

LA RADIOTHÉRAPIE PALLIATIVE, C'EST AUSSI NOTRE RAYON !

LAMANDE M (1), LALLEMAND F (1), BEN MUSTAPHA S (1), COUCKE PA (1)

RÉSUMÉ : La radiothérapie, à la fois à visée curative et palliative, est l'un des piliers des traitements oncologiques. Une multitude de symptômes liés au cancer (douleurs, saignements, diverses conséquences liées à une compression exercée par une lésion tumorale...) peuvent être soulagés grâce à une radiothérapie palliative (RTP). Bien souvent, la RTP est proposée lorsque les traitements médicamenteux dits «classiques» ne font plus suffisamment effet ou si le patient ne les tolère plus (antidouleurs, morphine...). La RTP fait partie intégrante des soins oncologiques de support. En effet, le pronostic du patient, ainsi que ses souhaits, sont pris en compte à chacune des étapes qui constituent le trajet de soins, y compris en RTP. Ainsi, chaque traitement est individualisé et bénéficie des meilleures techniques disponibles.

MOTS-CLÉS : *Radiothérapie - Oncologie - Soins palliatifs - Soins de support*

PALLIATION BY RADIATION IS ALSO OUR BUSINESS !

SUMMARY : Radiotherapy (RT), both with a curative and a palliative intent, is one of the cornerstones of oncological treatments. A variety of symptoms linked to cancer can be relieved with RT (such as pain, bleeding, compression exerted by a tumour lesion...). Very often, palliative RT is proposed when other medical treatments (painkillers, morphine...) are no longer efficient, or the patient does not tolerate them anymore. Palliative RT is an integral part of the global supportive oncological care. Indeed, patients' wishes and prognosis are taken into account in each and every step of the treatment pathway. Every treatment deserves an individualized approach and benefits from the best available techniques.

KEYWORDS : *Radiotherapy - Oncology - Palliative care - Supportive care*

INTRODUCTION

La radiothérapie (RT) fait partie des piliers des traitements oncologiques, avec la chirurgie et les traitements systémiques (chimiothérapies, hormonothérapies, immunothérapies, traitements ciblés...). On estime qu'environ la moitié des patients atteints d'un cancer auront, un jour, recourt à une RT (1).

Parmi tous ces traitements, environ 30 à 50 % des irradiations sont réalisées uniquement à titre palliatif (2).

PRINCIPES GÉNÉRAUX

Les étapes de la réalisation d'une RT ont déjà été détaillées dans un article précédent publié dans la Revue Médicale de Liège, dans son édition spéciale de 2014 intégralement consacrée à la RT (3). Il en va de même pour les principes fondamentaux de radiobiologie (4) et de radiophysique (5).

En radiothérapie palliative (RTP), les doses délivrées par séance sont de l'ordre de 4 à 8.5 Gy (grays). Les buts recherchés sont le soulagement du ou des symptômes, l'amélioration de la qualité de vie et le confort du patient (6). Il est d'ailleurs très fréquent que la lésion ciblée ne

disparaisse pas. Dans la plupart des cas, elle se stabilise ou diminue de taille.

La RTP n'améliore généralement pas la survie du patient. Cependant, il est possible d'observer un bénéfice en survie chez les patients conservant un bon état général (7, 8). Plus que le traitement, c'est l'introduction des soins oncologiques de support (SOS) très tôt dans le décours de la maladie qui serait corrélée à une augmentation de la survie. Ce principe a été mis en évidence dans de nombreuses études, dont les deux plus marquantes concernent des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (9) et des patients atteints de cancers à des stades avancés (10).

La RTP joue un rôle important dans le cadre des soins oncologiques de support (11). Chaque patient est pris en compte dans son individualité et dans sa globalité. On prend en considération pour ces différents patients leurs maladies, leurs souhaits, leurs symptômes, le pronostic, l'état général, les traitements préalables ainsi que la tolérance vis-à-vis de ces derniers... En RTP, le soulagement d'un symptôme est toujours considéré comme une urgence. Tout est fait pour que le patient soit pris en charge rapidement. En moyenne, il s'écoule 72 heures entre la première consultation et le premier traitement.

Les trois schémas en RTP les plus courants et validés internationalement, et par ailleurs utilisés de façon standard dans notre institution, sont une séance de 8 Gy (1x8 Gy), 5 séances de 4 Gy (5x4 Gy) et 10 séances de 3 Gy (10x3 Gy). Intuitivement, on comprend que, pour un patient au pronostic réservé à court terme, il est humainement difficile d'imposer un total de

(1) Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.

Tableau I. Pourcentage de temps occupé par un traitement de radiothérapie en fonction de son fractionnement et du pronostic du patient (uniquement les séances sont comptabilisées).

Pronostic	1 fraction	5 fractions	10 fractions	20 fractions
1 mois	3,30 %	16,60 %	33,30 %	66,60 %
3 mois	1,10 %	5,50 %	11 %	22 %
6 mois	0,55 %	2,77 %	5,55 %	11,11 %
12 mois	0,27 %	1,36 %	2,74 %	5,48 %

11 allers-retours (1 simulation et 10 séances de traitement), particulièrement si le patient présente des douleurs et/ou s'il est inconfortable. Ces déplacements sont assez chronophages et potentiellement source d'inconfort supplémentaire. C'est particulièrement le cas lorsqu'il s'agit d'une RTP dans un contexte de fin de vie. Le fractionnement, c'est-à-dire l'étalement des séances, est alors réfléchi en fonction de la lésion/pathologie à traiter et du pronostic du patient (**Tableau I**).

Les effets secondaires liés à ce type de traitement sont principalement dépendants de la localisation traitée. À des doses palliatives, tous sont transitoires et durent au maximum quelques semaines.

La fatigue est fréquemment présente, mais son intensité et sa durée sont fluctuantes. Son étiologie n'est toujours pas complètement élucidée à ce jour (12). L'effet «flare-up» des douleurs survient chez environ 30 à 50 % des patients traités. Il s'agit d'une augmentation transitoire des douleurs, pouvant survenir dans les 10 jours suivant le traitement. Celle-ci dure généralement de 48 à 72 heures. Pendant cet intervalle, le patient peut, bien évidemment, augmenter sa prise de médicaments antalgiques. Il n'est pas rare non plus qu'un traitement à base de corticoïdes soit instauré. C'est notamment le cas quand il s'agit d'une RTP pour épидурite.

En fonction des organes à risque proches du site d'irradiation, on peut rencontrer : brûlure cutanée (dermite radique); alopecie, céphalées, nausées et/ou vomissements (irradiation cérébrale principalement); mucite (sphères ORL, gynécologique); dysphagie, œsophagite radique, diarrhées et, plus rarement, des cystites (sphères digestive et urinaire)...

Dans la plupart des cas, il n'est pas nécessaire d'arrêter un traitement systémique en cours. Toutefois, la prudence reste de mise pour les immunothérapies et nouvelles thérapies ciblées et ce, essentiellement par manque d'études et de conclusions claires sur le sujet.

Les autres traitements à but symptomatique peuvent généralement être poursuivis lors de la RTP (antalgiques, corticothérapie, traitements hémostatiques, etc.).

Les indications d'une RTP sont variables. Les buts antalgiques, décompressifs et hémostatiques sont les principaux, et nous allons les détailler dans cet article. Il en existe d'autres, mais on revient toujours aux mêmes fondamentaux : soulager la symptomatologie du patient et améliorer son confort ainsi que sa qualité de vie.

De façon intentionnelle, l'irradiation cérébrale ne sera pas discutée, car son utilité et son usage ont été fortement débattus ces dernières années.

LA RADIOTHÉRAPIE À VISÉE ANTALGIQUE

La douleur est présente chez 30 % des patients oncologiques. En situation de fin de vie, la proportion de patients douloureux peut même grimper jusqu'à 90 %. Il n'est donc pas étonnant que l'indication antalgique soit la principale en RTP.

Dans la majorité des cas, la douleur est la conséquence d'une métastase osseuse. En effet, que la métastase soit lytique ou condensante, elle est associée à une destruction de l'os normal qui peut être douloureuse (13). La destruction peut même conduire à la fracture pathologique. L'hypercalcémie, autre conséquence d'une atteinte osseuse importante, fait également partie des urgences oncologiques à ne pas négliger.

Quelle que soit son origine, le développement d'une masse peut toujours entraîner des douleurs, mais elle peut aussi engendrer d'autres symptômes. En touchant des racines nerveuses, la douleur est qualifiée de radiculaire ou neuropathique. En cas de compression des nerfs, apparaissent de réels déficits neurologiques. Lorsqu'une masse tumorale rentre en contact avec la moelle épinière, ou commence à la comprimer, les conséquences neurologiques sont d'autant plus redoutables. On se retrouve dans la situation d'une épидурite. En l'absence d'indication neurochirurgicale, un traitement urgent de radiothérapie est nécessaire. L'épidurite fait partie des urgences oncologiques vraies - et il n'y en a pas beaucoup - pour laquelle une action rapide et une coordination multidisciplinaire sont requises. Dans l'attente d'un traitement, il convient d'instaurer une corticothérapie à haute dose dans les plus brefs délais.

Dans les études portant sur la RTP antalgique au sens large, un soulagement est obtenu dans environ 70 % des cas (14). Une réponse complète de la douleur est décrite dans environ 15 % des cas (15).

Le soulagement «définitif» peut prendre du temps : en moyenne 4 à 6 semaines, et il n'est pas rare d'observer un délai de 8 semaines chez certains patients. Une fois obtenu, le soulagement peut perdurer en moyenne un an.

En termes d'effets secondaires propres à la RTP antalgique, les études suggèrent qu'un effet «flare-up» serait présent dans 20 à 40 % des cas.

Si la question du fractionnement faisait encore débat il y a quelques années, notamment concernant les épидurites, grâce à des études récentes comme la SCORAD (16), il est démontré que la fraction unique de 8 Gy n'est pas inférieure au schéma de 5x4 Gy, que ce soit en termes de qualité de vie, de statut ambulatoire et de survie. D'autres études démontrent également qu'un fractionnement unique (1x8 Gy) est équivalent à un traitement en multiples fractions (typiquement 5x4 Gy) quels que soient l'histologie d'origine, le pronostic du patient ou la localisation des métastases irradiées. Les métastases osseuses rachidiennes, grandes pourvoyeuses d'épidurites, semblent tout aussi bien bénéficier de ce schéma court d'1x8 Gy (17-19). Le bénéfice est nettement plus marqué chez les patients plus âgés et en moins bon état général.

Au vu de ces nouvelles données, on peut se demander pourquoi encore prescrire un schéma de 5x4 Gy chez certains patients ? Certaines études démontrent effectivement un meilleur contrôle local à long terme, ainsi qu'un soulagement qui a tendance à être prolongé (20). La sélection des patients en fonction de leur état général et de leur pronostic est donc indispensable pour définir qui va bénéficier davantage d'un type de traitement plutôt qu'un autre.

Il est parfois possible de re-traiter certaines zones en cas de récurrence des douleurs. L'un des organes à risque les plus sensibles est la moelle épinière. Il ne faut pas négliger le risque de myélite radique lorsque l'on ré-irradie des vertèbres. Ce risque s'accroît avec la dose totale reçue. En cas de ré-irradiation, la réponse à la douleur est généralement moindre que pour un premier traitement, estimée à environ 58 % (21). On évaluera donc, en fonction des risques encourus, la possibilité de ré-irradier.

LA RADIOTHÉRAPIE À VISÉE DÉCOMPRESSIVE

Nous venons de voir qu'une masse compressive peut entraîner des douleurs. Il s'agit souvent de métastases, mais parfois, c'est la tumeur primaire qui en est responsable. C'est le cas de la néoplasie nasopharyngée qui peut engendrer une névralgie du trijumeau par compression. Une tumeur pulmonaire apicale peut provoquer un syndrome de Pancoast-Tobias. Une lésion pulmonaire se développant aux dépens d'une bronche souche ou segmentaire, ou comprimant celle(s)-ci, est à même de réduire la capacité respiratoire du patient. Un syndrome de la veine cave supérieure (SVCS) est un autre tableau clinique bien connu, qui apparaît parfois comme signe clinique initial (comme, par exemple, dans le cas d'un cancer pulmonaire à petites cellules). Une masse progressant dans l'abdomen supérieur peut comprimer le plexus cœliaque et donner de multiples symptômes. Plus rarement, un ganglion (ou autre masse) en expansion massive peut comprimer extrinsèquement l'œsophage et entraîner une dysphagie d'abord aux solides puis, par la suite, aux liquides. Plus rarement, car sa structure est plus résistante à une compression externe en raison de la présence d'anneaux en cartilage, la trachée peut être comprimée et aboutir à un blocage brutal de la respiration.

Les exemples sont donc multiples et variés. De façon générale, là où il y a un patient au pronostic réservé, présentant des symptômes dus à une compression, il y a une place pour une RTP.

Une seule séance de 8 Gy est rarement suffisante pour venir à bout de ce type de lésions, généralement volumineuses, et pour alléger tous les symptômes engendrés. Dans ce genre de situation, un traitement à fractions multiples est privilégié : 5x4 Gy à 10x3 Gy en fonction du pronostic. Il existe un schéma encore plus hypofractionné, et il est d'ailleurs régulièrement utilisé dans notre institution : il s'agit de 2 séances de 8.5 Gy, réalisées à une semaine d'intervalle. Certains auteurs l'ont comparé avec des schémas plus longs, mais ils aboutissent à la conclusion que le schéma de 2x8.5 Gy n'est pas inférieur (22).

La RTP se montre particulièrement efficace dans la plupart des cas. Des taux de soulagement des symptômes ont été décrits dans 80 % des cas quand il s'agit de lésions entraînant une compression maligne de la trachée (23).

Dans le cadre d'un SVCS, les résultats sont plus contrastés. Si, pour 80 % des patients, on

observe une amélioration rapide (en moyenne 72 heures) et subjective de la dyspnée, il n'en est pas de même en ce qui concerne le taux objectif de reperméabilisation. En effet, l'imagerie nous apprend que le taux de reperméabilisation des SVCS n'est que de 10 à 25 % (respectivement, complète et partielle). Ceci s'explique essentiellement par la mise en route rapide d'une vascularisation collatérale, dès que la fonte tumorale est instaurée, ce qui favorise une régression des symptômes cliniques tels que l'œdème facial (24).

LA RADIOTHÉRAPIE À VISÉE HÉMOSTATIQUE

Une lésion tumorale peut provoquer un saignement par divers mécanismes : infiltration d'un vaisseau, saignement d'un vaisseau propre à la tumeur et ulcération. L'hémorragie peut entraîner une déglobulisation massive, et les traitements médicamenteux classiques tels que l'Exacyl® sont parfois insuffisants pour en venir à bout. D'autres techniques plus invasives existent, mais peuvent être contre-indiquées pour certains patients. Une RTP à visée hémostatique peut, dès lors, être envisagée (25).

Les schémas d'irradiation sont à nouveau très variés selon les articles, mais rappellent fortement les fractionnements «classiques» de la RTP : de 1 à 10 séances avec une dose de 3 à 8 Gy par séance. Dans notre institution, le schéma privilégié est souvent 5x5.5 Gy sur une semaine, ou 2x6.5 Gy un jour sur deux.

L'efficacité de la RTP hémostatique n'est pas immédiate. En effet, 24 à 48 heures sont nécessaires avant d'en voir les bénéfices. Des taux de réussite très satisfaisants ont été rapportés : 74 % de réponse pour les saignements gastriques (26), jusqu'à 91 % pour les saignements vésicaux (avec un maintien dans le temps d'environ 10 mois) (27), et atteignant même 94 % pour les saignements d'origine gynécologique (28). Ce type de traitement est généralement bien toléré, et comporte peu d'effets secondaires (en fonction du type d'irradiation : inconfort abdominal, diarrhées, nausées, cystite...).

Dans le cadre de cancers du sein localement avancés, on peut être confrontés à de vastes lésions avec ulcération à la peau. Elles peuvent être la source de saignements et d'infections locales. En cas de contre-indications ou de refus de la chirurgie, une radiothérapie dite «de propreté» est certainement une option pour limiter la propagation lésionnelle et améliorer la situation localement. La survie de ces patientes étant

généralement plus longue que pour d'autres indications de RTP, en raison principalement des nombreuses lignes de traitements médicamenteux et de la sensibilité de ces lésions à des manipulations hormonales, le but de la RTP est donc d'atteindre un contrôle local à plus long terme. Si l'état général de la patiente le permet, le fractionnement peut être étendu, et la dose finale peut se rapprocher des prescriptions à visée curative.

CONCLUSION

La RTP est un traitement efficace pour l'amélioration de différents symptômes liés au cancer. Sa pratique est régulière en milieu hospitalier, et bien codifiée. Ces indications sont moins connues par les praticiens extrahospitaliers. C'est typiquement le cas pour des patients qui sont en soins palliatifs au domicile ou qui n'ont plus de contact régulier avec un oncologue.

Par ailleurs, on observe de plus en plus une extension des indications, en particulier grâce à l'utilisation en routine de techniques de RT hautement focalisées (RT dite stéréotaxique, à dose ablative), qui permettent de cibler la lésion à une dose élevée, tout en épargnant au maximum les tissus sains. Dans certains cas, on évoque même la possibilité de changer l'intention de traitement en le commuant de palliatif à curatif, en particulier pour la maladie oligométastatique. Le concept se développe, et de grandes études d'envergures sont actuellement en cours sur ce sujet. Les résultats, attendus impatiemment, seront peut-être à même de provoquer un changement de paradigme majeur dans le cadre de la RTP.

Au-delà de ces cas particuliers, de plus en plus d'études sont publiées concernant l'emploi de cette RT stéréotaxique à plus haute dose, mettant en évidence un soulagement du symptôme encore plus pérenne. Certains radiothérapeutes vont même plus loin et des projets sont en train d'émerger sur l'intérêt d'irradier des patients asymptomatiques afin d'éviter les conséquences dévastatrices liées à l'évolution de la lésion cancéreuse ciblée (compression médullaire, fracture...). Même si ces traitements sont, pour le moment, réservés aux patients en très bon état général et dont l'espérance de vie est estimée à quelques mois, nous avons des raisons de penser que cette RTP restera encore pour longtemps «notre rayon».

BIBLIOGRAPHIE

1. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: Estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005;**114**:1129-37.
2. Van Oorschot B, Rades D, Schulze W, et al. Palliative radiotherapy-New approaches. *Semin Oncol* 2011;**38**:443-9.
3. Lennerts E, Coucke P. La radiothérapie: Le parcours du patient, de l'information au traitement. *Rev Med Liege* 2014;**69**(Suppl.1):3-8.
4. Coucke P, Martinive P. La radiobiologie pour les néophytes. *Rev Med Liege* 2014;**69**(Suppl.1):16-9.
5. Lenaerts E, Coucke P. La physique des radiations ionisantes pour les néophytes. *Rev Med Liege* 2014;**69**(Suppl. 1):13-5.
6. Westhoff PG, De Graeff A, Monnkinkhof EM, et al. Quality of life in relation to pain response to radiation therapy for painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;**93**:694-701.
7. Stevens R, Macbeth F, Toy E, et al. Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;**1**:CD002143.
8. Westhoff PG, De Graeff A, Monnkinkhof EM, et al. An easy tool to predict survival in patients receiving radiation therapy for painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;**90**:739-47.
9. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;**363**:733-42.
10. Otsuka M, Koyama A, Matsuoka H, et al. Early palliative intervention for patients with advanced cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2013;**43**:788-94.
11. Barthelemy N, Jansen N, Gennigens C. Y a-t-il une place pour la radiothérapie en fin de vie? *Rev Med Liege* 2012;**67**:128-32.
12. Jereczek-Fossa BA, Marsiglia HR, Orecchia R. Radiotherapy-related fatigue. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;**41**:317-25.
13. Vakaet LA, Boterberg T. Pain control by ionizing radiation of bone metastasis. *Int J Dev Biol* 2004;**48**:599-606.
14. Rich SE, Chow R, Raman S, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol* 2018;**126**:547-57.
15. Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galcerán JC, et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. *Radiother Oncol* 2008;**89**:150-5.
16. Hoskin PJ, Hopkins K, Misra V, et al. Effect of single-fraction vs multifraction radiotherapy on ambulatory status among patients with spinal canal compression from metastatic cancer: the SCORAD randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**322**:2084-94.
17. Chow E, van der Linden YM, Roos D, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: A randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;**15**:164-71.
18. van der Linden YM, Steenland E, van Houwelingen HC, et al. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: Results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 2006;**78**:245-53.
19. Meeuse JJ, van der Linden YM, van Tienhoven G, et al. Efficacy of radiotherapy for painful bone metastases during the last 12 weeks of life. *Cancer* 2010;**116**:2716-25.
20. Rades D, Šegedin B, Conde-Moreno AJ, et al. Radiotherapy with 4 Gy x 5 versus 3 Gy x 10 for metastatic epidural spinal cord compression: Final results of the SCORE-2 Trial (ARO 2009/01). *J Clin Oncol* 2016;**34**:597-602.
21. Huisman M, Van Den Bosch MA, Wijlemans JW, et al. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: A systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;**84**:8-14.
22. Sundstrøm S, Bremnes R, Aasebø U, et al. Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small-cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: A national phase III trial. *J Clin Oncol* 2004;**22**:801-10.
23. Lee JW, Lee JH, Kim HK, et al. The efficacy of external beam radiotherapy for airway obstruction in lung cancer patients. *Cancer Res Treat* 2015;**47**:189-96.
24. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* 2007;**356**:1862-9.
25. Sapienza LG, Ning MS, Jhingran A, et al. Short-course palliative radiation therapy leads to excellent bleeding control: A single centre retrospective study. *Clin Transl Radiat Oncol* 2019;**14**:40-6.
26. Tey J, Soon YY, Koh WY, et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;**8**:25797-805.
27. Dirix P, Vingerhoed S, Joniau S, et al. Hypofractionated palliative radiotherapy for bladder cancer. *Support Care Cancer* 2016;**24**:181-6.
28. Kim DH, Lee JH, Ki YK, et al. Short-course palliative radiotherapy for uterine cervical cancer. *Radiat Oncol J* 2013;**31**:216-21.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées
 au Dr M. Lamande, Service de Radiothérapie, CHU Liège,
 Belgique.
 Email : Mareva.lamande@chuliege.be