



Fondation fribourgeoise pour la recherche  
et la formation sur le cancer

# **Rapport d'activité pour l'année 2014**

## **Fondation fribourgeoise pour la recherche et la formation sur le cancer**

**Prof. D. Betticher, MHA**  
**Président**

## Rapport d'activité pour l'année 2014

### Fondation fribourgeoise pour la recherche et la formation sur le cancer

Les progrès en matière de biologie moléculaire des tumeurs nous permettent d'identifier les gènes altérés responsables de la prolifération tumorale, de son agressivité à envahir le tissu environnant et à développer des métastases. Ces dernières sont souvent responsables de l'issue fatale de la maladie.

Grâce aux analyses génétiques, il est possible de définir toutes les mutations (altération de la bonne séquence des acides nucléiques). En comparant les différentes tumeurs, les chercheurs nous montrent que chaque tumeur est unique (comme chaque humain), mais que certains gènes sont plus fréquemment altérés. La présence d'une mutation d'un de ces gènes clefs pourrait avoir une valeur pronostique et prédictive:

- *Valeur pronostique:* la présence d'un gène altéré spécifique témoigne d'une évolution rapide de la tumeur avec une survie réduite, plus courte que celle d'autres tumeurs ne possédant pas cette altération génétique. La présence d'une mutation du gène KRAS dans une tumeur du côlon témoigne d'une agressivité plus importante de la tumeur. Les patients porteurs de cette mutation dans les cellules malignes ont une survie réduite.
- *Valeur prédictive:* L'activité d'une thérapie peut être influencée par la présence ou non d'une altération génétique. Les patients souffrant d'un cancer bronchique hébergeant une mutation du gène EGFR ont une bonne réponse s'ils reçoivent un inhibiteur des kinases comme Gefitinib (Iressa) ou Erlotinib (Tarceva). Le résultat de l'analyse des mutations d'une tumeur et de leur valeur prédictive permettra au médecin d'ajuster sa thérapie avec une efficacité dans 80% des cas.

Afin de mieux caractériser la biologie tumorale, les laboratoires n'ont pas limité leur analyse à un gène mais élargi les mesures à un grand nombre de gènes dans la tumeur. Ce profil génétique permet de mieux caractériser la maladie (valeur pronostique), de définir les risques d'une rechute et de présence de micro-métastases après résection tumorale. Ces informations sont utiles pour décider s'il y a lieu d'administrer une chimiothérapie préventive (adjuvante) ou non.

Différentes méthodes d'analyses ont été mises sur le marché: OncotypeDX, MammaPrint, EndoPredict, pour caractériser les cancers du sein. Certains tests sont enregistrés et pris en charge par les caisses maladies aux Etats-Unis. En Suisse, la mise sur le marché traîne pour des raisons de manque d'essai clinique. La Fondation a pu participer à un protocole testant l'analyse OncotypeDX (SAKK 26/10) permettant aux patientes de bénéficier des avantages de cette analyse sans frais supplémentaires.

## 1. *Activité de recherche clinique en 2014*

Les protocoles de recherche clinique sont résumés dans le tableau ci-dessous.

29 patients ont été inclus dans un des protocoles activés: 19 patients dans un des protocoles de la SAKK (Groupe Suisse pour la recherche clinique sur le cancer; *Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung*) et 11 patients dans un protocole d'un autre sponsor, d'une firme pharmaceutique.

Nous remercions le personnel qui a permis ce travail de recherche. Durant cette année, notre personnel est resté stable:

- Mme L. Thurler, infirmière de recherche, clinical trial coordinator, taux d'activité à 60%
- Mme N. Neuhaus, datamanager, clinical trial coordinator, taux d'activité à 60%
- Mme L. Castella, datamanager, clinical trial coordinator, taux d'activité 60%, début d'activité à partir du 1<sup>er</sup> novembre 2014
- Dresse Michaela Precup (chef de clinique, à partir du 1<sup>er</sup> septembre, médecin adjoint, FMH oncologie médicale), Dr. S. Zimmermann (chef de clinique, à partir du 1<sup>er</sup> septembre 2014, médecin adjoint), Dresse Adrienne Bettini (médecin assistant), taux d'activité 10% chacun.
- Prof. Abdelkarim Allal, médecin chef du service de radiothérapie de l'HFR-Fribourg, Hôpital Cantonal, représentant du centre de Fribourg au conseil scientifique de la SAKK.
- Dr. Marc Küng, médecin adjoint, FMH oncologie médicale et médecine interne, responsable des protocoles des cancers gastro-entérologiques.
- Prof. D. Betticher, médecin chef à la clinique de médecine et responsable du service de l'oncologie médicale, chargé de différentes tâches telles que l'évaluation de nouveaux protocoles, résumés de recherche, publications et abstracts soumis à des congrès internationaux.

Cette petite équipe de recherche de Fribourg a déployé l'activité suivante en 2014:

| <i>N° et Nom du protocole</i>                            | <i>Ouverture</i> | <i>Diagnostic</i>                                | <i>But</i>  | <i>Patient(e)s concerné(e)s</i>   |
|--|------------------|--|---|---|
| <b>Récentes études</b>                                   |                  |  |   |   |
| SAKK 26/10<br><i>Inclusions en 2014 : 9</i>              | Fermée en 2014   | Cancer du sein                                   | Efficacité d'Oncotype DX  | Diagnostic précoce de ca mammaire, N 0-3                                    |
| Etude TTF-EF-20<br><i>Inclusions en 2014 : 4</i>         | Fermée en 2014   | Cancer du pancréas                               | Efficacité des champs électriques associés à Gemcitabine  | Cancer du pancréas, 1 <sup>ère</sup> ligne                                  |
| SAKK 96/12<br><i>Inclusions en 2014 : 1</i>              | oui              | Cancer prostate ou sein                          | Efficacité du Denosumab chaque 4 semaines vs 12 semaines  | Cancer prostate ou sein avec métastases osseuses                            |
| <b>Cancers pulmonaires</b>                               |                  |  |   |   |
| SAKK 16/08<br><i>Inclusions en 2014 : 0</i>              | oui              | Stade IIIb                                       | Chimio et radiothérapie en préOP + Cetuximab  | Cancer opérable   |
| SAKK 19/09<br><i>Inclusions en 2014 : 4</i>              | Fermée en 2014   | Non-ép NSCLC avancé                              | Chimiothérapie combinée différente selon mutation ou non  | → mutation EGFR (versus non)  |
| <b>Cancers colo-rectaux</b>                              |                  |  |   |   |
| SAKK 41/10<br><i>Inclusions en 2014 : 2</i>              | oui              | Colon mét chez personne âgée                     | Cetuximab avec / sans capecitabine  | Patients âgés avec tolérabilité diminuée<br>Non muté KRAS-BRAF              |
| <b>Lymphomes et leucémies</b>                            |                  |  |   |   |
| SAKK HD 16<br><i>Inclusions en 2014 : 0</i>              | oui              | Maladie de Hodgkin                               | Personnaliser le traitement aux stades précoces / stratification thérapeutique avec FDG-PET       | 1 <sup>er</sup> diagnostic de maladie de Hodgkin avéré                      |
| SAKK HD 17<br><i>Inclusions en 2014 : 2</i>              | oui              | Maladie de Hodgkin                               | Personnaliser le traitement aux stades intermédiaires / stratification thérapeutique avec FDG-PET | 1 <sup>er</sup> diagnostic de maladie de Hodgkin avéré, stade intermédiaire |
| SAKK 30/10<br>Hovon 103<br><i>Inclusions en 2014 : 0</i> | Fermée en 2014   | LMA (non APL) RAEB avec un score IPSS $\geq 1,5$ | Etude de tolérance et efficacité de nouvelles substances antileucémiques                          | Patients âgés de plus de 65 ans   |

| <b>N° et Nom du protocole</b>                        | <b>Ouverture</b> | <b>Diagnostic</b>                      | <b>But</b>  | <b>Patient(e)s concerné(e)s</b>                      |
|--|------------------|--|---|--|
| <b>Etude de qualité de vie ou réactions cutanées</b> |                  |  |   |  |
| SeQond<br><i>Inclusions en 2014 : 3</i>              | Fermée fin 2014  | Cancer de la prostate : qualité de vie | Etude de qualité de vie en 2 <sup>ème</sup> ligne après 1 <sup>ère</sup> ligne Taxotère / comparaison 2 <sup>ème</sup> ligne standard et 2 <sup>ème</sup> ligne Jevtana | Cancer métastatique de la prostate hormono-résistant |
| ProSkin<br><i>Inclusions en 2014 : 4</i>             | oui              | ORL et colon met : réactions cutanées  | 1 <sup>ère</sup> utilisation de Cetuximab   | ORL et colon met avec Erbitux                        |

En comparaison avec 2013, le nombre de patients fribourgeois inclus dans les essais cliniques durant l'année 2014 a légèrement diminué. En raison des progrès en biologie moléculaire, les maladies cancéreuses sont classées dans un nombre croissant de sous-groupes, constitués de patients spécifiques et donc plus rares. En conséquent, notre petite équipe devra activer de nombreux protocoles pour l'inclusion d'un petit nombre de patients.

| <b>Année</b> | <b>Nombre total (SAKK+firmes)</b> | <b>Nombre SAKK</b> | <b>Nombre firmes pharmaceutiques</b> | <b>Registres (retrospectif)</b> |
|--------------|-----------------------------------|--------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| 2006         | 3                                 | 3                  | 0                                    | 0                               |
| 2007         | 4                                 | 4                  | 0                                    | 0                               |
| 2008         | 45                                | 7                  | 38                                   | 30                              |
| 2009         | 31                                | 20                 | 11                                   | 0                               |
| 2010         | 71                                | 34                 | 37                                   | 160                             |
| 2011         | 56                                | 45                 | 11                                   | 7                               |
| 2012         | 28                                | 18                 | 10                                   | 0                               |
| 2013         | 36                                | 27                 | 9                                    | 517                             |
| 2014         | 29                                | 18                 | 11                                   | 102                             |

#### **Exemple: protocole SAKK 26/10**

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme sur le plan mondial. Plus d'un million de patientes reçoivent chaque année le diagnostic de cancer mammaire. Grâce au dépistage par mammographie, les stades avancés deviennent de plus en plus rares. Dans la majorité des cas, c'est une petite tumeur de la taille d'une noisette qui est réséquée sans que l'on puisse identifier des métastases locales (ganglion axillaire) ou à distance (imagerie par radiologie, PET/CT). Ces résultats ne permettent pas pour autant d'exclure la présence de micro-métastases dans les organes, pas « encore » visibles vu leur petite taille. Nous savons aussi en nous basant sur un grand nombre d'essais cliniques randomisés qu'une chimiothérapie dirigée contre ces micro-métastases peut augmenter les chances de guérison, en les éliminant après l'opération. Ceci n'est plus possible lors de rechute avec des métastases à distance.

L'absence de récepteurs hormonaux sur les cellules du cancer du sein a une valeur pronostique *et* prédictive. Cette connaissance est appliquée de nos jours à chaque décision thérapeutique d'un cancer du sein. En effet, après résection d'un cancer localisé (nodule mammaire), la décision d'un traitement prophylactique (= adjuvant) est prise lors d'un colloque multidisciplinaire se basant sur des critères tumoraux bien définis: expression des récepteurs oestrogéniques ou progestéroniques, taille de la tumeur, grade de différenciation, taux de prolifération (mesuré par le pathologue par un essai d'immunohistochimie), et présence de métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires ou non. Lors de mauvais facteurs pronostiques, nous proposons une chimiothérapie de prévention afin d'améliorer les chances de guérison. Le gain d'une thérapie adjuvante dépend de la biologie tumorale et varie entre 5% et 45%. Nous savons qu'une majorité de patientes (55-95%) recevront une thérapie inutile, car la patiente est guérie grâce à l'opération, la tumeur n'ayant pas mis de micro-métastases. La décision d'introduire une chimiothérapie adjuvante doit être prise avec soin, car ces traitements sont associés à d'importants effets secondaires tels que l'alopécie, risque d'infection grave et fatigue.

Dans le cadre de colloques multidisciplinaires, nous décidons des thérapies après ou avant l'intervention chirurgicale en suivant des diagrammes bien définis. Nous prendrons en compte les différents critères de la tumeur.

Le protocole 26/10 de la SAKK inclut des patientes après résection d'un cancer mammaire, dont la tumeur exprime les récepteurs hormonaux avec ou sans atteinte des ganglions axillaires. Comme d'habitude la décision d'une chimiothérapie adjuvante ou non est prise lors du colloque multidisciplinaire, un échantillon de la tumeur est ensuite envoyé aux USA pour procéder à l'analyse Oncotype DX (analyse du profil de 25 gènes). Le résultat nous permettra de réévaluer la situation de risque de micro-métastases et d'affiner l'importance de la chimiothérapie adjuvante. L'objectif de ce protocole est de mesurer la fréquence de changement de décision suite aux résultats de l'analyse OncotypeDX. En effet, cette analyse nous livre un score de risque de rechute par apparition de métastases à distance:

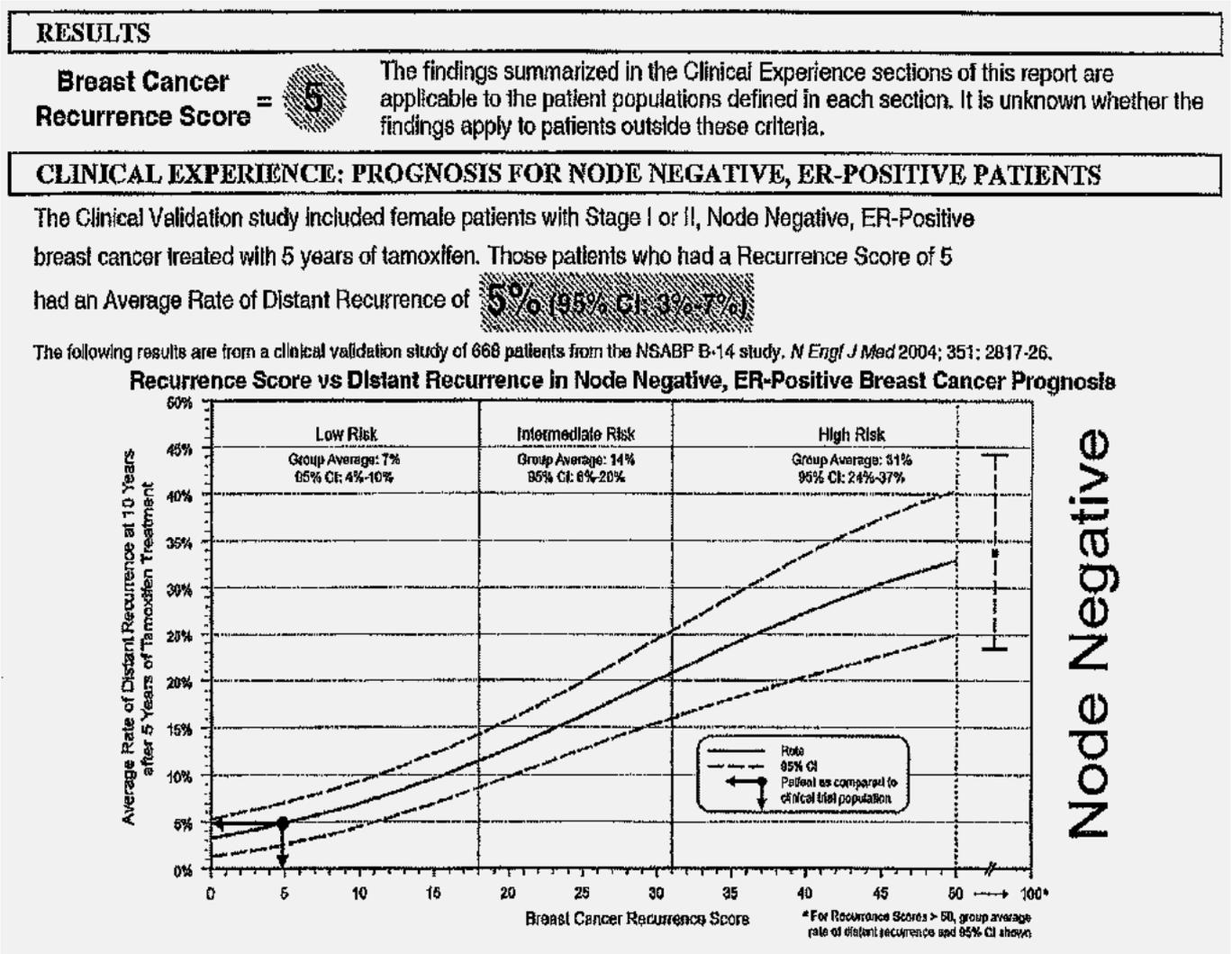
- |   |              |
|---|--------------|
| - Risque de rechute bas (6.8%)            | Score: 0-17  |
| - Risque de rechute intermédiaire (14.3%) | Score: 18-30 |
| - Risque de rechute élevé (27%)           | Score: >30   |

Si les analyses permettent de classer la patiente dans la catégorie de bas risque, la chimiothérapie sera inefficace ou très peu efficace et ne sera pas proposée. Par contre, si le score est de plus 30, le risque sera élevé et justifiera une chimiothérapie adjuvante.

### **Exemple d'une patiente:**

Une mère de famille de 3 enfants, âgée de 49 ans, en bonne santé habituelle, sans facteur de risque (pas d'anamnèse familiale de cancer du sein) souffre d'un cancer du sein gauche, d'une taille de 5 mm, avec présence de récepteurs hormonaux, un taux de prolifération élevé (30%), un grade de différenciation moyen et sans atteinte ganglionnaire (luminal B). Se basant sur ces critères tumoraux et le jeune âge de la patiente, le colloque multidisciplinaire de gynécologie propose une chimiothérapie adjuvante et demande l'analyse OncotypeDX par inclusion dans le protocole SAKK 26/10. Après information de la patiente sur cette décision, elle accepte qu'un échantillon de sa tumeur soit envoyé aux USA pour analyse.

Dix jours plus tard nous recevons le résultat d'un score de rechute de 5.



**Figure:** Extrait du rapport de résultat: Avec un score de 5, la probabilité de rechute s'élève à 5%. Ce taux est trop faible pour justifier une chimiothérapie de prévention (adjuvante). Si le score avait été de 40, le risque de rechute aurait été important (25%), malgré la petitesse de la tumeur et l'absence d'atteinte ganglionnaire. Une chimiothérapie aurait été certainement indiquée.

Se basant sur ce résultat d'OncotypeDX nous avons pu informer la patiente que, dans sa situation, une chimiothérapie était inutile et que la radiothérapie locale ainsi qu'une thérapie anti-hormonale seront suffisantes.

Nous avons pu inclure 21 patientes dans ce protocole (sur deux ans). 5 fois les résultats ont modifié la décision du colloque multidisciplinaire. Le protocole est actuellement en phase d'analyse et les résultats sont attendus pour 2015. Suite à la participation à ce protocole nous recevons actuellement l'analyse OncotypeDX dans le cadre d'un programme compassionnel (=gratuitement) jusqu'en Janvier 2015, date à laquelle l'OFSP a enregistré l'analyse.

permettant aux caisses maladies de rembourser cet examen dans le cadre de l'assurance de base.

## *2. Formation du personnel de l'oncologie médicale*

La formation postgraduée et continue du personnel médical et soignant est un des buts importants de notre Fondation. Durant l'année 2014, son activité se résume comme suit:

- Formation du personnel soignant:
  - La formation annuelle du personnel soignant en oncologie médicale est rendue possible grâce à un soutien partiel de la Fondation.
  - Formation mensuelle avec les médecins: une heure par mois (exception faite des mois d'été) est consacrée à un sujet touchant l'hémo-oncologie.
  - Formation mensuelle des infirmières des ambulatoires de Fribourg, de Riaz et de Payerne: différents sujets touchant l'oncologie générale ont été discutés (développement de l'immunothérapie lors du mélanome, thérapie des dermatites (effet secondaire important des TKI), nouveautés concernant les leucémies aiguës etc).
  - Participation au congrès du personnel soignant à St-Gall et à Bern.
  
- Formation du personnel médical:
  - Les médecins assistants et chefs de clinique (Dr Zimmermann, Precup, Bettini) ont participé aux workshops de l'Académie suisse de l'oncologie multidisciplinaire (SAMO, Swiss academy for multidisciplinary oncology) à Lucerne.
  - La Dresse Bettini a participé à la Masterclass de l'Académie suisse en guise de préparation de l'examen FMH
  - Les Drs Küng et Betticher ont participé à différents congrès suisses et internationaux (ASCO, American Society of Clinical Oncology, Chicago, Chemotherapy Foundation, New York), congrès international du cancer du côlon à Barcelone et les formations dans le cadre de la SAMO. Les frais de ces formations ont été pris en charge en grande partie par les firmes pharmaceutiques (selon les directives de SwissMedic) et le solde a été porté par la Fondation.
  - Formation mensuelle en commun avec les médecins assistants de la clinique de médecine interne.

## *3. Contrôle de qualité du centre de recherche HFR, service d'oncologie*

Le centre de coordination de la SAKK évalue régulièrement la qualité du travail effectué dans les différents centres de recherches suisses, membres de la SAKK. De multiples «Data monitoring» (vérifications par une personne de la SAKK des sources de données cliniques, des formulaires et questionnaires remplis) et audits ont eu lieu dans tous les centres de la SAKK. Le retour de ces contrôles a été à chaque fois positif.

#### *4. Levée de fonds*

L'intérêt que les firmes pharmaceutiques ont à soutenir notre Fondation nous a permis de porter les frais non couverts par les gains obtenus des sponsors des essais. La couverture actuelle reste comme pour les années précédentes aux environs de 50% à 60%. Les firmes pharmaceutiques nous soutiennent par des «unrestricted grants» qui remplissent les exigences émises par Swissmedic.

#### *5. Approbation des comptes*

Les comptes de l'année 2014 ont été révisés et approuvés par M. P. Peiry, expert réviseur agréé ASR, en date du 6 mars 2015 , et approuvés par le conseil de Fondation, en date du 24 avril 2015.

Fribourg, le 24 avril 2015

Prof. D. Betticher, MHA  
Président