

Y A-T-IL UNE PLACE POUR LA RADIOTHÉRAPIE EN FIN DE VIE ?

N. BARTHELEMY (1), N. JANSEN (2), C. GENNIGENS (3), M. DELGAUDINE (4), P.A. COUCKE (5)

RESUME : Près de 50 % des patients atteints d'un cancer bénéficient, à un moment de leur trajet de soins, d'une irradiation. Celle-ci peut être administrée avec une intention curative ou palliative, en fonction de l'extension de la maladie, de l'état général du patient et de sa volonté. Le but d'une irradiation palliative, sera de contrôler localement la tumeur ou la métastase et, donc, de ralentir l'évolution du cancer. La radiothérapie peut également être utile pour supprimer un symptôme et, ainsi, être un des traitements de confort en fin de vie. La dose totale, la dose par fraction ainsi que la technique d'irradiation sont adaptées à l'intention du traitement. Cet article passe en revue les principales indications d'irradiation en fin de vie.

MOTS-CLÉS : *Radiothérapie - Cancer - Palliative*

INTRODUCTION

Les premières utilisations des radiations ionisantes dans le traitement du cancer avancé, remontent à la fin du 19^{ème} siècle avec les traitements d'un patient atteint d'une rechute locale de cancer du sein à Chicago et d'un autre souffrant d'un cancer de l'estomac à Lyon.

A l'heure actuelle, la moitié des patients atteints de cancer bénéficient, à un moment de leur évolution, d'une radiothérapie. Jusqu'à 25% des patients recevront une seconde irradiation (1, 2). L'intention de ce traitement peut être curative ou palliative. Elle varie tout au long de la progression de la maladie cancéreuse. De 30 à 50% des radiothérapies ont une visée palliative (3).

Lorsqu'une radiothérapie est réalisée à visée curative, le but est de détruire la tumeur primitive et ses extensions locorégionales éventuelles. La dose administrée et le type de rayonnement utilisé sont fonction de la tumeur, de son volume, de la tolérance des tissus sains avoisinants ainsi que de l'association, ou non, à d'autres traitements comme la chirurgie et/ou la chimiothérapie. En étalement conventionnel, les séances d'irradiation se déroulent généralement sur une période de 4 à 8 semaines à raison de 5 séances de 2 Gy par semaine. La dose administrée est choisie pour détruire la tumeur tout en respectant les organes sains l'entourant.

HAS RADIOTHERAPY A PLACE IN END OF LIFE CARE

SUMMARY : Up to 50% of cancer patients will receive radiation therapy as a part of their treatment. Radiation may be delivered with curative or palliative intent, according to the extent of disease, the patient's performance status and his wishes. The aim of palliative radiotherapy is to locally control primary tumor or metastasis and, thus, to slow down the disease. Another purpose is to decrease symptoms as part of the supportive care in the end of life. The total dose, the dose per fraction and the technique of irradiation used vary with the treatment aim. Indications of radiotherapy in the end of life are reviewed in this paper

KEYWORDS : *Radiotherapy - Cancer - Palliative*

Délivrée à visée palliative, la radiothérapie a pour but principal de diminuer, voire de supprimer un symptôme et d'ainsi, améliorer le confort du patient, sa qualité de vie et celle de son entourage. En général, elle a peu d'influence sur la survie, sauf dans certaines situations, notamment, chez les patients ayant un bon état général (4). Elle est un des soins de support prodigués aux patients, pour améliorer leur qualité de vie lorsqu'ils sont atteints d'une maladie grave, à risque vital. La radiothérapie palliative s'intègre donc dans la prise en charge palliative globale du patient, comme traitement de confort.

PRINCIPES DE BASE

Le temps est précieux quand la survie du patient est courte. La durée totale de la radiothérapie doit donc être adaptée à l'état général du patient et à son espérance de vie. Toutefois, les effets de la radiothérapie ne sont pas immédiats. Il faut donc que l'espérance de vie du patient soit d'au moins 2 à 4 semaines pour justifier un tel traitement. Comme lors d'une chimiothérapie, la prescription de la radiothérapie peut et doit être adaptée à l'objectif du traitement. Il est essentiel, en cas d'irradiation à visée palliative, d'augmenter la dose administrée lors de chaque séance de façon à diminuer le nombre de celles-ci et, ainsi, raccourcir la durée du traitement, tout en obtenant l'effet recherché. Le patient peut donc être soulagé en se présentant moins souvent dans le service de radiothérapie (entre 1 et 15 séances, suivant les cas). Cependant, le fractionnement n'est pas toujours adapté à l'intention de traitement et il arrive encore que des patients soient traités en un nombre de séances inadéquates à leur durée de vie (5).

(1) Professeur de Clinique, (2) Chef de Clinique, (4) Responsable de la Cellule de Qualité, (5) Professeur, Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

(3) Chef de Clinique, Oncologie Médicale, CHU de Liège.

De nombreuses améliorations techniques récentes permettent de diminuer les effets secondaires aigus et tardifs qui sont majorés lorsque la dose par fraction est élevée. Ces améliorations sont utiles pour diminuer les symptômes radio-induits aigus, les plus nuisibles au patient en fin de vie. Les effets secondaires tardifs ne sont à considérer que si l'espérance de vie dépasse le délai de leur apparition.

La radiothérapie doit être intégrée dans le plan thérapeutique global de tout cancer. Cette intégration se fait en fonction du type de cancer, des conditions propres à chaque patient, en se basant sur des informations objectives, sans ajouter un coût ou une souffrance excessive au patient et à sa famille. L'évaluation du rapport coût/bénéfices doit tenir compte du bien-être du patient, de ses choix, de son espérance de vie, des effets secondaires à court terme, tout en respectant les contraintes budgétaires actuelles.

La radiothérapie peut être délivrée en association avec d'autres traitements visant le soulagement du patient. Parmi eux, citons une ostéosynthèse de consolidation, la mise en place d'un stent de décompression lors du traitement d'un syndrome cave ou une chimiothérapie palliative. Au cours de la radiothérapie, les traitements médicamenteux symptomatiques tels que les antalgiques, les corticoïdes, les hémostatiques sont poursuivis, adaptés ou initiés.

INDICATIONS DE LA RADIOTHÉRAPIE PALLIATIVE

La radiothérapie palliative vise à diminuer l'ensemble des symptômes liés à la présence de la tumeur primitive ou de ses métastases. Il peut s'agir de douleurs, d'une obstruction, d'une compression ou encore d'une hémorragie. Dans quelques situations, comme en cas de métastase unique ou de lésion menaçante, elle peut être proposée avant l'apparition du symptôme. Le traitement des métastases cérébrales sera discuté ultérieurement.

RADIOTHÉRAPIE ANTALGIQUE

Les métastases osseuses compliquent de nombreux cancers, notamment le cancer du sein, de la prostate, du poumon, du rein et de la thyroïde. Elles sont à l'origine de douleurs osseuses, neuropathiques (75%), mais également de fractures pathologiques, de compressions radiculaires ou médullaires (5-30%), ou encore d'hypercalcémie (10%). L'irradiation permet d'obtenir un effet antalgique dans 70 à 80% des cas. Suivant les études, le soulagement est complet dans

30% à 60% des cas. S'il est complet, il dure plus d'un an dans 70% des situations. Les 2/3 des patients sont soulagés en 2 semaines. L'irradiation externe ne cible que la métastase douloureuse. En général, il n'est pas recommandé d'irradier préventivement une lésion asymptomatique, sauf après une chirurgie orthopédique de consolidation (6). A ce jour, pas moins de 40 schémas de traitements différents ont été décrits dans la littérature. Les plus communs sont 30 Gy délivrés en 10 séances, 20 Gy en 5 séances ou 8 Gy en 1 séance. Trois études randomisées, comparant une irradiation antalgique de métastases osseuses en 1 seule fraction à une irradiation en plusieurs fractions montrent que le taux de réponses complètes ou partielles est le même, quel que soit le schéma utilisé. Une seconde irradiation est cependant plus souvent nécessaire lorsque le premier traitement a été administré en une seule séance. En effet, un mois après une séance de 8 Gy, 18% des patients recevront une seconde séance contre 9% en cas de fractions multiples (7, 8, 9). Un délai d'un mois est à respecter avant de proposer un deuxième traitement (10). Bien que le rapport « coût/ bénéfice » soit plus favorable pour une irradiation en dose unique tant pour le patient que pour la société, il persiste une grande disparité dans les schémas d'irradiation utilisés (11, 12).

En cas de métastase unique, lorsque la tumeur primitive est contrôlée, l'irradiation antalgique peut être délivrée avec une intention « curative » locale. Les améliorations technologiques des 15 dernières années, ouvrent la porte aux irradiations ciblées délivrant une dose élevée en moins de 5 fractions. Ainsi, l'irradiation stéréotaxique, à l'aide du CyberKnife® ou d'autres systèmes de haute précision, permet d'atteindre cet objectif (13). En cas de multiples métastases osseuses douloureuses, une irradiation d'un hémicorps peut être réalisée. On peut également avoir recours à une irradiation métabolique utilisant le Strontium-89 ou le Samarium-153 (14).

La tumeur primitive est parfois la cause de douleurs lorsqu'elle envahit la paroi thoracique ou le pelvis, qu'elle comprime des racines nerveuses ou infiltre des tissus mous. Tant que la lésion est circonscrite et repérable au scanner, elle peut être irradiée, quelle que soit sa localisation. Cependant, les modalités d'administration optimale de l'irradiation ne sont pas encore établies. Fairchild et al, dans une méta-analyse reprenant 13 études randomisées comparant les schémas courts délivrant de petites doses aux schémas administrant des doses plus élevées, ont montré qu'un schéma court (< 5 séances) a le même taux de succès et produit moins de

toxicité aiguë, nécessite moins de déplacements pour recevoir le traitement et comporte, donc, plus de confort pour le patient et sa famille. Ce schéma est recommandé pour les patients ayant un mauvais indice de performance et un espoir de vie court. Un schéma d'administration plus long, délivrant 30 Gy en 10 fractions ou une dose plus élevée, sera réservé aux patients en meilleur état général. Il apporte un bénéfice de survie de 5% à 1 an et de 3% à 2 ans, aux prix d'une augmentation modérée de toxicité (15).

RADIOTHÉRAPIE POUR DÉSObSTRUCTION

L'irradiation d'une lésion peut être proposée lors d'une obstruction d'un organe creux comme une bronche ou l'œsophage. Dans ce cas, la radiothérapie externe est réalisée selon des schémas variables, allant d'une seule à 10 séances, voire plus. Le taux de réponse varie de 30 à 80%, avec une durée de réponse de l'ordre de 5 mois. La disparité des études rend leur comparaison difficile. A titre d'exemple, illustrons la place de la radiothérapie palliative pour le cancer de l'œsophage. Le pronostic du cancer de l'œsophage, dont la fréquence n'est pas négligeable, est très mauvais. En effet, le taux de survie à 5 ans, tous stades confondus, est de moins de 20%. La majorité des patients souffriront d'une dysphagie invalidante, parfois seul symptôme jusqu'à la fin de leur vie. Le stade de la maladie, l'indice de performance du patient, son espérance de vie, ainsi que son consentement éclairé sont des facteurs intervenant dans le choix du traitement symptomatique. Outre la radiothérapie externe, la curiethérapie peut également être proposée. Appelée également brachythérapie (du mot grec 'Brachy' qui signifie 'court'), il s'agit d'une technique de radiothérapie, consistant en l'application de source radioactive au contact de la tumeur. Elle peut être réalisée en 1, 2 ou 3 applications. Comme pour la mise en place d'un stent, elle nécessite une endoscopie ainsi qu'un degré de sténose permettant le passage de l'aplicateur. Si la mise en place du stent lève plus rapidement l'obstacle, la curiethérapie réduit le symptôme plus longtemps. La combinaison des deux traitements est une bonne option (16). Le schéma d'irradiation de désobstruction des autres cancers respecte les mêmes impératifs.

RADIOTHÉRAPIE HÉMOSTATIQUE

Il n'est pas rare qu'un cancer soit à l'origine d'hémoptysies, d'hématurie, de rectorragies ou de métrorragies. La radiothérapie est souvent utile dans ces cas. Comme pour les autres indications, ce traitement s'intègre dans une vision

globale du patient, de sa maladie et des traitements associés. Les traitements monofractionnés ou hypofractionnés doivent être privilégiés. Cependant, il n'y a pas, à l'heure actuelle, de consensus quant aux doses à administrer. Le taux de réponse varie de 60% à 85% (17).

SYNDROME DE COMPRESSION DE LA VEINE CAVE SUPÉRIEURE (SVCS)

L'obstruction de la veine cave supérieure, par une compression extrinsèque et/ou une invasion tumorale intraluminaire, peut provoquer une dyspnée, un œdème de la face et du cou, un gonflement des membres supérieurs, une toux, des douleurs thoraciques et de la dysphagie. Les néoplasies les plus fréquemment à l'origine d'un SVCS sont les cancers du poumon non à petites cellules (environ 50%) et à petites cellules (22%), les lymphomes (12%) et les métastases (9%). Si antérieurement, le traitement de ce syndrome imposait une irradiation urgente, ce n'est plus le cas actuellement. La mise en place d'un stent peut rapidement diminuer les symptômes, permettant ainsi la poursuite des investigations. Il est en effet essentiel de connaître la nature précise de la tumeur à l'origine du syndrome, afin de déterminer la prise en charge optimale. Néanmoins, il persiste deux indications imposant un traitement en urgence: un stridor majeur, secondaire à une obstruction des voies respiratoires supérieures ou à un œdème laryngé et la dépression respiratoire centrale secondaire à l'œdème cérébral provoqué par le SVCS. Dans ce cas, la gravité de la situation et son risque vital à court terme nécessitent la mise en place d'un stent pouvant être associé à une radiothérapie, délivrée en urgence.

Le pronostic de ce syndrome dépend du type de tumeur primitive, de son extension, de sa chimiosensibilité et de sa radiosensibilité ainsi que de l'état général du patient. Hormis les recommandations générales de mise en place de stent, de chimiothérapie et de radiothérapie, il y a peu de recommandations spécifiques pour le traitement du SVCS. Pour faciliter la prise en charge multidisciplinaire de ces patients, Yu et al proposent un algorithme décisionnel basé sur la sévérité des symptômes, sur l'indice de performance du patient ainsi que sur l'histologie de la tumeur. Il décrit ainsi une classification des symptômes en 5 grades, de 0 à 5 en fonction de leur sévérité. Cette classification est simple. Elle facilite la clarification de l'intention thérapeutique et donc, de la prise en charge interdisciplinaire. Le schéma de radiothérapie favorisera les doses élevées, en peu de fractions (18).

COMPRESSION MÉDULLAIRE

Une métastase rachidienne sur cinq est à l'origine de compression médullaire symptomatique. Dans respectivement 70, 20 et 10% des cas, cette compression se produit au niveau thoracique, lombaire et cervical. Ces lésions sont à l'origine de douleurs, d'un déficit sensitivo-moteur progressif, évoluant rapidement, en l'absence de traitement, vers une paraplégie ou quadriplégie et/ou une dysfonction sphinctérienne. Ceci est à l'origine d'une perte d'autonomie et d'une altération de la qualité de fin de vie redoutable tant pour le patient que pour son entourage. La médiane de survie de ces patients est de 3-6 mois.

La compression médullaire est une urgence thérapeutique. Les facteurs prédictifs de conservation fonctionnelle après traitement sont la lenteur de l'apparition du déficit moteur ainsi que le faible degré de perte fonctionnelle avant traitement et la radiosensibilité de la tumeur. Malgré l'urgence connue du traitement local, le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la réalisation des traitements, reste souvent trop long. Ce délai peut être diminué à chaque étape du parcours de soins du patient, depuis la découverte du symptôme jusqu'à la réalisation du traitement grâce à une prise en charge interdisciplinaire rapide (19).

Le premier traitement consiste en l'administration d'antalgiques et de corticoïdes, dont les doses seront fonction du degré de déficit neurologique. La chirurgie n'est proposée qu'aux patients ayant un bon indice de performance, une atteinte vertébrale unique, une paraplégie installée depuis moins de 48h, une tumeur radiorésistante ainsi qu'une espérance de vie supérieure à 3 mois. La radiothérapie est systématiquement administrée (20). Différentes doses d'irradiation sont proposées dans la littérature. Une approche clinique rationnelle est de proposer aux patients ayant un mauvais indice de performance et une espérance de vie courte un traitement délivrant 8 à 20 Gy en 1 à 5 séances, respectivement. La dose sera plus élevée si l'indice de performance est bon, s'il s'agit d'une maladie oligométastatique et si la tumeur primitive est contrôlée (21).

TOXICITÉ

Différents effets secondaires aigus sont associés à la radiothérapie palliative. Il s'agit entre autres de fatigue, d'augmentation transitoire possible de la douleur, de symptômes viscéraux et d'inflammation muqueuse ou cutanée. Ces réactions se développent 1 à 2 semaines après le début de l'irradiation. Elles peuvent être antici-

pées, prévenues ou traitées afin d'en diminuer, l'impact potentiellement délétère. L'optimisation du mode d'irradiation permet de limiter les effets secondaires en réduisant l'irradiation des organes sains entourant la tumeur.

FATIGUE

L'étiologie exacte de la fatigue radio-induite n'est pas claire. De nombreux facteurs interviennent dans son développement. Parmi ceux-ci, on peut citer des facteurs biochimiques, physiques, psychologiques ainsi que les traitements associés et diverses comorbidités comme la dénutrition, la douleur, l'anémie (22).

Cette origine multifactorielle impose une approche multidisciplinaire. En pratique, le nombre réduit de déplacements pour recevoir le traitement, la qualité de l'accueil du patient, une information adaptée, des traitements symptomatiques appropriés, permettent de rassurer le patient et de réduire l'intensité de la fatigue. Les soins et traitements symptomatiques sont primordiaux et ne doivent pas être négligés, sous prétexte d'une technicité de plus en plus chronophage. Un soutien psychologique et une aide psychosociale sont souvent très utiles. Cela implique avant tout une écoute attentive et bienveillante du malade et de sa famille, ce qui facilite l'abord de leurs problèmes personnels (23).

AUGMENTATION TRANSITOIRE DE LA DOULEUR

Lors de l'irradiation antalgique, une augmentation transitoire de la douleur peut survenir dans les 10 jours suivant le traitement. Cet événement est observé jusque dans 44% des cas. L'administration préventive d'un corticoïde peut diminuer ce symptôme (24).

RÉACTION DES MUQUEUSES

Les muqueuses, caractérisées par leur grande vitesse de division cellulaire, sont très radiosensibles. Quelle que soit la région traitée, des symptômes de mucites peuvent apparaître, même à faible dose. Ils sont fonction de la région anatomique irradiée et peuvent être sources de dysphagie, de diarrhée et de dysurie. Des nausées et des vomissements peuvent également apparaître. En plus de mesures diététiques et d'hygiène indispensables, des traitements comme le dompéridone, les sétrons, l'oméprazole et le lopéramide peuvent être transitoirement nécessaires (25).

CONCLUSION

La radiothérapie est utile chez des patients en phase palliative avancée. Dans ce contexte, ces traitements sont administrés selon des modalités particulières. La dose totale et le fractionnement sont adaptés à la durée estimée de survie et à l'impérieuse nécessité d'éviter des effets secondaires nuisibles pour la qualité de vie des patients. Les indications restent encore trop souvent méconnues alors que ce type de prise en charge peut contribuer à améliorer le confort des patients et de leur entourage dans ces moments cruciaux de leur fin de vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barton MB, Hudson HM, Delaney G, et al.— Patterns of retreatment by radiotherapy. *Clin Oncol*, 2011, **23**, 10-18.
2. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, et al.— The role of radiotherapy in cancer treatment : estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*, 2005, **104**, 1129-1137.
3. van Oorschot B, Rades D, Schulze W, et al.— Palliative radiotherapy--new approaches. *Semin Oncol*, 2011, **38**, 443-449.
4. Lester J F, Macbeth FR, Toy E, et al.— Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, **4**, CD002143.
5. Gripp S, Mjartan S, Boelke E, et al.— Palliative radiotherapy tailored to life expectancy in end-stage cancer patients: reality or myth? *Cancer*, 2010, **116**, 3251-3256.
6. Kirkbride P, Barton R.— Palliative radiation therapy. *J Palliat Med*, 1999, **2**, 87-97.
7. Yarnold JR.— 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party.» *Radiother Oncol*, 1999, **52**, 111-121.
8. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al.— The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases : a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study.» *Radiother Oncol*, 1999, **52**, 101-109.
9. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al.— Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst*, 2005, **97**, 798-804.
10. Li KK, Hadi S, Kirou-Mauro A, et al.— When should we define the response rates in the treatment of bone metastases by palliative radiotherapy? *Clin Oncol*, 2008, **20**, 83-89.
11. Kachnic L, Berk L.— Palliative single-fraction radiation therapy: how much more evidence is needed?» *J Natl Cancer Inst*, 2005, **97**, 786-788.
12. Bradley NM, Husted J, Sey MS, et al.— Review of patterns of practice and patients' preferences in the treatment of bone metastases with palliative radiotherapy. *Support Care Cancer*, 2007, **15**, 373-385.
13. Stinauer MA, Kavanagh BD, Scheffter TE, et al.— Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma : impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol*, 2011, **6**, 34.
14. Bauman G, Charrette M, Reid R, et al.— Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol*, 2005, **75**, 258-270.
15. Fairchild A, Harris K, Barnes E, et al.— Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer : a systematic review. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 4001-4011.
16. Siersema P D.— Treatment options for esophageal strictures. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2008, **5**, 142-152.
17. Pereira J, Phan T.— Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist*, 2004, **9**, 561-570.
18. Yu JB, Wilson LD, Detterbeck FC.— Superior vena cava syndrome--a proposed classification system and algorithm for management. *J Thorac Oncol*, 2008, **3**, 811-814.
19. Lee K, Tsou I, Wong S, et al.— Metastatic spinal cord compression as an oncology emergency : getting our act together. *Int J Qual Health Care*, 2007, **19**, 377-381.
20. Rades D, Lange M, Veninga T, et al.— Final results of a prospective study comparing the local control of short-course and long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, **79**, 524-530.
21. Cole JS, Patchell RA.— Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol*, 2008, **7**, 459-466.
22. Jerezek-Fossa BA, Marsiglia HR, Orecchia R.— Radiotherapy-related fatigue. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002, **41**, 317-325.
23. Dilhuydy JM, Dilhuydy MS, Ouhtatou F, et al.— Fatigue and radiotherapy. Literature review. *Cancer Radiother*, 2001, **5**, 131s-138s.
24. Hird A, Chow E, Zhang L, et al.— Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases : results from three canadian cancer centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, **75**, 193-197.
25. Fine PG.— Palliative radiation therapy in end-of-life care : evidence-based utilization. *Am J Hosp Palliat Care*, 2002, **19**, 166-170.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. N. Barthelemy, Service de Radiothérapie, CHU de Liège, Belgique.
Email : nbarthelemy@chu.ulg.ac.be