume vésical le plus reproductible possible, associés à l'utilisation de marges relativement importantes, jusqu'à 2cm [61–66]. Malgré ces recommandations, le volume vésical est très souvent variable en cours d'irradiation, chez une population souvent âgée, et potentiellement peu observante du fait de la pollakiurie survenant en cours d'irradiation. Au niveau dosimétrique, une vessie trop distendue peut conduire à un sous-dosage tumoral [63,64,67] et une vessie vide à une augmentation de la dose aux structures digestives [68,69]. La radiothérapie adaptative dans les cancers de vessie a pour objectif de prendre en compte les variations de volume de vessie, à la fois pour traiter la totalité de la vessie en épargnant au mieux les structures digestives, mais aussi pour bien cibler la tumeur/lit tumoral en cas de surimpression.

3.3.2 Techniques de radiothérapie adaptatives dans les cancers de vessie

Vingt études de radiothérapie adaptative dans le cancer de vessie ont été retenues et l'ensemble de ces études ont utilisé des techniques de sélection de plans de traitements, soit seules, soit en comparaison à d'autres techniques de radiothérapie adaptative [70–89]

(Tableau 4). Un total de 17 études parmi les 20 retenues étaient prospectives [70–72,74–80,82,84–88] .

La stratégie de radiothérapie adaptative consiste à créer tout d'abord une librairie de plans de traitement proposant des PTV couvrant les différents volumes et positions de la vessie, puis l'acquisition d'une image permet de sélectionner le plan de traitement le plus adapté à la position de la vessie du jour. Deux méthodes de création de librairie de plans de traitement peuvent être distinguées. La première méthode consiste à générer « a priori » des marges variables de 0,5 à 2 cm autour de la vessie, en particulier dans la direction supérieure, soumise aux plus fortes variations, pour couvrir les différentes positions vésicales [70,73,76,81,86,87,89]. L'autre méthode peut elle-même se diviser en deux approches alternatives. Trois scanners de planification (vessie vide, vessie de volume intermédiaire et vessie pleine) peuvent être réalisés pour générer trois plans de traitement [73,75,77–79,85,88]. L'association du scanner de planification et d'imageries acquises en cours de traitement par tomographie conique la première semaine peuvent permettre de générer une librairie de plans de traitement personnalisée, correspondant à trois positions possibles représentatives de la vessie [71,72,74,80–84,89]. Ces deux méthodes de création de plans de traitement ont été comparées dans trois études avec des résultats divergents [73,81,89]. Enfin, une autre stratégie de radiothérapie adaptative à adapter le plan à chaque séance en se basant sur l'imagerie du jour (tomographie conique ou scanographie de haute énergie [MVCT]) [80,89]. Cette stratégie est appelée radiothérapie adaptative en direct (online) puisque le patient est présent sur la table de traitement pendant l'adaptation du plan de traitement (ré-optimisation du plan de traitement au pupitre avec les nouveaux contours).

3.3.3 Bénéfices dosimétriques de la radiothérapie adaptative dans les cancers de vessie

Même si quatre études ont rapporté une amélioration de la couverture des volumes cibles par l'utilisation de la radiothérapie adaptative [71,74,79,86], le principal bénéfice de la radiothérapie adaptative semble résider dans une meilleure épargne des organes à risque. En effet, en améliorant le ciblage vésical, les techniques adaptatives permettent une réduction des marges habituelles et ainsi une diminution du volume de tissus sains irradiés de 27 à 40 % [72,75,82]. Un total de 13 études rapportent une réduction de dose à la cavité abdominale de 24 à 43 % du fait d'une diminution de volume de la cavité abdominale irradié variant de 15 à 82 % selon les études [70–75,77,79–86,89] (Tableau 4). En ce qui concerne la couverture de la vessie, la radiothérapie adaptative a conduit à une augmentation de la couverture du CTV, plus de 98 % du CTV recevaient au moins 95 % de la dose prescrite [74,79,86]. Une étude comparative a en particulier montré la supériorité de la radiothérapie adaptative, par rapport aux techniques non adaptatives, avec une augmentation importante de la dose minimale dans le CTV de 60 à 95 % de la dose prescrite [71].

3.3.4 Bénéfices cliniques de la radiothérapie adaptative dans les cancers de vessie

Cinq études, toutes prospectives ont étudié les bénéfices cliniques de la radiothérapie adaptative dans le cancer de vessie [74,76,78,87,88] (Tableau 4). Parmi ces

études, une seule a comparé une radiothérapie adaptative avec les techniques de radiothérapie standard. L'utilisation de la radiothérapie adaptative semble apporter un bénéfice sur le contrôle loc-régional et la survie. Une étude a montré 100 % de réponses complètes après une radiothérapie adaptative pour dix patients [76]. Les taux de contrôle local étaient aussi très élevés, variant de 93 % à un an à 78 % à trois ans [78,87,88]. Une étude a rapporté un taux de survie sans maladie de 66 % à trois ans. Les taux de survie globale varient de 63 % à un an à 67 % à trois ans, selon les études [87,88]. D'avantage que sur l'amélioration du contrôle local et de la survie, le bénéfice de la radiothérapie adaptative apparaît principalement sur la réduction de toxicité. En ce qui concerne les effets urinaires (grade ≥ 3), les toxicités aiguës étaient retrouvées chez 11 à 18 % des patients et la toxicité tardive chez environ 5 % des patients. La toxicité gastro-intestinale sévère apparait très faibl (≤ 4 %) [74,76,78,87,88] (Tableau 4).

L'étude Hybrid-CRUK/12/055 est un essai de phase 2 randomisant l'utilisation ou non de la radiothérapie adaptative avec un schéma de radiothérapie vésicale de 36 Gy en six fractions. Cette étude a montré une réduction de la toxicité génito-urinaire et gastro-intestinale aiguë et tardive, mais des essais randomisés comparatifs sont nécessaires pour quantifier les bénéfices de la radiothérapie adaptative [90].

Au total, une radiothérapie adaptative par librairie de plans de traitement établie pour différents volumes de vessie, avec une sélection basée sur l'image du jour parait simple à mettre en place et peut être proposée dans une pratique de routine. Le bénéfice clinique de cette radiothérapie adaptative est très probable, principalement pour diminuer la toxicité.

4.2 Radiothérapie adaptative dans les cancers du col utérin

4.2.1 Justifications de la radiothérapie adaptative dans les cancers du col utérin

En cas d'irradiation des cancers du col utérin, la RCMI permet d'améliorer la conformation de la dose délivrée aux volumes cibles tout en épargnant mieux les organes à risque (vessie, structures digestives et os pelviens), conduisant de ce fait à un bénéfice sur les plans dosimétriques et cliniques [91–94]. Le bénéfice d'une RCMI repose sur une définition et un repérage précis des volumes d'intérêt. Cependant, les volumes pelviens peuvent présenter des variations anatomiques pouvant conduire à d'importants écarts entre la dose planifiée et la dose délivrée. Ainsi, l'utérus présente un mouvement de bascule et le fond utérin peut se déplacer jusqu'à 5 cm dans l'axe antéropostérieur, liés aux variations de volume vésical. Le col utérin et le vagin peuvent également présenter des mouvements de translation importants (jusqu'à 2 cm dans l'axe antéropostérieur), liés à la distension rectale [95]. Le volume tumoral diminue aussi régulièrement en cours d'irradiation (en moyenne 63 % à la fin du traitement) [96]. Un utérus, au départ « fixé » par une tumeur volumineuse (quel que soit le volume vésical), peut ensuite progressivement se mobiliser en cours d'irradiation. Pour toutes ces raisons, le traitement du cancer du col utérin a été un des principaux modèles de développement de la radiothérapie adaptative.

4.2.2 Techniques de radiothérapie adaptatives dans les cancers du col utérin

Douze études de radiothérapie adaptative dans le cancer du col utérin ont été retrouvées, basées sur une librairies de plan de traitement ou bien sur une ou plusieurs replanification(s) en cours de radiothérapie [97–108] (Tableau 5). La technique prédominante est celle reposant sur une librairie de plans de traitement [98–100,103–108]. Des scanners de planification réalisés à plusieurs niveaux de remplissage vésical ont permis la construction de deux à trois plans de traitement correspondant aux positions possibles de l'utérus dans la plupart des études [98–100,103,106,107]. Une autre méthode de création de librairies de plans de traitement consiste à utiliser le scanner de planification ainsi que les tomographies coniques acquises au cours de la première semaine de traitement pour générer trois plans « personnalisés » couvrant les différentes positions des volumes cibles au cours du traitement [104]. Enfin, des modèles mathématiques ont également été développés afin de créer « in silico » des librairies de plans de traitement incluant les positions possibles des volumes cibles au cours de la radiothérapie [105,108]. L'imagerie pré-traitement quotidienne permet ensuite de sélectionner chaque jour le plan de traitement le plus adapté selon la position du volume cible. Une approche par replanification en cours de radiothérapie a également été testée dans le cancer du col utérin. Elle permet de prendre en compte les modifications anatomiques systématiques telles qu'une fonte tumorale. Un ou plusieurs scanographie(s) sont réalisés en cours de traitement et une ou plusieurs planification(s) sont proposée(s), en cas d'écart significatif avec la planification initiale préthérapeutique [97,101,102].

4.2.3 Bénéfices dosimétriques et cliniques de la radiothérapie adaptative dans les cancers du col utérin

L'ensemble des études ayant utilisé une librairie de plans de traitement étaient comparatives, par rapport à des techniques non adaptatives. Ces études ont montré des bénéfices dosimétriques en termes d'épargne des organes à risque [98–100,103–108]. En ce qui concerne le rectum, la radiothérapie adaptative permet de diminuer la dose reçue de 1,1 à 20 % et le volume irradié de 26 à 74 %. Pour la vessie, la radiothérapie adaptative diminue la dose reçue de 3,2 % à 13 % et le volume irradié de 5 à 45 %. Enfin, la cavité intestinale est aussi mieux épargnée avec une réduction de dose de 0,3 à 2 % grâce à l'utilisation de la radiothérapie adaptative. Trois études ont également montré une amélioration de la couverture du CTV par la radiothérapie adaptative avec des bénéfices de l'ordre de 1,5 Gy [103,106,108] (Tableau 5).

Concernant les stratégies de radiothérapie adaptative par nouvelles(s) planification(s), quatre études ont rapporté un bénéfice pour améliorer l'irradiation des volumes cibles [97,101,102] et une étude a rapporté une diminution de dose aux organes à risque (rectum, sigmoïde, intestin grêle et vessie) [101]. Les études retenues n'ont pas montré de bénéfice clinique de la radiothérapie adaptative dans le traitement du cancer du col utérin.

Une étude de phase II (PHRC [Programme Hospitalier de Recherche Clinique] ARCOL) est actuellement en fin d'inclusion, testant le bénéfice d'une radiothérapie adaptative combinant à la fois une stratégie de librairie de plans de traitement et de

replanification à mi-traitement, si nécessaire, pour diminuer la toxicité génito-urinaire et gastro-intestinale.

Au total, une stratégie de radiothérapie adaptative combinant à la fois une librairie de plans de traitement et une nouvelle planification est justifiée dans les cancers du col utérin. Cette stratégie est en cours d'évaluation et ne peut pas encore être proposée dans une pratique de routine.

5-Radiothérapie adaptative dans les tumeurs digestives.

La radiothérapie adaptative a été moins étudiée dans le cas de tumeurs digestives que dans les localisations anatomiques précédemment décrites. Néanmoins, plusieurs études ont rapporté des résultats intéressants dans le traitement des cancers de l'œsophage, du foie, du pancréas et du rectum (Tableau 6).

5.1 Radiothérapie adaptative dans les cancers de l'œsophage

La radiothérapie dans le cancer de l'œsophage localement évolué est soumise à une double contrainte :

- la nécessité d'inclure des volumes cibles étendus afin d'optimiser le taux de contrôle loco-régional et d'améliorer le pronostic [109].
- le risque important de toxicité lié à la proximité de l'œsophage avec les organes à risque que sont les poumons et le cœur [110].

Dans ce cadre, la radiothérapie adaptative a été étudiée dans trois études [111–113] (Tableau 6). La radiothérapie adaptatibe était basée sur des techniques de nouvelle planification, soit à partir d'une scanographie réalisé à mi-traitement [111], soit en construisant un CTV « composite » à partir des tomographies coniques acquises en cours de traitement [112,113]. Ces études ont toutes montré une bonne couverture des volumes cibles et deux d'entre elles ont montré une meilleure épargne des organes à risque avec une diminution de dose dans les poumons (volume recevant plus de 20 Gy, V20) diminué d'environ 35% et au cœur (dose moyenne, Dmoy) de 17 à 23 % [112,113]. Les bénéfices cliniques d'une radiothérapie adaptative pour un cancer de l'œsophage n'ont pas été étudiés dans ces études.

5.2 Radiothérapie adaptative dans les cancers primitifs du foie

Afin d'améliorer encore la précision du traitement par radiothérapie stéréotaxique des carcinomes hépatocellulaires, des techniques adaptatives ont été testées dans trois études (Tableau 6). Deux études ont utilisé une technique d'adaptation de plans online, en propageant les contours du scanner initial sur les scanographies en cours de traitement acquis à chaque séance. Un nouveau plan de traitement pour chaque séance a ainsi pu être calculé et appliqué pour la séance du jour [114,115]. Ces études ont surtout mis en évidence une amélioration de la couverture des volumes cibles et notamment du CTV de l'ordre de 5% permettant une escalade de dose de 1 à 2 Gy tout en respectant les contraintes de doses dans les organes à risque [115]. Enfin, une étude récente a utilisé l'imagerie métabolique pour estimer la fonction hépatique via l'injection de vert

d'indocyanine. L'adaptation du plan à partir de cette imagerie, a permis une diminution du déclin des fonctions hépatiques avec un taux de contrôle local à 2 ans de 95 % et un de survie globale à 2 ans de 36 % [116] (Tableau 6).

5.3 Radiothérapie adaptative dans les cancers du pancréas

L'efficacité de la radiothérapie dans le cancer du pancréas est limitée par les contraintes de doses aux organes à risque que sont principalement le duodénum, les intestins autres que le duodenum et l'estomac [117]. Le contrôle tumoral est lié à la dose délivrée aux volumes cibles mais ces volumes subissent d'importantes variations inter et intra-fractions, allant jusqu'à 2 cm, principalement dans la direction supéro-inférieure et latéro-latérale, justifiant l'utilisation de marges de l'ordre de 1 à 2 cm autour de ces volumes [118,119].

Si la prise en compte des mouvements respiratoires et le guidage par l 'image ont permis d'améliorer la précision de la radiothérapie, une stratégie de radiothérapie adaptative est justifiée du fait de ces variations anatomiques. Elle a été rapportée dans 6 études [120–125] (Tableau 6). La radiothérapie adaptative consistait en une adaptation quotidienne de plans, ajustés à partir des données du jour acquises par tomographie conique [123], scanographie quadridimensionnelle [120–122] ou IRM [124,125].

Ces études ont seulement mis en évidence des bénéfices dosimétriques avec une réduction de la dose aux organes à risque, principalement au duodénum avec un volume recevant plus de 50,4 Gy diminuant de 43,4 à 15,6 % [120,121,123,124]. De même, des bénéfices dosimétriques ont également été retrouvés au niveau du foie, de l'estomac et

des intestins autres que le duodénum [120,124]. En ce qui concerne les volumes cibles, une meilleure couverture et une meilleure homogénéité de dose ont également été rapportées [122–125]. L'étude d'El-Bared *et al*., en particulier a montré une amélioration de la couverture du PTV de 80,4 à 90 % par la radiothérapie adaptative (Tableau 6).

5.4 Radiothérapie adaptative dans les cancers du rectum

La radiothérapie néoadjuvante, associée ou non à de la chimiothérapie, est proposée dans les cancers du rectum localement avancés [126]. De nombreuses variations anatomiques peuvent également survenir dans le pelvis, liés principalement aux variations de volume du rectum et de la vessie, compromettant ainsi potentiellement l'efficacité et augmentant les effets indésirables de la radiothérapie. Ainsi les mouvements du rectum sont principalement dans l'axe supéro-inférieur et antéropostérieur de l'ordre de 1 cm [127–129]. Afin de prendre en compte ces modifications anatomiques, l'utilisation de la radiothérapie adaptative a été étudiée dans 4 études (Tableau 6). Une stratégie de nouvelles planifications à partir de la reconstruction d'un CTV moyen sur la scanographie initiale et sur une à cinq scanographies réalisés les jours de la première semaine puis chaque semaine a ainsi été proposée. Cette radiothérapie adaptative a permis de réduire les marges autour du CTV et de ce fait de diminuer la dose à l'intestin [130]. La mobilité rectale principalement antérieure, variant avec le degré de distension, a aussi justifié une stratégie de radiothérapie adaptative par librairie de plans de traitement [131–133]. Des librairies de plans de traitement ont ainsi été créées, soit à partir de scanographies quotidiennes [133],

soit en faisant varier les marges antérieures du PTV [131,132]. Il a été montré une concordance inter-observateurs dans la sélection des plans [131]. Un bénéfice dosimétrique consistant en une meilleure épargne de la vessie avec une réduction de dose de 6,9 % et de la cavité abdominale avec une diminution de volume irradié (V15, volume recevant 15 Gy) de 18,4 cc a été obtenu. Cet effet s'explique en partie par une réduction des marges du PTV de 0,7cm et ainsi de son volume d'environ 15 % [132,133].

7-Conclusions et perspectives

La radiothérapie adaptative est une technique complexe de radiothérapie guidée par l'image permettant de prendre en compte les variations anatomiques survenant en cours d'irradiation. Les variations anatomiques systématiques peuvent être corrigées par une stratégie de replanification(s) et les variations aléatoires par une librairie de plans de traitement. La mise en œuvre d'une stratégie de radiothérapie adaptative trouve une justification forte dans de nombreuses localisations tumorales. Si son bénéfice est quasiment systématiquement démontré sur le plan dosimétrique pour les localisations sélectionnées, son bénéfice clinique n'est cependant pas encore formellement démontré. La radiothérapie adaptative ne peut donc être proposée en routine, sauf pour les tumeurs de vessie (librairie de plans de traitement) ou pour certaines tumeurs ORL localement avancées (une seule nouvelle planification). Cette approche apparait aussi particulièrement justifiée dans le cadre des traitements hypofractionnés puisque la diminution du nombre de séances compense peu les variations aléatoires anatomiques. De nombreuses questions restent par ailleurs posées, en particulier le nombre et le moment

optimal des nouvelles planifications ainsi que l'identification claire des patients pouvant bénéficier de cette stratégie dans les localisations analysées. Une stratégie de guidage par la dose (ou monitoring de dose), consistant à rapporter la dose à la séance et surtout la dose cumulée dans les différents volumes d'intérêt, séance après séance, pourrait être contributive pour une prise de décision de traitement par radiothérapie adaptative (Figure 1). Le contrôle qualité et le coût des stratégies de radiothérapie adaptative sont aussi des questions cruciales. La nouvelle génération des machines de traitement conjuguqnt un accélérateur linéaire et une IRM (IRM-Linac) sera enfin très contributive dans cette nouvelle approche, à la fois pour visualiser/localiser les structures anatomiques, mais aussi pour une planification directe sur IRM [134,135]. L'ensemble de ces éléments justifient une évaluation médico-économique de la radiothérapie adaptative dans le cadre d'essais prospectifs, si possible randomisés.

Références

[1] de Crevoisier R, Tucker SL, Dong L, Mohan R, Cheung R, Cox JD, et al. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:965–73. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.11.032.

[2] Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG, Peeters STH, Incrocci L, Lebesque JV. Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 GY versus 78 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:1418–24. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.11.014.

[3] Nassef M, Simon A, Cazoulat G, Duménil A, Blay C, Lafond C, et al. Quantification of dose uncertainties in cumulated dose estimation compared to planned dose in prostate IMRT. Radiotherapy and Oncology 2016;119:129–36. doi:10.1016/j.radonc.2016.03.007.

[4] de Crevoisier R, Pommier P, Latorzeff I, Chapet O, Chauvet B, Hennequin C. Radiothérapie externe des cancers prostatiques. Cancer/Radiothérapie 2016;20:S200–9. doi:10.1016/j.canrad.2016.07.037.

[5] Martinez AA, Yan D, Lockman D, Brabbins D, Kota K, Sharpe M, et al. Improvement in dose escalation using the process of adaptive radiotherapy combined with three-dimensional conformal or intensity-modulated beams for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:1226–34.

[6] Brabbins D, Martinez A, Yan D, Lockman D, Wallace M, Gustafson G, et al. Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:400–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.06.001.

[7] Vargas C, Yan D, Kestin LL, Krauss D, Lockman DM, Brabbins DS, et al. Phase II dose escalation study of image-guided adaptive radiotherapy for prostate cancer: use of dose-volume constraints to achieve rectal isotoxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:141–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.12.017.

[8] Cheung P, Sixel K, Morton G, Loblaw DA, Tirona R, Pang G, et al. Individualized planning target volumes for intrafraction motion during hypofractionated intensity-modulated radiotherapy boost for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:418–25. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.09.051.

[9] Nijkamp J, Pos FJ, Nuver TT, de Jong R, Remeijer P, Sonke J-J, et al. Adaptive radiotherapy for prostate cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography: first clinical results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:75–82. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.05.046.

[10] Vanasek J, Odrazka K, Dolezel M, Dusek L, Jarkovsky J, Hlavka A, et al. Searching for an appropriate image-guided radiotherapy method in prostate cancer--implications for safety margin. Tumori 2014;100:518–23. doi:10.1700/1660.18168.

[11] Deutschmann H, Kametriser G, Steininger P, Scherer P, Schöller H, Gaisberger C, et al. First clinical release of an online, adaptive, aperture-based image-guided radiotherapy strategy in intensity-modulated radiotherapy to correct for inter- and

intrafractional rotations of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:1624–32. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.10.009.

[12] Park SS, Yan D, McGrath S, Dilworth JT, Liang J, Ye H, et al. Adaptive image-guided radiotherapy (IGRT) eliminates the risk of biochemical failure caused by the bias of rectal distension in prostate cancer treatment planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:947–52. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.08.025.

[13] Qin A, Sun Y, Liang J, Yan D. Evaluation of online/offline image guidance/adaptation approaches for prostate cancer radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;91:1026–33. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.12.043.

[14] Hama Y, Kaji T. Long-term Follow-up Results of CT-guided Daily Adaptive Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. Anticancer Res 2018;38:5959–62. doi:10.21873/anticanres.12942.

[15] Antico M, Prinsen P, Cellini F, Fracassi A, Isola AA, Cobben D, et al. Real-time adaptive planning method for radiotherapy treatment delivery for prostate cancer patients, based on a library of plans accounting for possible anatomy configuration changes. PLOS ONE 2019;14:e0213002. doi:10.1371/journal.pone.0213002.

[16] Vargas C, Martinez A, Kestin LL, Yan D, Grills I, Brabbins DS, et al. Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:1297–308. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.12.052.

[17] Jensen AD, Nill S, Huber PE, Bendl R, Debus J, Münter MW. A clinical concept for interfractional adaptive radiation therapy in the treatment of head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:590–6. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.072.

[18] Bhandari V, Patel P, Gurjar OP, Gupta KL. Impact of repeat computerized tomography replans in the radiation therapy of head and neck cancers. J Med Phys 2014;39:164–8. doi:10.4103/0971-6203.139005.

[19] Mahmoud O, Reis IM, Samuels MM, Elsayyad N, Bossart E, Both J, et al. Prospective Pilot Study Comparing the Need for Adaptive Radiotherapy in Unresected Bulky Disease and in Postoperative Patients With Head and Neck Cancer. Technol Cancer Res Treat 2017:1533034617717624. doi:10.1177/1533034617717624.

[20] Zhao L, Wan Q, Zhou Y, Deng X, Xie C, Wu S. The role of replanning in fractionated intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol 2011;98:23–7. doi:du.

[21] Duma MN, Kampfer S, Schuster T, Winkler C, Geinitz H. Adaptive radiotherapy for soft tissue changes during helical tomotherapy for head and neck cancer. Strahlenther Onkol 2012;188:243–7. doi:10.1007/s00066-011-0041-8.

[22] Schwartz DL, Garden AS, Thomas J, Chen Y, Zhang Y, Lewin J, et al. Adaptive radiotherapy for head-and-neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:986–93. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.08.017.

[23] Berwouts D, Olteanu LAM, Duprez F, Vercauteren T, De Gersem W, De Neve W, et al. Three-phase adaptive dose-painting-by-numbers for head-and-neck cancer: initial results of the phase I clinical trial. Radiother Oncol 2013;107:310–6. doi:10.1016/j.radonc.2013.04.002.

[24] Yang H, Hu W, Wang W, Chen P, Ding W, Luo W. Replanning during intensity modulated radiation therapy improved quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:e47-54. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.09.033.
[25] Chen AM, Daly ME, Cui J, Mathai M, Benedict S, Purdy JA. Clinical outcomes among patients with head and neck cancer treated by intensity-modulated radiotherapy with and without adaptive replanning. Head Neck 2014;36:1541–6. doi:10.1002/hed.23477.
[26] Olteanu LAM, Berwouts D, Madani I, De Gersem W, Vercauteren T, Duprez F, et al. Comparative dosimetry of three-phase adaptive and non-adaptive dose-painting IMRT for head-and-neck cancer. Radiother Oncol 2014;111:348–53. doi:10.1016/j.radonc.2014.02.017.
[27] Castelli J, Simon A, Louvel G, Henry O, Chajon E, Nassef M, et al. Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia. Radiat Oncol 2015;10:6. doi:10.1186/s13014-014-0318-z.
[28] Dewan A, Sharma S, Dewan A, Srivastava H, Rawat S, Kakria A, et al. Impact of Adaptive Radiotherapy on Locally Advanced Head and Neck Cancer - A Dosimetric and Volumetric Study. Asian Pac J Cancer Prev 2016;17:985–92.
[29] Kataria T, Gupta D, Goyal S, Bisht SS, Basu T, Abhishek A, et al. Clinical outcomes of adaptive radiotherapy in head and neck cancers. Br J Radiol 2016;89:20160085. doi:10.1259/bjr.20160085.
[30] Zhang P, Simon A, Rigaud B, Castelli J, Ospina Arango JD, Nassef M, et al. Optimal adaptive IMRT strategy to spare the parotid glands in oropharyngeal cancer. Radiother Oncol 2016;120:41–7. doi:10.1016/j.radonc.2016.05.028.
[31] Castelli J, Simon A, Rigaud B, Chajon E, Thariat J, Benezery K, et al. Adaptive radiotherapy in head and neck cancer is required to avoid tumor underdose. Acta Oncologica 2018;57:1267–70. doi:10.1080/0284186X.2018.1468086.
[32] Chen AM, Yoshizaki T, Hsu S, Mikaeilian A, Cao M. Image-guided adaptive radiotherapy improves acute toxicity during intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. J Radiat Oncol 2018;7:139–45. doi:10.1007/s13566-017-0336-1.
[33] Liu Q, Liang J, Zhou D, Krauss DJ, Chen PY, Yan D. Dosimetric Evaluation of Incorporating Patient Geometric Variations Into Adaptive Plan Optimization Through Probabilistic Treatment Planning in Head and Neck Cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;101:985–97. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.03.062.
[34] Castelli J, Simon A, Lafond C, Perichon N, Rigaud B, Chajon E, et al. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. Acta Oncol 2018;57:1284–92. doi:10.1080/0284186X.2018.1505053.
[35] Kong F-M, Ten Haken RK, Schipper MJ, Sullivan MA, Chen M, Lopez C, et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:324–33. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.02.010.
[36] Bradley JD, Moughan J, Graham MV, Byhardt R, Govindan R, Fowler J, et al. A phase I/II radiation dose escalation study with concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non-small-cell lung cancer: phase I results

of RTOG 0117. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:367–72. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.029.

[37] Machtay M, Bae K, Movsas B, Paulus R, Gore EM, Komaki R, et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:425–34. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.09.004.

[38] Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16:187–99. doi:10.1016/S1470-2045(14)71207-0.

[39] Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. Radiothérapie des cancers primitifs du poumon. Cancer/Radiothérapie 2016;20:S147–56. doi:10.1016/j.canrad.2016.07.009.

[40] Lim G, Bezjak A, Higgins J, Moseley D, Hope AJ, Sun A, et al. Tumor regression and positional changes in non-small cell lung cancer during radical radiotherapy. J Thorac Oncol 2011;6:531–6. doi:10.1097/JTO.0b013e31820b8a52.

[41] Fox J, Ford E, Redmond K, Zhou J, Wong J, Song DY. Quantification of tumor volume changes during radiotherapy for non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:341–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.07.063.

[42] Kwint M, Conijn S, Schaake E, Knegjens J, Rossi M, Remeijer P, et al. Intra thoracic anatomical changes in lung cancer patients during the course of radiotherapy. Radiother Oncol 2014;113:392–7. doi:10.1016/j.radonc.2014.10.009.

[43] Sibolt P, Ottosson W, Sjöström D, Larsen C, Behrens CF. Adaptation requirements due to anatomical changes in free-breathing and deep-inspiration breath-hold for standard and dose-escalated radiotherapy of lung cancer patients. Acta Oncol 2015;54:1453–60. doi:10.3109/0284186X.2015.1062543.

[44] Berkovic P, Paelinck L, Lievens Y, Gulyban A, Goddeeris B, Derie C, et al. Adaptive radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer, can we predict when and for whom? Acta Oncol 2015;54:1438–44. doi:10.3109/0284186X.2015.1061209.

[45] Woodford C, Yartsev S, Dar AR, Bauman G, Van Dyk J. Adaptive radiotherapy planning on decreasing gross tumor volumes as seen on megavoltage computed tomography images. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:1316–22. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.07.2369.

[46] Weiss E, Fatyga M, Wu Y, Dogan N, Balik S, Sleeman W, et al. Dose escalation for locally advanced lung cancer using adaptive radiation therapy with simultaneous integrated volume-adapted boost. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:414–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.12.027.

[47] Møller DS, Khalil AA, Knap MM, Hoffmann L. Adaptive radiotherapy of lung cancer patients with pleural effusion or atelectasis. Radiother Oncol 2014;110:517–22. doi:10.1016/j.radonc.2013.10.013.

[48] Feng M, Kong F-M, Gross M, Fernando S, Hayman JA, Ten Haken RK. Using Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Assess Tumor Volume

During Radiotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer and Its Potential Impact on Adaptive Dose Escalation and Normal Tissue Sparing. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:1228–34. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.10.054.

[49] Spoelstra FOB, Pantarotto JR, van Sörnsen de Koste JR, Slotman BJ, Senan S. Role of adaptive radiotherapy during concomitant chemoradiotherapy for lung cancer: analysis of data from a prospective clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:1092–7. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.12.027.

[50] Guckenberger M, Richter A, Wilbert J, Flentje M, Partridge M. Adaptive radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer does not underdose the microscopic disease and has the potential to increase tumor control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:e275-282. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.01.067.

[51] Guckenberger M, Wilbert J, Richter A, Baier K, Flentje M. Potential of adaptive radiotherapy to escalate the radiation dose in combined radiochemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:901–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.04.050.

[52] Kataria T, Gupta D, Bisht SS, Karthikeyan N, Goyal S, Pushpan L, et al. Adaptive radiotherapy in lung cancer: dosimetric benefits and clinical outcome. Br J Radiol 2014;87:20130643. doi:10.1259/bjr.20130643.

[53] Tvilum M, Khalil AA, Møller DS, Hoffmann L, Knap MM. Clinical outcome of image-guided adaptive radiotherapy in the treatment of lung cancer patients. Acta Oncol 2015;54:1430–7. doi:10.3109/0284186X.2015.1062544.

[54] Dial C, Weiss E, Siebers JV, Hugo GD. Benefits of adaptive radiation therapy in lung cancer as a function of replanning frequency. Med Phys 2016;43:1787–94. doi:10.1118/1.4943564.

[55] Kelsey CR, Christensen JD, Chino JP, Adamson J, Ready NE, Perez BA. Adaptive planning using positron emission tomography for locally advanced lung cancer: A feasibility study. Pract Radiat Oncol 2016;6:96–104. doi:10.1016/j.prro.2015.10.009.

[56] Møller DS, Holt MI, Alber M, Tvilum M, Khalil AA, Knap MM, et al. Adaptive radiotherapy for advanced lung cancer ensures target coverage and decreases lung dose. Radiother Oncol 2016;121:32–8. doi:10.1016/j.radonc.2016.08.019.

[57] Kong F-M, Ten Haken RK, Schipper M, Frey KA, Hayman J, Gross M, et al. Effect of Midtreatment PET/CT-Adapted Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. JAMA Oncol 2017;3:1358–65. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0982.

[58] Ramella S, Fiore M, Silipigni S, Zappa MC, Jaus M, Alberti AM, et al. Local Control and Toxicity of Adaptive Radiotherapy Using Weekly CT Imaging: Results from the LARTIA Trial in Stage III NSCLC. J Thorac Oncol 2017;12:1122–30. doi:10.1016/j.jtho.2017.03.025.

[59] Xiao L, Liu N, Zhang G, Zhang H, Gao S, Fu Z, et al. Late-Course Adaptive Adjustment Based on Metabolic Tumor Volume Changes during Radiotherapy May Reduce Radiation Toxicity in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. PLoS ONE 2017;12:e0170901. doi:10.1371/journal.pone.0170901.

[60] Zhong H, Siddiqui SM, Movsas B, Chetty IJ. Evaluation of adaptive treatment planning for patients with non-small cell lung cancer. Phys Med Biol 2017;62:4346–4360. doi:10.1088/1361-6560/aa586f.
[61] Turner SL, Swindell R, Bowl N, Marrs J, Brookes B, Read G, et al. Bladder movement during radiation therapy for bladder cancer: implications for treatment planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:355–60.
[62] Harris SJ, Buchanan RB. An audit and evaluation of bladder movements during radical radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1998;10:262–4.
[63] 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.
[64] 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.
[65] Biancia CD, Yorke E, Kollmeier MA. Image guided radiation therapy for bladder cancer: assessment of bladder motion using implanted fiducial markers. Pract Radiat Oncol 2014;4:108–15. doi:10.1016/j.prro.2013.07.008.
[66] Riou O, Chauvet B, Lagrange J-L, Martin P, Llacer Moscardo C, Charissoux M, et al. Radiothérapie des cancers de vessie. Cancer/Radiothérapie 2016;20:S196–9. doi:10.1016/j.canrad.2016.07.010.
[67] 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.
[68] 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. doi:10.1200/JCO.2008.19.5776.
[69] Sengeløv L, von der Maase H. Radiotherapy in bladder cancer. Radiother Oncol 1999;52:1–14.
[70] 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. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.07.013.
[71] 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. doi:10.1111/j.1754-9485.2009.02066.x.
[72] 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. doi:10.1016/j.radonc.2010.07.023.
[73] 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. doi:10.3109/0284186X.2010.501813.
[74] 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. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.06.061.

[75] 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. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.12.003.

[76] 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. doi:10.1016/j.radonc.2011.01.027.

[77] 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. doi:10.1016/j.radonc.2011.02.011.

[78] 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. doi:10.1016/j.radonc.2012.08.011.

[79] 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 (R Coll Radiol) 2013;25:549–56. doi:10.1016/j.clon.2013.06.001.

[80] 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. doi:10.1016/j.radonc.2013.08.045.

[81] 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. doi:10.1259/bjr.20120433.

[82] 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. doi:10.3109/0284186X.2014.928419.

[83] 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. doi:10.1016/j.radonc.2014.07.012.

[84] 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. doi:10.3109/0284186X.2015.1062138.

[85] 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. doi:10.1016/j.radonc.2015.06.003.

[86] Canlas R, McVicar N, Nakano S, Sahota H, Mahajan P, Rosewall T, et al. Assessment of Adaptive Margins Using a Single Planning Computed Tomography Scan for Bladder Radiotherapy. Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences 2017;48:S3. doi:10.1016/j.jmir.2017.02.009.

[87] 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. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.09.010.

[88] 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. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.01.239.

[89] Kong VC, Taylor A, Chung P, Craig T, Rosewall T. Comparison of 3 image-guided adaptive strategies for bladder locoregional radiotherapy. Medical Dosimetry 2019;44:111–6. doi:10.1016/j.meddos.2018.03.004.

[90] Huddart R, Henry A, Staffurth J, Syndikus I, Mitra A, Venkitraman R, et al. OC-0058: Clinical outcomes of the first rct of adaptive radiotherapy in bladder cancer (HYBRID CRUK/12/055). Radiotherapy and Oncology 2018;127:S25–6. doi:10.1016/S0167-8140(18)30368-2.

[91] Hasselle MD, Rose BS, Kochanski JD, Nath SK, Bafana R, Yashar CM, et al. Clinical outcomes of intensity-modulated pelvic radiation therapy for carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80:1436–45. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.04.041.

[92] Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC. Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:1354–60. doi:10.1016/S0360-3016(03)00325-0.

[93] Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Fleming G, et al. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:1330–7.

[94] Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutic S, Mutch DG, et al. Clinical outcomes of definitive intensity-modulated radiation therapy with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography simulation in patients with locally advanced cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:1085–91. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.041.

[95] Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, Palaniappan N, Evans M, Cleves AE, et al. A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2014;26:185–96. doi:10.1016/j.clon.2013.11.031.

[96] Lucia F, Schick U, Pradier O, Espenel S, de Crevoisier R, Chargari C. Radiothérapie guidée par l'image des cancers gynécologiques. Cancer/Radiothérapie 2018;22:608–16. doi:10.1016/j.canrad.2018.06.011.

[97] Stewart J, Lim K, Kelly V, Xie J, Brock KK, Moseley J, et al. Automated weekly replanning for intensity-modulated radiotherapy of cervix cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:350–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1699.

[98] Bondar L, Hoogeman M, Mens JW, Dhawtal G, de Pree I, Ahmad R, et al. Toward an individualized target motion management for IMRT of cervical cancer based on model-predicted cervix-uterus shape and position. Radiother Oncol 2011;99:240–5. doi:10.1016/j.radonc.2011.03.013.

[99] Bondar ML, Hoogeman MS, Mens JW, Quint S, Ahmad R, Dhawtal G, et al. Individualized nonadaptive and online-adaptive intensity-modulated radiotherapy treatment strategies for cervical cancer patients based on pretreatment acquired variable bladder filling computed tomography scans. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:1617–23. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.10.011.
[100] Heijkoop ST, Langerak TR, Quint S, Bondar L, Mens JWM, Heijmen BJM, et al. Clinical implementation of an online adaptive plan-of-the-day protocol for nonrigid motion management in locally advanced cervical cancer IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;90:673–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.06.046.
[101] Lim K, Stewart J, Kelly V, Xie J, Brock KK, Moseley J, et al. Dosimetrically triggered adaptive intensity modulated radiation therapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;90:147–54. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.05.039.
[102] Oh S, Stewart J, Moseley J, Kelly V, Lim K, Xie J, et al. Hybrid adaptive radiotherapy with on-line MRI in cervix cancer IMRT. Radiother Oncol 2014;110:323–8. doi:10.1016/j.radonc.2013.11.006.
[103] Gobeli M, Simon A, Getain M, Leseur J, Lahlou E, Lafond C, et al. [Benefit of a pretreatment planning library-based adaptive radiotherapy for cervix carcinoma?]. Cancer Radiother 2015;19:471–8. doi:10.1016/j.canrad.2015.06.010.
[104] Seppenwoolde Y, Stock M, Buschmann M, Georg D, Bauer-Novotny K-Y, Pötter R, et al. Impact of organ shape variations on margin concepts for cervix cancer ART. Radiother Oncol 2016;120:526–31. doi:10.1016/j.radonc.2016.08.004.
[105] Nováková E, Heijkoop ST, Quint S, Zolnay AG, Mens JWM, Godart J, et al. What is the optimal number of library plans in ART for locally advanced cervical cancer? Radiotherapy and Oncology 2017;125:470–7. doi:10.1016/j.radonc.2017.08.033.
[106] van de Schoot AJAJ, de Boer P, Visser J, Stalpers LJA, Rasch CRN, Bel A. Dosimetric advantages of a clinical daily adaptive plan selection strategy compared with a non-adaptive strategy in cervical cancer radiation therapy. Acta Oncol 2017;56:667–74. doi:10.1080/0284186X.2017.1287949.
[107] Buschmann M, Majercakova K, Sturdza A, Smet S, Najjari D, Daniel M, et al. Image guided adaptive external beam radiation therapy for cervix cancer: Evaluation of a clinically implemented plan-of-the-day technique. Z Med Phys 2018;28:184–95. doi:10.1016/j.zemedi.2017.09.004.
[108] Rigaud B, Simon A, Gobeli M, Leseur J, Duverge L, Williaume D, et al. Statistical Shape Model to Generate a Planning Library for Cervical Adaptive Radiotherapy. IEEE Trans Med Imaging 2019;38:406–16. doi:10.1109/TMI.2018.2865547.
[109] Hong TS, Crowley EM, Killoran J, Mamon HJ. Considerations in treatment planning for esophageal cancer. Semin Radiat Oncol 2007;17:53–61. doi:10.1016/j.semradonc.2006.09.001.
[110] Rodrigues G, Lock M, D'Souza D, Yu E, Van Dyk J. Prediction of radiation pneumonitis by dose - volume histogram parameters in lung cancer--a systematic review. Radiother Oncol 2004;71:127–38. doi:10.1016/j.radonc.2004.02.015.
[111] Nyeng TB, Nordsmark M, Hoffmann L. Dosimetric evaluation of anatomical changes during treatment to identify criteria for adaptive radiotherapy in oesophageal cancer patients. Acta Oncologica 2015;54:1467–73. doi:10.3109/0284186X.2015.1068449.

[112] Hawkins MA, Brooks C, Hansen VN, Aitken A, Tait DM. Cone Beam Computed Tomography–Derived Adaptive Radiotherapy for Radical Treatment of Esophageal Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:378–83. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.05.045.
[113] Sriram P, Syamkumar SA, Kumar JSD, Prabakar S, Dhanabalan R, Vivekanandan N. Adaptive volumetric modulated arc treatment planning for esophageal cancers using cone beam computed tomography. Physica Medica 2012;28:327–32. doi:10.1016/j.ejmp.2011.10.006.
[114] Méndez Romero A, Zinkstok RT, Wunderink W, van Os RM, Joosten H, Seppenwoolde Y, et al. Stereotactic body radiation therapy for liver tumors: impact of daily setup corrections and day-to-day anatomic variations on dose in target and organs at risk. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:1201–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.12.020.
[115] Leinders SM, Breedveld S, Méndez Romero A, Schaart D, Seppenwoolde Y, Heijmen BJM. Adaptive Liver Stereotactic Body Radiation Therapy: Automated Daily Plan Reoptimization Prevents Dose Delivery Degradation Caused by Anatomy Deformations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;87:1016–21. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.08.009.
[116] Feng M, Suresh K, Schipper MJ, Bazzi L, Ben-Josef E, Matuszak MM, et al. Individualized Adaptive Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Tumors in Patients at High Risk for Liver Damage: A Phase 2 Clinical Trial. JAMA Oncol 2018;4:40–7. doi:10.1001/jamaoncol.2017.2303.
[117] Singh AK, Tierney RM, Low DA, Parikh PJ, Myerson RJ, Deasy JO, et al. A prospective study of differences in duodenum compared to remaining small bowel motion between radiation treatments: Implications for radiation dose escalation in carcinoma of the pancreas. Radiat Oncol 2006;1:33. doi:10.1186/1748-717X-1-33.
[118] Fontana G, Riboldi M, Gianoli C, Chirvase CI, Villa G, Paganelli C, et al. MRI quantification of pancreas motion as a function of patient setup for particle therapy —a preliminary study. J Appl Clin Med Phys 2016;17:60–75. doi:10.1120/jacmp.v17i5.6236.
[119] Huguet F, Mornex F, Orthuon A. Radiothérapie des cancers du pancréas. Cancer/Radiothérapie 2016;20:S169–73. doi:10.1016/j.canrad.2016.07.036.
[120] Li XA, Liu F, Tai A, Ahunbay E, Chen G, Kelly T, et al. Development of an online adaptive solution to account for inter- and intra-fractional variations. Radiother Oncol 2011;100:370–4. doi:10.1016/j.radonc.2011.08.027.
[121] Liu F, Erickson B, Peng C, Li XA. Characterization and management of interfractional anatomic changes for pancreatic cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:e423-429. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.12.073.
[122] Ahunbay EE, Kimura B, Liu F, Erickson BA, Li XA. Comparison of Various Online Strategies to Account for Interfractional Variations for Pancreatic Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:914–21. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.04.032.
[123] Li Y, Hoisak JDP, Li N, Jiang C, Tian Z, Gautier Q, et al. Dosimetric benefit of adaptive re-planning in pancreatic cancer stereotactic body radiotherapy. Medical Dosimetry 2015;40:318–24. doi:10.1016/j.meddos.2015.04.002.
[124] Bohoudi O, Bruynzeel AME, Senan S, Cuijpers JP, Slotman BJ, Lagerwaard FJ, et al. Fast and robust online adaptive planning in stereotactic MR-guided adaptive

radiation therapy (SMART) for pancreatic cancer. Radiother Oncol 2017;125:439–44. doi:10.1016/j.radonc.2017.07.028.

[125] El-Bared N, Portelance L, Spieler BO, Kwon D, Padgett KR, Brown KM, et al. Dosimetric Benefits and Practical Pitfalls of Daily Online Adaptive MRI-Guided Stereotactic Radiation Therapy for Pancreatic Cancer. Practical Radiation Oncology 2019;9:e46–54. doi:10.1016/j.prro.2018.08.010.

[126] Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med 2006;355:1114–23. doi:10.1056/NEJMoa060829.

[127] Nuyttens JJ, Robertson JM, Yan D, Martinez A. The variability of the clinical target volume for rectal cancer due to internal organ motion during adjuvant treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:497–503.

[128] Nijkamp J, de Jong R, Sonke J-J, van Vliet C, Marijnen C. Target volume shape variation during irradiation of rectal cancer patients in supine position: comparison with prone position. Radiother Oncol 2009;93:285–92. doi:10.1016/j.radonc.2009.08.007.

[129] Brierley JD, Dawson LA, Sampson E, Bayley A, Scott S, Moseley JL, et al. Rectal motion in patients receiving preoperative radiotherapy for carcinoma of the rectum. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80:97–102. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.01.042.

[130] Nijkamp J, Marijnen C, van Herk M, van Triest B, Sonke J-J. Adaptive radiotherapy for long course neo-adjuvant treatment of rectal cancer. Radiother Oncol 2012;103:353–9. doi:10.1016/j.radonc.2012.02.013.

[131] de Jong R, Lutkenhaus L, van Wieringen N, Visser J, Wiersma J, Crama K, et al. Plan selection strategy for rectum cancer patients: An interobserver study to assess clinical feasibility. Radiother Oncol 2016;120:207–11. doi:10.1016/j.radonc.2016.07.027.

[132] Lutkenhaus LJ, de Jong R, Geijsen ED, Visser J, van Wieringen N, Bel A. Potential dosimetric benefit of an adaptive plan selection strategy for short-course radiotherapy in rectal cancer patients. Radiotherapy and Oncology 2016;119:525–30. doi:10.1016/j.radonc.2016.04.018.

[133] Beekman C, Triest B van, Beek S van, Sonke J-J, Remeijer P. Margin and PTV volume reduction using a population based library of plans strategy for rectal cancer radiotherapy. Medical Physics 2018;45:4345–54. doi:10.1002/mp.13137.

[134] Largent A, Nunes J-C, Lafond C, Périchon N, Castelli J, Rolland Y, et al. [MRI-based radiotherapy planning]. Cancer Radiother 2017;21:788–98. doi:10.1016/j.canrad.2017.02.007.

[135] Largent A, Barateau A, Nunes J-C, Lafond C, Greer PB, Dowling JA, et al. Pseudo-CT Generation for MRI-Only Radiation Therapy Treatment Planning: Comparison Among Patch-Based, Atlas-Based, and Bulk Density Methods. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;103:479–90. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.10.002.

Tableaux et Figures

Tableau 1 : Bénéfices dosimétriques et cliniques de la radiothérapie adaptative dans le cancer de prostate
Table 1 : Dosimetric and clinical benefits of adaptive ratiotherapy in prostate cancer

Tableau 2 : Bénéfices dosimétriques et cliniques de la radiothérapie adaptative dans le cancer ORL
Table 2 : Dosimetric and clinical benefits of adaptive ratiotherapy in head and neck cancer

Tableau 3 : Bénéfices dosimétriques et cliniques de la radiothérapie adaptative dans le cancer bronchique non à petites cellules
Table 3 : Dosimetric and clinical benefits of adaptive ratiotherapy in non small cell lung cancer

Tableau 4 : Bénéfices dosimétriques et cliniques de la radiothérapie adaptative dans le cancer de vessie
Table 4 : Dosimetric and clinical benefits of adaptive ratiotherapy in bladder cancer

Tableau 5 : Bénéfices dosimétriques et cliniques de la radiothérapie adaptative dans le cancer du col utérin
Table 5 : Dosimetric and clinical benefits of adaptive ratiotherapy in cervix cancer

Tableau 6 : Bénéfices dosimétriques et cliniques de la radiothérapie adaptative dans les cancers digestifs
Table 6 : Dosimetric and clinical benefits of adaptive ratiotherapy in digestive cancer

Figure 1 : Schéma global de la radiothérapie adaptative par replanification(s) dans une perspective de guidage par la dose

Figure 1 : Workflow of adaptive radiotherapy using replanning within a dose-guided

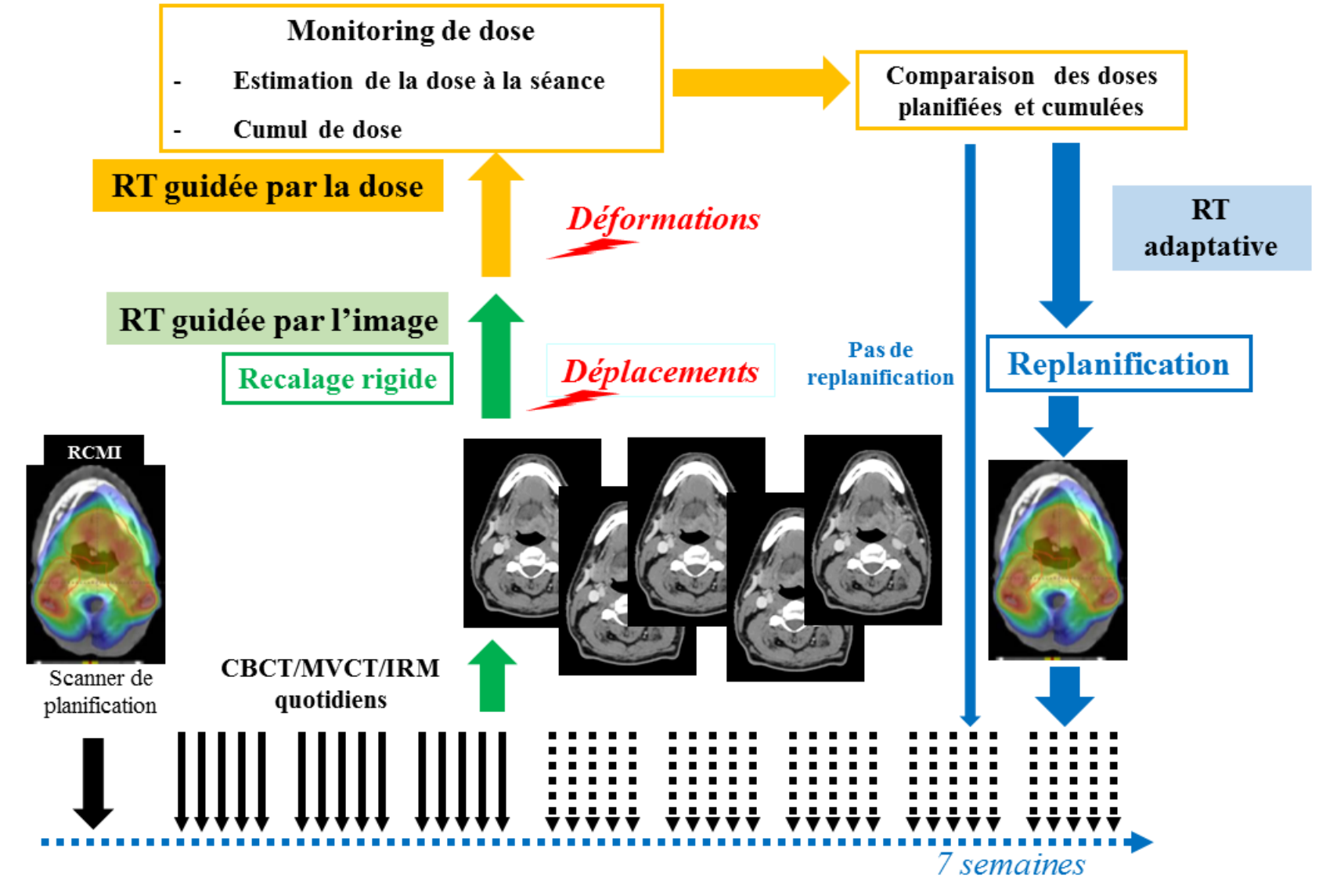

Monitoring de dose
- Estimation de la dose à la séance
- Cumul de dose
Comparaison des doses planifiées et cumulées
RT guidée par la dose
Déformations
RT adaptative
RT guidée par l'image
Recalage rigide
Déplacements
Pas de replanification
Replanification
RCMI
Scanner de planification
CBCT/MVCT/IRM quotidiens
7 semaines

Tableau 1 : Bénéfices dosimétriques et cliniques de la radiothérapie adaptative dans le cancer de prostate

Auteur (année)	**Nb pts**	**Techni-que RT**	**Dose / nb fx**	**Méthode RTA / nb plans de ttt**	**Imagerie pour RTA / fréquence**	**Bénéfices dosimétriques**		**Bénéfices cliniques**	
						Volumes cibles	**OAR**	**Contrôle et survie**	**Toxicité**
Martinez (2001) [5]	150	RC3D ou RCMI	70,2-79,2 Gy / 39-44 fx	Replanification / 2	Scanner et MVCT / quotidienne	Escalade de dose de 5 % en RC3D et 7,5 % en RCMI	↓ volume du PTV de 24 %	-	-
Brabbins (2005) [6]	280	RC3D ou RCMI	70,2-79,2 Gy / 39-44 fx	Replanification / 2	Scanner et MVCT / quotidienne	Escalade de dose ≥ 75,6 Gy chez 36 % pts	-	-	Rectorragies G≥3 : 8 % Rétention urinaire : 1,7 %
Vargas (2005) [7]	331	RC3D	63-79,2 Gy / 35-44 fx	Replanification / 2	Scanner et MVCT / quotidienne	-	-	-	Toxicité rectale tardive: G≥2 : 20 % G≥3 : 4 %
Cheung (2005) [8]	33	RC3D puis RCMI	42 Gy / 21 fx puis 30 Gy / 10 fx	Replanification / 2	Scanner et MVCT / quotidienne	-	↓ marges CTV-PTV à 3mm	-	Toxicité urinaire G≥3 chez 3 pts Pas de toxicité digestive G≥3
Nijkamp (2008) [9]	23	RCMI	78 Gy / 39 fx	Replanification / 2	CBCT quotidienne	Couverture du CTV dans 96 % des cas	↓ volume du PTV de 29 % ↓ V65_rectum de 19 % ↓ dose à la paroi anale de 4,8 Gy	-	-

Vanasek (2014) [10]	201	RCMI	78 Gy / 39 fx	Replanification / 2	CBCT et IP-kV / quotidienne	-	↓ marges CTV-PTV d'environ 40 %	-	-
Deutschmann (2012) [11]	39	RCMI	74 Gy / 40 fx	Adaptation online / -	IP : MV et kV / quotidienne	-	↓ marges CTV-PTV de 50 à 70 %	-	-
Park (2012) [12]	962	RC3D ou RCMI	70,2-79,2 Gy / 39-44 fx	Replanification / 2	Scanner et IP / quotidienne	-	-	CB à 5 ans : 89 %	Toxicité tardive : G≥2 : 21,2 % G≥3 : 2,9 %
Qin (2015) [13]	22	RCMI	64 Gy / 20 fx	Replanification et adaptation online / -	CBCT / quotidienne	↑ dose au CTV de 2,4 à 2,9 %	↓ dose à la vessie de 2 à 2,7 % et au rectum de 16 à 19,3 %	-	-
Hama (2018) [14]	26	RC3D	76 Gy / 38 fx	Adaptation online / 2	Scanner / quotidienne	-	-	CB à 5 ans : 85 % CLR à 5 ans : 100 %	Toxicité GI tardive G≥2 : 15,4 % Toxicité GU tardive G≥2 : 3,8 %
Antico (2019) [15]	2	RCMI	80 Gy / 40 fx	Sélection de plans / 2	CBCT / quotidienne	Correction sous-dosage à la prostate de 13 %	-	-	-

Abréviations : Nb = nombre ; pts = patients ; RT = radiothérapie ; fx = fractions ; RTA = Radiothérapie Adaptative ; OAR = organes à risque ; RC3D = Radiothérapie Conformationnelle 3D ; RCMI = Radiothérapie par Modulation d'Intensité ; MVCT = tomographie haute énergie ; ↓ = diminution ; PTV = volume cible prévisionnel ; G = grade ; CTV = volume cible anatomo-clinique ; CBCT = imagerie volumétrique par faisceaux coniques ; VXX = volume recevant XX Gy ; IP = imagerie portale ; kV = kilovoltage ; MV = mégavoltage ; CB = contrôle biochimique ; ↑ = augmentation ; CLR = contrôle loco-régional ; GI = gastro-intestinal ; GU = génito-urinaire

Tableau 2 : Bénéfices dosimétriques et cliniques de la radiothérapie adaptative dans le cancer ORL

Auteur (année)	**Nb pts**	**Techni-que RT**	**Dose / nb fx**	**Méthode RTA / nb plans de ttt**	**Imagerie pour RTA / fréquence**	**Bénéfices dosimétriques**		**Bénéfices cliniques**	
						Volumes cibles	**OAR**	**Contrôle et survie**	**Toxicité**
Zhao (2011) [20]	33	RCMI	70 Gy / 35 fx	Replanification / 2	Scanner / à 15 fx	-	-	CLR à 3 ans : 72,7 % vs 68,1 %	Pas de différence de toxicité précoce ou tardive.
Duma (2012) [21]	11	RCMI	64-70 Gy / 32-35 fx	Replanification / 2	MVCT / quotidienne	Couverture du PTV similaire	↓Dmoy au larynx, à la cavité orale et à la moëlle.	-	-
Jensen (2012) [17]	15	RCMI	66-72 Gy / -	Adaptation online / -	Scanner / hebdomadaire	↑ couverture des volumes cible de 10,7 %	↓ Dmoy à la parotide de 11,7 %	-	-
Schwartz (2012)[22]	22	RCMI	66-70 Gy / 30-33 fx	Replanification / 2-3	Scanner / hebdomadaire	-	↓ Dmoy à la parotide de 1.3 à 4.1 Gy	CLR à 2 ans : 95 %	Toxicité aiguë G≥3 : mucite : 100% Xerostomie : 5%
Berwouts (2013) [23]	10	RCMI	70,2 Gy / 30 fx	Replanification / 2	PET-scanner / à 18 fx	-	↓ volume : GTV : 27,7% CTV : 48,7% PTV : 53,7%	DFS : 90 % à 13 mois	Toxicité aigue G≥3 : dysphagie : 30% mucite : 20%
Yang (2013) [24]	86	RCMI	70-76 Gy / 33 fx	Replanification / 2-3	Scanner / à 15 et 25 fx	-	-	CLR à 2 ans : 97,2 % vs 92,4 % OS similaire : 89,8 % vs 82,2 %	-
Chen (2014) [25]	51	RCMI	60-74 Gy	Replanification / 2	Scanner / à mi-ttt	-	-	CLR à 2 ans : 88 % vs 79 %	Pas de différence de toxicité aiguë ou chronique.

Olteanu (2014) [26]	10	RCMI	70,2 Gy / 30 fx	Replanification / 2-3	PET-scanner / à 8 et 18 fx	↑ homogénéité de la dose aux volumes cibles ↑ 24,4 % Dmin volumes cibles	↓21,1 % des doses aux structures de la déglutition	-	-
Castelli (2015) [27]	15	RCMI	70 Gy / 35 fx	Replanification / 2	Scanner / hebdomadaire	-	↓ Dmoy à la parotide de 5.1 Gy ↓ xérostomie de 11 %	-	
Dewan (2016) [28]	30	RCMI	70 Gy / 35 fx	Replanification / 2	Scanner / à 20 fx	↑ homogénéité du plan de traitement par ART	↓ doses à la moelle et à la parotide ipsilatérale	-	-
Kataria (2016) [29]	36	RCMI	66-70 Gy / -	Replanification / 2	Scanner / à 23 fx	-	-	RC : 80,5 % A 2 ans : DFS : 72 % OS : 75 %	**Toxicité aiguë :** radiodermite : 6 % mucite : 45 % dysphagie : 28 % **Toxicité tardive :** Pas de xerostomie ou dysphagie G≥3
Zhang (2016) [30]	13	RCMI	70 Gy / 35 fx	Replanification / 2-6	Scanner / hebdomadaire	-	↓ Dmoy à la parotide de 3,3 Gy	-	**-**
Castelli (2018) [31]	37	RCMI	70 Gy / 35 fx	Replanification / 2	Scanner / hebdomadaire	↑ D98 du CTV de 68 à 69,2 Gy	↓ dose parotide de 27,9 à 25,9 Gy	-	-
Chen (2018) [32]	198	RCMI	50-72 Gy	Replanification / 2	Scanner / à mi-ttt	-	-	Pas de différence de CLR ou OS.	↓ radiodermites G≥3 de 35 à 15 % ↓ mucite G≥3 de 29 à 15 %
Liu (2018) [33]	18	RCMI	70 Gy / 35 fx	Replanification / 2	CBCT / quotidienne - scanner à 10 et 22 fx	↑ couverture du CTV	↓ dose aux OAR de 1 à 5 Gy	-	-

Abréviations : Nb = nombre ; pts = patients ; RT = radiothérapie ; fx = fractions ; RTA = Radiothérapie Adaptative ; ttt = traitement ; OAR = organes à risque ; RCMI = Radiothérapie par Modulation d'Intensité ; CLR = contrôle loco-régional ; vs =, contre ; MVCT = tomographie haute énergie ; PTV = volume cible prévisionnel ; Dmoy = dose moyenne ; ↓ = diminution ; ↑ = augmentation ; G = grade ; TEP = Tomopgraphie par Emission de Positons ; GTV = volume tumoral macroscopique ; CTV = volume cible anatomo-clinique ; DFS = survie sans maladie ; OS = survie globale ; DXX = dose reçue par XX% du volume ; CBCT = imagerie volumétrique par faisceaux coniques

Tableau 3 : Bénéfices dosimétriques et cliniques de la radiothérapie adaptative dans le cancer bronchique non à petites cellules

Auteur (année)	**Nb pts**	**Techni-que RT**	**Dose / nb fx**	**Méthode RTA / nb plans de ttt**	**Imagerie pour RTA / fréquence**	**Bénéfices dosimétriques**		**Bénéfices cliniques**	
						Volumes cibles	**OAR**	**Contrôle et survie**	**Toxicité**
Woodford (2007) [45]	17	RCMI	60-64 / 30-32 fx	Replanification / -	MVCT / quotidienne	-	↓ dose aux poumons chez pts avec ↓ GTV ≥ 30 %	-	-
Feng (2009) [48]	14	RC3D	46 Gy + boost / -	Replanification / 2	TEP-scanner / à mi-ttt	Escalade de dose de 58 Gy	↓ NTCP de 0,4 à 3 %	-	-
Spoelstra (2009) [49]	21	RC3D	≥ 46 Gy / -	Replanification / 2	Scanner / à 15 fx	-	↓ PTV de 8% chez 15 pts	-	-
Guckenberger (2011) [50]	13	RC3D	66 Gy / 33 fx	Replanification / 2-3	Scanner / aux semaines 3 et 5	↑ TCP de 40 % par escalade de dose	-	-	-
Guckenberger (2011) [51]	13	RC3D	66 Gy / 33 fx	Replanification / 2-3	Scanner / aux semaines 3 et 5	Maintien de la couverture du GTV ↑ dose GTV de 66,8 à 73,6 Gy	↓ doses au poumon de 5 à 7,9 %	-	-
Weiss (2013) [46]	10	RCMI	66 Gy / 33 fx	Replanification / 2-3	Scanner / aux semaines 2 et 4	Escalade de dose de 10,1 à 17,7 Gy ↑ TCP 23,4 %	-	-	-
Kataria (2014) [52]	15	RCMI	44-46 Gy + 16-20 Gy / 30-33 fx	Replanification / 2	Scanner / à mi-ttt	↑ couverture du GTV	↓ PTV de 34,7 % ↓ doses : -poumon : 29,4 % -cœur : 35,2 % - moelle : 37,5 %	RC : 20 % RP : 80 % 2 décès liés à une progression à 11 mois	Oesophagite G2 : 30 % Pas de toxicité G≥3

Tvilum (2015) [53]	52	RCMI	60-66 Gy / 30-33 fx	Replanification / 2	- / quotidienne	-	-	↑ CLR de 47 à 65 %	↓ pneumopathie sévère de 22 à 18 %
Dial (2016) [54]	12	RCMI	63 Gy / 35 fx	Replanification / -	- / mi-ttt, hebdomadaire et quotidienne	-	↓ doses aux poumons de 0,65 Gy, œsophage de 1,17 Gy, cœur de 0,37 à 0,99 Gy et moelle de 1,58 Gy	-	-
Kelsey (2016) [55]	29	RC3D ou RCMI	60 Gy / 30 fx	Replanification / 2	TEP-scanner / à 25 fx	Escalade de dose chez 58 % pts	↓ doses aux poumons, œsophage et cœur	RC : 7 % RP : 83 % A 2 ans : PFS : 21 % OS : 32 %	Pas de toxicité de G≥3 aiguë ou tardive excepté 1 IDM
Møller (2016) [56]	63	RCMI	45-66 Gy / 25-33 fx	Replanification / 2	CBCT / quotidienne	↓ sous-dosage tumoral chez 75 % pts	↓ marges CTV-PTV ↓ Dmoy au poumon de 2 Gy	-	-
Kong (2017) [57]	42	RC3D	- / 30 fx	Replanification / 2	TEP-scanner / à 40-50 Gy	Escalade de dose à 83 Gy	-	CLR à 2 ans : 62 % OS à 2 ans : 52 %	Toxicités G≥3 : 28,6 % 4 décès
Ramella (2017) [58]	50	RC3D	45-75 Gy / 25-42 fx	Replanification / 2	Scanner / hebdomadaire	-	-	CLR de 70 %	Toxicité G≥3 : aiguë : 6 % chronique : 6 %
Xiao (2017) [59]	17	RC3D ou RCMI	66 Gy / 33 fx	Replanification / 2	TEP-scanner / à 40 Gy	-	↓ doses aux poumons de 2,19 Gy, œsophage de 2,6 Gy, cœur de 3,92 Gy et moelle de 0,66 Gy	-	-

Zhong (2017) [60]	7	RC3D ou RCMI	66 Gy / 33 fx	Replanification / 2	CBCT / hebdomadaire	Escalade de dose à 78,9-81,5 Gy	↓ doses aux poumons de 2,5 Gy	-	-

Abréviations : Nb = nombre ; pts = patients ; RT = radiothérapie ; fx = fractions ; RTA = Radiothérapie Adaptative ; ttt = traitement ; OAR = organes à risque ; RCMI = Radiothérapie par Modulation d'Intensité ; MVCT : tomographie haute énergie ; ↓ = diminution ; GTV = volume tumoral macroscopique ; RC3D = Radiothérapie Conformationnelle 3D ; TEP = Tomographie par Emission de Positons ; NTCP = probabilté de complication des tissus normaux ; PTV = volume cible prévisionnel ; ↑ = augmentation ; TCP = probabilité de contrôle tumoral ; RCMI = Radiothérapie par Modulation d'Intensité ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; G = grade ; CLR = contrôle loco-régional ; PFS = survie sans progression ; OS = survie globale ; IDM = infarctus du myocarde ; CBCT = imagerie volumétrique par faisceaux coniques ; CTV = volume cible anatomo-clinique ; Dmoy = dose moyenne ;

Tableau 4 : Bénéfices dosimétriques et cliniques de la radiothérapie adaptative dans le cancer de vessie

Auteur (année)	**Nb pts**	**Techni-que RT**	**Dose / nb fx**	**Méthode RTA / nb plans de ttt**	**Imagerie pour RTA / fréquence**	**Bénéfices dosimétriques**		**Bénéfices cliniques**	
						Volumes cibles	**OAR**	**Contrôle et survie**	**Toxicité**
Burridge (2006) [70]	20	RC3D	52,5 Gy/20 fx	Sélection de plans / 3	CBCT / quotidienne	-	↓ Volume intestinal irradié	-	-
Foroudi (2009) [71]	5	RC3D	≥ 60 Gy / -	Sélection de plans / 3	CBCT / quotidienne puis hebdomadaire	↑ couverture du CTV de 60 à 95 %	↓ volume de tissus sains irradiés	-	-
Kron (2010) [72]	27	RC3D	64 Gy/32 fx	Sélection de plans / 3	CBCT / quotidienne	-	↓ des marges et de la dose délivrée	-	-
Vestergaard (2010) [73]	10	RCMI	60 Gy / 30 fx	Sélection de plans / 3	CBCT / quotidienne	-	↓ volumes irradiés (V57) de 33 %	-	-
Foroudi (2011) [74]	27	RC3D	64 Gy / 32 fx	Sélection de plans / 3	CBCT / quotidienne	↑ V95 % ≥ 99 % pour le CTV	Tissus sains : ↓ Dmoy > 5 Gy de 15 % ↓ V45 de 29 %	-	Toxicité aiguë G≥3 chez 4 pts
Lalondrelle (2011) [75]	15	RC3D	30-36 Gy / 5-6 fx	Sélection de plans / 3	CBCT / quotidienne	-	↓ volume du PTV de 40 %	-	-
Murthy (2011) [76]	10	RCMI	64 Gy / 32 fx	Sélection de plans / 6	MVCT / quotidienne	-	-	RC : 100 %	Toxicité G≥ 3 : GU: 1 pt GI : 0
Tuomikoski (2011) [77]	5	RCMI	55,8-65 Gy / -	Sélection de plans / 3-4	CBCT / quotidienne	-	↓ volume de cavité abdominale ≥ 45 Gy	-	-
Meijer (2012) [78]	20	RCMI	59,8 Gy / 23 fx	Sélection de plans / 3	CBCT / quotidienne	-	-	CLR à 2 ans : 90 %	Pas de toxicité G≥3 GU ou GI

McDonald (2013) [79]	25	RC3D	30-36 Gy / 5-6 fx	Sélection de plans / 3	CBCT / quotidienne	V95_CTV moyen de 99 %	↓ volume irradié de 219 cc pour les OAR	-	-
Vestergaard (2013) [80]	7	RCMI	60 Gy / 30 fx	Sélection de plans / 3 Adaptation online	CBCT quotidienne	-	↓ volumes irradiés (V57) : sélection de plans : 66 % réadaptation de plans : 41 %	-	-
Webster (2013) [81]	20	RC3D	52,5 Gy/ 20 fx	Sélection de plans / 2-4	CBCT quotidienne	-	↓ volume irradié de 15 à 35 %	-	-
Vestergaard (2014) [82]	20	RC3D	60 Gy / 30 fx	Sélection de plans / 3	CBCT / quotidienne	-	↓ volume du PTV de 183 cc	-	-
Vestergaard (2014) [83]	13	RC3D	60 Gy / 30 fx	Sélection de plans / 3	CBCT / quotidienne	-	↓ volume du PTV de 27 à 35 %	-	-
Grønborg (2015) [84]	9	RC3D	60 Gy / 30 fx	Sélection de plans / 3	IRM-CBCT / hebdomadaire	-	↓ irradiation de la cavité abdominale de 137 à 24 cc	-	-
Lutkenhaus (2015) [85]	10	RCMI	55-60 Gy / 20 fx	Sélection de plans / 5	CBCT / quotidienne	-	↓ volume de cavité abdominale ≥ 30 et 40 Gy	-	-
Canlas (2017) [86]	8	RC3D	64Gy / 32 fx	Sélection de plans / 5	CBCT / quotidienne	V95_CTV > 98%	↓ dose à la cavité abdominale de 24 à 43 %	-	-
Murthy (2016) [87]	44	RCMI	64 Gy / 32 fx	Sélection de plans / 3-6	MVCT / quotidienne	-	-	A 3 ans : CLR : 78 % DFS : 66 % OS : 67 %	Toxicité GU G ≥ 3 : aiguë 11 % chronique 5 % Pas de toxicité GI de G ≥ 3
Hafeez (2017) [88]	55	RCMI	36 Gy / 6 fx	Sélection de plans / 3	CBCT / quotidienne	-	-	A 1 an : CLR : 93 % OS : 63 %	Toxicité GU aiguë G ≥ 3 : 18 % Toxicité GI aiguë G ≥ 3 : 4 %

									Toxicité à 1 an G ≥ 3 : 4,2 %
Kong (2019) [89]	10	RCMI	46 Gy / 23 fx	Sélection de plans / 4 Adaptation online	CBCT / quotidienne	-	↓ volume irradié : Sélection de plans : 12à 16 % Réadaptation de plans : 25 %	-	-

Abréviations : Nb = nombre ; pts = patients ; RT = radiothérapie ; fx = fractions ; RTA = Radiothérapie Adaptative ; ttt = traitement ; OAR = organes à risque ; RC3D = Radiothérapie Conformationnelle 3D ; CBCT = imagerie volumétrique par faisceaux coniques ; ↓ = diminution ; ↑ = augmentation ; CTV = volume cible anatomo-clinique ; Dmoy = dose moyenne ; VXX = volume recevant XX Gy ; Dmoy = dose moyenne ; G = grade ; PTV = volume cible prévisionnel ; RCMI = Radiothérapie par Modulation d'Intensité ; RC = réponse complète ; GU = génito-urinaire ; GI = gastro-intestinal ; CLR = contrôle loco-régional ; cc = centimètre cube ;

Tableau 5 : Bénéfices dosimétriques et cliniques de la radiothérapie adaptative dans le cancer du col utérin

Auteur (année)	**Nb pts**	**Techni-que RT**	**Dose / nb fx**	**Méthode RTA / nb plans de ttt**	**Imagerie pour RTA / fréquence**	**Bénéfices dosimétriques**	
						Volumes cibles	**OAR**
Stewart (2010) [97]	33	RCMI	50 Gy / 25 fx	Replanification / 5-6	IRM -/ - hebdomadaire	↓ sous-dosage du CTV	-
Bondar (2011) [98]	13	RCMI	-	Sélection de plans / 5	- / -	-	↓ marges d'environ 50 %
Bondar (2012) [99]	14	RCMI	-	Sélection de plans / 2	CBCT / quotidienne	-	↓ marges d'environ 48 % ↓ volume à l'intérieur du PTV de 5 à 45 % pour la vessie et de 26 à 74 % pour le rectum
Heijkoop (2014) [100]	64	RCMI - RC3D	46 Gy / 23 fx	Sélection de plans / 2	CBCT / quotidienne	-	↓ irradiation intestinale de 26 à 29 %
Lim (2014) [101]	30	RCMI	50 Gy / 25 fx	Replanification / 2	IRM / hebdomadaire	↑ couverture du CTV et PTV	↓ V45 pour rectum de 6 %, sigmoïde de 7,8 %, vessie de 4,3 % et intestin grêle de 4,1 %
Oh (2014) [102]	33	RCMI	50 Gy / 25 fx	Replanification / 2-5	IRM / hebdomadaire	↑ couverture des volumes cibles	-
Gobeli (2015) [103]	10	RCMI	45 Gy / 25 fx	Sélection de plans / 3	CBCT / bi-hebdomadaire	↑ dose au CTV (D98) de 1,4 Gy	↓ Dmoy au rectum de 20 %, à la vessie de 13 % et à la cavité péritonéale de 2 %
Seppenwoolde (2016) [104]	10	RCMI	45 Gy / 25 fx	Sélection de plans / 2	Scanner / hebdomadaire – CBCT / quotidienne	-	↓ V40 pour vessie de 7 à 15 %, rectum de 6 à 18 cc et intestins de 15 à 106 cc
Nováková (2017) [105]	14	RCMI	25 Gy / 5 fx	Sélection de plans / 2	CBCT / quotidienne	-	↓ V45_intestin de 17 à 26 cc ↓ V40_vessie de 14 à 23 cc ↓ V40_rectum de 4 à 6 cc
Van de Schoot (2017) [106]	10	RCMI	46 Gy / 23 fx	Sélection de plans / 1-3	CBCT / quotidienne	↑ couverture du CTV à 98 %	↓ doses au rectum et aux intestins ↑ doses à la vessie

Buschmann (2018) [107]	16	RCMI	45 Gy / 25 fx	Sélection de plans / 2	CBCT / quotidienne	-	↓ volume irradié (V42.75) de 87 cc ↓ doses au rectum de 1,1 % et à la vessie de 3,2 %
Rigaud (2019) [108]	20	RCMI	45 Gy / 25 fx	Sélection de plans / 3	CBCT / bi-hebdomadaire	↑ couverture du CTV de 3,6 %	↓ dose intestinale de - 0,3 à - 0,8 %

Abréviations : Nb = nombre ; pts = patients ; RT = radiothérapie ; fx = fractions ; RTA = Radiothérapie Adaptative ; ttt = traitement ; OAR = organes à risque ; RCMI = Radiothérapie par Modulation d'Intensité ; IRM = Imagerie par Résonnance Magnétique ; ↓ = diminution ; CTV = volume cible anatomo-clinique ; CBCT = imagerie volumétrique par faisceaux coniques ; ↑ = augmentation ; PTV = volume cible prévisionnel ; RC3D = Radiothérapie Conformationnelle 3D ; DXX = dose reçue par XX% du volume ; Dmoy = dose moyenne ; VXX = volume recevant XX Gy ; cc = centimètre cube ;

Tableau 6 : Bénéfices dosimétriques et cliniques de la radiothérapie adaptative dans les cancers digestifs

Auteur (année)	**Nb pts**	**Techni-que RT**	**Dose / nb fx**	**Méthode RTA / nb plans de ttt**	**Imagerie pour RTA / fréquence**	**Bénéfices dosimétriques**		**Bénéfices cliniques**	
						Volumes cibles	**OAR**	**Contrôle et survie**	**Toxicité**
Nyeng (2015) [111]	Œsophage	9	RCMI	41,4 Gy / 23 fx ou 50 Gy / 27 fx	Replanification / 2	CBCT / quotidienne	↓ sous-dosage du CTV et PTV	-	-
Hawkins (2010) [112]	Œsophage	14	RCMI	54 Gy / 30 fx	Replanification / 2	CBCT / quotidienne	Couverture du PTV de 95,6 % et 96,8 %	↓ dose aux poumons (V20) de 15,6 à 10,2 Gy ↓ Dmoy au cœur de 26,9 à 20,7 Gy	-
Sriram (2012) [113]	Œsophage	10	RCMI	54 Gy / 30 fx	Replanification / 2	CBCT / quotidienne	Bonne couverture des volumes cibles	↓ doses aux poumons (V20, V10 et Dmoy) et au cœur (D35, Dmoy)	-
Mendez - Romero (2009) [114]	Foie	14	SBRT	37.5 Gy / 3 fx	Adaptation online / 3	Scanner / quotidienne	↑ couverture des volumes cibles de 5,1 %	Pas d'effet sur la dose aux OAR	-
Leinders (2013) [115]	Foie	8	SBRT	-	Adaptation online / -	Scanner / quotidienne	Escalade de dose de 1 à 2 Gy	↑ respect des contraintes de doses	-
Feng (2018) [116]	Foie	90	SBRT	60 Gy / 5 fx	Replanification / 2	Imagerie fonctionnelle au vert d'indocyanine / à mi-ttt	-	↓ déclin des fonctions hépatiques ↓ taux de complications	CL à 2 ans : 95 % OS à 2 ans : 36 %
Li (2011) [120]	Pancréas	10	RCMI	50,4 Gy / 28 fx	Adaptation online / -	Scanner / quotidienne	-	↓ doses au duodénum, à l'estomac, à l'intestin grêle, au colon, au foie	-

Liu (2012) [121]	Pancréas	10	RCMI	50,4 Gy / 28 fx	Adaptation online / -	Scanner / quotidienne	-	↓ V50,4 pour le duodénum de 43,4 à 15,6 %	-
Li (2015) [123]	Pancréas	10	SBRT	33 Gy / 5 fx	Adaptation online / -	CBCT / quotidienne	Réduction des hot-spots de 4,5 % à 0.5 %	↓ volume d'irradiation duodénale de 0,9 à 0,3 %	-
Ahunbay (2013) [122]	Pancréas	10	RCMI	50,4 Gy / 28 fx	Adaptation online / -	Scanner / quotidienne	↑ couverture du PTV	-	-
Bohoudi (2017) [124]	Pancréas	10	RCMI	-	Adaptation online / -	IRM / quotidienne	Couverture du PTV identique	↓ V33 à l'intestin, au duodenum et à l'estomac	-
El-Bared (2019) [125]	Pancréas	10	SBRT	33 – 40 Gy / 5 fx	Adaptation online / -	IRM / quotidienne	PTV100 de 90 Vs 80,4 %	↑ respect contraintes de doses pour duodénum, moelle, estomac, intestins	-
Nijkamp (2012) [130]	Rectum	28	RCMI	50 Gy / 25 fx	Replanification / 2-5	Scanner / hebdomadaire	-	↓ marges de PTV de 0,7 cm ↓ volume du PTV de 13,7 % ↓ volume intestinal irradié	-
De Jong (2016) [131]	Rectum	11	-	50,4 Gy / 28 fx ou 25 Gy / 5 fx	Sélection de plans/ 3	CBCT /quotidienne	Bonne concordance inter-observateurs dans la sélection des plans	-	-
Lutkenhaus (2016) [132]	Rectum	10	RCMI	25 Gy / 5 fx	Sélection de plans / 3	CBCT / quotidienne	↑ couverture chez 1 pt	↓ dose à la vessie de 6,9 % ↓ V15 cavité abdominale de 18.4 cc	-

Beekman (2018) [133]	Rectum	33	-	25 Gy / 5 fx	Sélection de plans / 9	Scanner / quotidienne	-	↓ marges de 50 % ↓ volume du PTV de 15,5 %	-

Abréviations : Nb = nombre ; pts = patients ; RT = radiothérapie ; fx = fractions ; RTA = Radiothérapie Adaptative ; ttt = traitement ; OAR = organes à risque ; RCMI = Radiothérapie par Modulation d'Intensité ; CBCT = imagerie volumétrique par faisceaux coniques ; ↓ = diminution ; CTV = volume cible anatomo-clinique ; PTV = volume cible prévisionnel ; VXX = volume recevant XX Gy ; Dmoy = dose moyenne ; SBRT = radiothérapie stéréotaxique ; ↑ = augmentation ; CL = contrôle local ; OS = survie globale ; IRM = Imagerie par Résonnance Magnétique ; Vs = contre ; cc = centimètre cube ;