

LA RADIO-ONCOLOGIE DE DEMAIN : comment concilier l'éthique, le développement technique et les aspects économiques ?

PH. COUCKE (1)

RÉSUMÉ : Une révolution est en cours en radio-oncologie et le praticien est sollicité de toutes parts afin qu'il mette en place, au plus vite, des nouvelles modalités de traitement. Il est indéniable que ces nouvelles techniques visent, toutes, l'amélioration de l'indice thérapeutique. Nous devons cependant être prudents. Avant de préconiser l'utilisation à large spectre des nouvelles technologies, il serait souhaitable d'effectuer une étude approfondie de leur impact, autant au niveau médical (efficacité, toxicité, risque) qu'au niveau économique. Les centres de radiothérapie ont le devoir d'évaluer ces impacts afin de permettre d'établir une ligne de conduite conforme à l'éthique et au respect de la dignité humaine.

MOTS-CLÉS : *Radiothérapie - Technique - Ethique - Aspects financiers*

THE FUTURE OF RADIATION ONCOLOGY : TECHNOLOGY, ETHICAL CONSIDERATIONS AND ECONOMICAL ASPECTS

SUMMARY : We are facing a real technical revolution in radiation oncology. The radiation oncologist is pushed by the industry to implement rapidly new and "high tech" therapeutic modalities. All of the technical improvements are obviously aiming at an increase in the therapeutic index. However, one should be cautious before implementing on a large scale those technical innovations as no one really knows neither what the possible impact is on medical outcome (efficacy, toxicity and risk), nor what the economical consequences will be. It is our duty as radiation oncologists to make a comprehensive estimation of the impacts in order to be able to set up guidelines for use that are both ethical and in respect of human dignity.

KEYWORDS : *Radiotherapy - Technical development - Ethics - Financial aspects*

(R)ÉVOLUTION DE LA RADTIOTHÉRAPIE

Nous sommes témoins, aujourd'hui en radio-oncologie, d'une avancée technologique considérable que nous n'étions pas à même d'imaginer il y a encore quelques années. L'histoire de la radiothérapie débute à l'orée du XX^{ème} siècle avec la découverte des rayons X, en 1895 par Röntgen, suivie rapidement par les premières utilisations médicales que ce soit en imagerie ou en traitement. La 2^{ème} moitié du XX^{ème} siècle est caractérisée par deux périodes distinctes. Avant 1980, l'utilisation du Co⁶⁰ (radio-isotope naturel émetteur de rayons à basse énergie) se répand universellement comme technique d'irradiation des pathologies malignes et de certaines pathologies bénignes. Par la suite, l'avènement des accélérateurs linéaires offre la possibilité d'utiliser des photons de plus hautes énergies comparées au cobalt. Ceci améliore le rendement en profondeur et permet également l'utilisation des électrons. Après 1980, le progrès technique s'emballe et la radiothérapie des années 80, radiothérapie somme toute assez «basique», fait place aux techniques dites «high tech». Cette accélération dans le développement technologique est due essentiellement aux progrès dans les domaines de l'informatique et de la robotique.

Nul ne peut dénier que la radiothérapie s'est rapidement imposée comme traitement incontournable des tumeurs malignes. Ce type de traitement a été capable de tenir tête vis-à-vis de

multiples alternatives thérapeutiques. Les raisons de cette longévité sont l'efficacité thérapeutique et son coût restreint comparativement aux autres approches en oncologie. Soyons pragmatiques et réalistes : la radiothérapie est une solution physique à un problème biologique. Elle ne peut donc représenter, à elle seule, une solution unique et complète au problème oncologique. Ceci implique, par conséquent, la nécessité de l'intégrer dans les programmes multidisciplinaires de soins.

Il est digne de Lapalisse d'affirmer qu'un patient qui peut être guéri par traitement «conventionnel» ne le sera pas deux fois par des traitements «high tech». Il y a, bien entendu, danger de dérive vers un surinvestissement en haute technologie (1). On peut toutefois espérer que l'utilisation adéquate et réfléchie de ces nouvelles techniques apportera une amélioration de l'index thérapeutique, c'est-à-dire une majoration de l'efficacité anti-tumorale sans augmentation de la toxicité au niveau des tissus sains.

LA PRUDENCE EST DE MISE

Nous devons développer une certaine prudence avant de plébisciter cette révolution technologique. Cette prudence s'impose pour différentes raisons. Tout d'abord, avec ces nouvelles techniques, la dose intégrale délivrée au malade est plus élevée. Ceci implique que le risque d'induction de cancers dans des tissus irradiés à faible dose en dehors du volume cible pourrait être plus élevé (2, 3). A ce jour, ce ris-

(1) Professeur, Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

que est restreint (1,5%) et ceci, fondamentalement, pour deux raisons. Les doses plus élevées aux niveaux des tissus sains irradiés étaient anti-prolifératives et cytotoxiques, donc les cellules irradiées porteuses de mutations oncogéniques étaient éliminées. Par ailleurs, le taux de mortalité par évolution du cancer primaire était plus élevé et, donc, le risque à long terme de cancérisation au niveau des tissus sains irradiés était réduit. On estime que ce risque va doubler avec l'utilisation de l'IMRT («Intensity Modulated Radiation Therapy») (3). Si cette augmentation de risque semble acceptable pour les patients âgés, ceci n'est définitivement pas le cas pour les jeunes adultes et, *a fortiori*, les enfants.

Ensuite, nous devons être à même de mieux déterminer l'extension réelle de la maladie tumorale afin d'exploiter à fond le potentiel de conformation qui réside dans ces nouvelles techniques. Jusqu'où va l'infiltration tumorale? Quelles seront les techniques utilisées pour définir sans faute, avec la plus haute résolution possible, cette infiltration tumorale ?

In fine, ne soyons pas obnubilés par les progrès techniques et n'oublions pas que la biologie tumorale détermine, elle aussi, la réponse tumorale. Les gains en survie ne seront pas seulement obtenus par l'amélioration de la distribution de la dose en radiothérapie. Les avancées en oncologie au XXI^{ème} siècle seront très certainement, en grande partie, subordonnées à une meilleure compréhension et exploitation des caractéristiques biologiques de la tumeur et des tissus sains et de l'interaction entre la première et ces derniers. La radio-oncologie se doit donc de prendre ce virage et d'implémenter en clinique les percées obtenues dans les domaines et de la biologie tumorale, et de la compréhension des mécanismes moléculaires de la réponse des tissus sains ou tumoraux aux radiations ionisantes.

GAINS, COÛTS ET ASPECTS ÉTHIQUES ?

Cultivons une certaine modestie : les gains sont encore mal définis. Peut-on espérer une meilleure survie, une réduction de la toxicité, une amélioration de la qualité de vie ? Autant de questions qui n'ont pas encore trouvé de réponse définitive. Par contre, les coûts engendrés par ces nouvelles techniques sont bien connus. Nous avons l'obligation sociale de démontrer un avantage non équivoque pour justifier l'augmentation des dépenses liées à la mise en place du «high tech». Ceci est d'autant plus vrai que ces nouvelles techniques permettent des changements fondamentaux des paradigmes de traitements

existants (4). Avouons humblement que nous réfléchissons encore avec les anciens paradigmes. La révolution technologique nous oblige à remettre en question les dogmes utilisés à ce jour dans nos processus décisionnels.

L'autre danger réside dans le fait que, de façon consciente ou inconsciente, les radio-oncologues perdent leur image de «médecin» en faveur de celle de super-technicien (5). S'ils se lancent dans cette voie, ils seront perdants, ainsi que leurs patients d'ailleurs. Ne perdons pas de vue l'essentiel de la problématique oncologique, c'est-à-dire le patient dans son intégralité, et faisons nôtre cette expression nord-américaine «Keep your eye on the doughnut and not on the hole» (5).

Chaque étape du progrès représente indubitablement un coût. Les gens en période confortable ou faste ont tendance à oublier l'importance de ces coûts. Ce qui est certain, c'est qu'il y a une discordance croissante entre l'infini des possibilités médico-techniques offertes et/ou en développement et les ressources financières de plus en plus limitées. Ceci ne doit pas être considéré comme un problème qui repose uniquement sur les épaules des médecins. C'est un problème de société qui nécessite un certain nombre de choix politiques et donc un débat public. La société doit décider quelle importance elle veut bien donner à la santé publique.

On admet aujourd'hui que le pire est à venir et ceci pour deux raisons : le vieillissement de la population et les progrès techniques galopants en médecine. La question est de savoir si nous serons à même, en considérant l'éthique, le développement technologique et la politique de santé, de trouver des solutions qui respectent la dignité humaine.

Aujourd'hui, il existe une relation complexe entre, d'une part, les possibilités techniques offertes et, d'autre part, les idéaux, les craintes et les espoirs des individus. Une quantité non négligeable d'entre nous décident aujourd'hui de vivre la vie en solitaire. Ceci est un choix de vie personnel, et donc respectable en soi, mais ce choix correspond à un idéal de vie centré uniquement sur l'individu. Ce choix, par conséquent, n'est pas nécessairement en adéquation avec les coûts économiques d'une telle décision, tout au moins du point de vue de la société.

Dans l'approche actuelle et individuelle de la vie, on a tendance à «scotomiser» la souffrance et la mort. Ceci se traduit de façon extrêmement contradictoire : d'une part, on est confronté à un manque de respect et d'empathie pour les personnes mourantes et, d'autre part, nous devons

faire face à des tentatives «désespérées» de prolonger la vie à tout prix, même si ces tentatives sont irréalistes et même si une approche palliative serait mieux à même de répondre aux réels besoins des patients (6).

COMMENT CONTRÔLER L'EXPLOSION DES COÛTS ?

Pouvons-nous encore infléchir la courbe sans cesse ascendante des dépenses ? Peut-on raisonnablement arrêter les développements technologiques ? Il s'agit bien là de questions purement rhétoriques. Avons-nous quelques pistes pour contenir cette course effrénée vers la (sur)consommation technologique ?

Il nous faut, en premier, augmenter l'efficacité. Pour atteindre un résultat donné, sans forcément passer par une augmentation des dépenses du système, il nous faut une politique de santé publique cohérente. Le développement de stratégies en matière de santé publique doit rencontrer une adhésion volontaire des différents acteurs et, en premier lieu, des membres du corps médical. La politique et la stratégie nécessitent d'être complétées par une collaboration et une coopération à tous les niveaux. Nous devons pouvoir compter sur une diffusion rapide de l'information pertinente. Des lignes directrices, des protocoles et des algorithmes décisionnels doivent être établis afin de faciliter la pratique de tous les jours. La prévention ciblée doit être développée en mettant l'accent sur les groupes à risque. L'augmentation de l'efficacité passera *in fine* aussi par la mise en place de nouvelles techniques.

Nous avons l'obligation morale et sociale d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie par unité de coût. Ceci ne peut être envisagé que si nous tenons compte d'un certain nombre de conditions préalables. Tout d'abord, les besoins médicaux doivent être le moteur du développement technologique coûteux, et non le contraire. Nous devons aussi apprendre à subordonner nos croyances ancrées à des données scientifiques solides et nous préparer à changer notre politique de traitement quand des alternatives plus efficaces sont disponibles. Nous devons également mettre au centre de nos préoccupations les résultats et choisir consciemment le traitement en fonction. Enfin, nous avons l'obligation de mesurer ce que nous faisons. Des indicateurs tels que la survie, la morbidité, la qualité de vie, les coûts engendrés par ces choix thérapeutiques doivent être mesurés objectivement et systématiquement.

Nous devons allouer les ressources à ceux qui sont plus à même d'en bénéficier. Objectivement – et malheureusement, – nous ne pourrions pas «tout» faire de ce qui est «médicalement possible» pour «chaque» patient. Nous sommes conscients qu'un médecin n'est pas capable de défendre l'intérêt de la société quand il fait face à la souffrance d'un malade. Toutefois, des priorités doivent être définies car les ressources financières sont limitées et les coûts des traitements augmentent de façon vertigineuse.

L'impact délétère sur l'économie des nouvelles technologies coûteuses ne fait pas l'unanimité (7). Certains auteurs partent d'une affirmation provocante : l'augmentation des coûts est bénéfique car l'augmentation des investissements et leurs répercussions sur l'économie globale pourraient surpasser les coûts (8). D'autres partiront sur une prémisse à l'opposé de cette vision positive : le développement de traitements ayant comme effet une amélioration marginale, comparativement au standard en cours, a un effet négatif compte tenu des limites des ressources financières (9).

RATIONNEMENT OU BON SENS ?

La vie humaine n'a pas de valeur marchande – le contraire ne serait pas éthique –, mais il n'en reste pas moins que la décision d'allouer ou non des ressources supplémentaires reste éminemment éthique, pour autant que l'on applique un «rationnement» issu du bon sens (10).

On observe aujourd'hui le développement des modalités thérapeutiques onéreuses. Celles-ci sont testées dans des essais cliniques regroupant un nombre considérable de patients afin d'être à même de mettre en évidence une différence statistiquement significative. Toutefois, on est en droit de se demander si cette différence taxée de statistiquement hautement significative a un intérêt quelconque en clinique. Il faut admettre que si la différence absolue (et non pas relative !) observée est mineure vis-à-vis d'une prise en charge standard, on pourrait ne pas appliquer ce traitement en clinique sans pour autant considérer ce «rationnement» comme immoral puisqu'il n'est pas en conflit avec le respect de la dignité humaine (11, 12). Mais il est évident aussi que des nouveaux traitements qui amènent un avantage, dans le bon sens du terme, ne devraient jamais être éliminés des possibilités thérapeutiques offertes aux patients.

Un rationnement éthiquement défendable est un processus difficile à mettre en place. Pour Sulmasy, il doit se baser sur une série de préoccupations (11). En premier, il faut clairement

prouver la nécessité de mettre en place un processus de rationnement : il n'est pas immoral, pour un état de droit, d'assigner un budget plus important en santé publique qu'en défense ! Le rationnement doit être mis en place par un grand nombre de personnes responsables qui, elles aussi, seront touchées par les mesures qu'elles mêmes ont mises en place. Les restrictions devraient être discutées largement, publiquement et de façon participative. Le processus de rationnement se doit d'être évolutif, itératif et non figé. Il faut aussi faire une distinction entre les ressources attribuées pour la recherche scientifique et les ressources pour la santé publique. Les critères décisionnels doivent, être basés sur la mesure de paramètres matériels (l'efficacité et le coût du traitement, les besoins de tous les patients, l'existence d'alternatives thérapeutiques, la qualité de vie et la survie) (13-15). S'il y a un doute sur l'importance d'un résultat issu de la recherche clinique (où est, en effet, la limite entre statistiquement significatif et significatif au niveau clinique ?), un processus de révision et de contrôle des résultats devrait être enclenché. Par ailleurs, il semble plus facile d'instaurer des mesures de rationnement pour les processus diagnostiques que pour les interventions thérapeutiques.

AVENIR DE LA RADIO-ONCOLOGIE

Au moment où on parle de l'installation de nouvelles technologies telles que TomoTherapy®, CyberKnife® et radiothérapie aux ions lourds, il est, à notre sens, indispensable de ne pas perdre de vue que ces traitements doivent répondre à trois critères : le traitement doit être efficace, le bénéfice doit être établi (le bénéfice du traitement doit être supérieur aux effets secondaires ou aux effets dus à la progression tumorale en cas de non traitement) et, *in fine*, le traitement doit correspondre à une utilisation adéquate des ressources disponibles. Il nous appartient de relever ce challenge et de démontrer que ces nouvelles techniques en radiothérapie répondent à ces différents critères. L'installation des nouvelles technologies est une mise à jour des possibilités techniques en radiothérapie. Ces installations répondent aux besoins impératifs d'amélioration de l'index thérapeutique. Par ailleurs, ces nouvelles technologies ouvrent la possibilité d'un changement majeur de paradigmes (16).

Nous avons basé nos ordonnances thérapeutiques sur un certain nombre de dogmes qui, au jour d'aujourd'hui, méritent une remise en question intégrale. Nous avons considéré, par exemple, que toutes les tumeurs d'un même

type histologique ont une sensibilité aux radiations ionisantes comparable. Nous pensions que c'était pareil pour la sensibilité des tissus sains. Nous avons considéré la tumeur comme une structure plus ou moins homogène, sans différences majeures régionales en radiosensibilité. Pour l'établissement de nos dosimétries prévisionnelles, nous avons admis que la tumeur est immobile pendant la séance du traitement, quelle que soit sa localisation primaire. Pendant la durée de cette radiothérapie – qui, en règle générale, s'étale sur plusieurs semaines – nous avons également admis que le volume tumoral reste inchangé.

Ces paradigmes méritent d'être bousculés et remplacés car aucun ne reflète la réalité. Les techniques qui se mettent en place aujourd'hui, telles que la modulation d'intensité (IMRT = «Intensity Modulated Radiation Therapy»), la radiothérapie guidée par l'image (IGRT = «Image Guided Radiation Therapy»), le traitement asservi au mouvement respiratoire («Respiratory Gating»), l'adaptation du plan de traitement en fonction des changements volumiques enregistrés par imagerie (VGRT = «Volume Guided Radiation Therapy»), voire même l'enregistrement «online» de la dose délivrée par mesure directe de la dose de sortie et adaptation du plan de traitement en fonction (DGRT = «Dose Guided Radiation Therapy»), permettent ces changements de paradigmes.

CONCLUSION

Même si les sommes investies en radiothérapie semblent colossales au départ, il s'agit d'un investissement à long terme, et donc somme toute abordable, surtout si on compare les coûts de la radiothérapie à d'autres modalités thérapeutiques plus largement répandues et pas forcément plus efficaces. La radiothérapie, au cours des années, a fait preuve d'efficacité et d'efficience. Le nouvel essor qu'elle connaît grâce aux développements de nouvelles techniques permet une remise en question des différents paradigmes. Ces améliorations thérapeutiques méritent qu'on les évalue dans le cadre d'essais cliniques ayant pour but de mettre en évidence la présence de différences en survie, en toxicité, en qualité de vie et en efficience. Certains clament qu'il n'est plus éthique de faire ce genre de démarche. Compte tenu des risques inhérents à ces nouvelles techniques – risque de manquer partiellement la cible par des techniques de très haute conformation («geographical miss»), risque de complications à long terme sous forme d'une majoration du risque de tumeurs

radio-induites et risques économiques —, nous sommes d'avis qu'il n'est pas éthiquement défendable de ne pas conduire ces études. Le centre universitaire, dont un des mandats est le développement et la recherche, va se doter des moyens techniques requis pour entreprendre ce long travail d'évaluation de ces nouvelles techniques. Finissons par cette citation : le meilleur moyen de prédire le futur est de le créer (17).

BIBLIOGRAPHIE

1. Halperin EC.— Overpriced technology in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Phys*, 2000, **48**, 917-918.
2. Verellen D, Vanhavere F.— Risk assessment of radiation-induced malignancies based on whole-body equivalent dose estimates for IMRT treatment in the head and neck region. *Radiother Oncol*, 1999, **53**, 199-203.
3. Hall JE.— IMRT, second cancers, and the special case of children. *Radiother Oncol*, 2006, **78**, S20.
4. Drummond MF, Mason AR.— European perspective on the costs and cost-effectiveness of cancer therapies. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 191-195.
5. Glatstein E.— Dr Strange (high) tech or how I learned to stop worrying and love my MLC/3D treatment planning, stereotactic linac. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, **45**, 1097-1101.
6. Meyer HJ.— Opening lecture of the 25th annual meeting, ESTRO, Leipzig. Expensive new therapy and finite resources : an ethical dilemma for doctors and scientists. *Radiother Oncol*, 2006, **81**, 227-230.
7. Meropol NJ, Schulman KA.— Perspectives on the cost of cancer care. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 169-170.
8. Pauly MV.— Is high and growing spending on cancer treatment and prevention harmful to the United States economy? *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 171-174.
9. Ramsey SD.— How should we pay the piper when he's calling the tune ? On the long term affordability of cancer care in the United States. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 175-179.
10. Meropol NJ, Schulman KA.— Cost of cancer care: issues and implications. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 180-186.
11. Sulmasy DP.— Cancer care, money and the value of life: whose justice ? Which rationality ? *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 217-222.
12. Grussenmeyer PA, Wong Y-N.— Interpreting the economic literature in oncology. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 196-202.
13. Bach PB.— Costs of cancer care: a view from the centers for Medicare & Medicaid services. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 187-190.
14. Konski A, Grigsby P.— Economic analyses: new endpoints for clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, **35**, 847-848.
15. Hayman J, Weeks J, Mauch P.— Economic analyses in health care: an introduction to the methodology with an emphasis on radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, **35**, 827-841.
16. Ling CC, Yorke E, Fuks Z.— From IMRT to IGRT: frontierland or neverland ? *Radiother Oncol*, 2006, **78**, 119-122.
17. Peters LJ.— Through a glass darkly : predicting the future of radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, **31**, 219-225.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. Ph. Coucke, Chef de Service Radiothérapie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.