



Fondation fribourgeoise pour la recherche
et la formation sur le cancer

Rapport d'activité pour l'année 2016

Fondation fribourgeoise pour la recherche et la formation sur le cancer

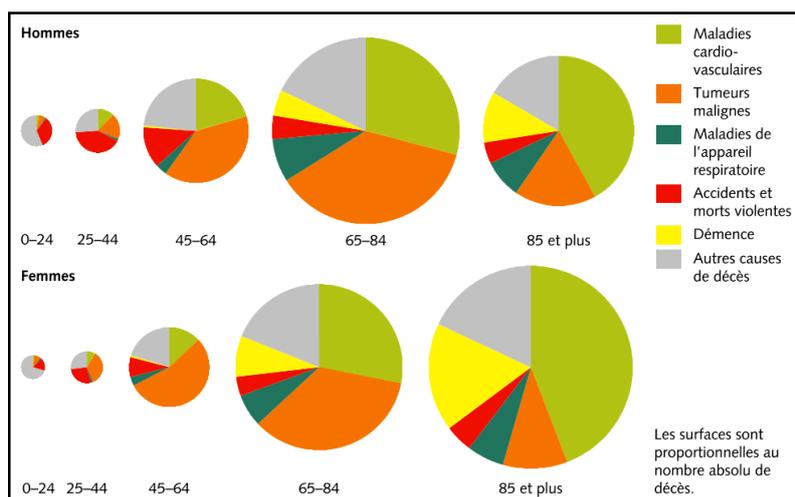
Prof. D. Betticher, MHA
Président

Rapport d'activité pour l'année 2016

Fondation fribourgeoise pour la recherche et la formation sur le cancer

1. L'incidence du cancer dans le canton de Fribourg

Le cancer est la cause de mortalité la plus fréquente au niveau mondial. En Suisse, elle est en 2ème position après les maladies cardiovasculaires. Toutefois, la mortalité suite au cancer est la plus élevée pour les tranches d'âge 45-84 ans (Fig. 1. Causes de mortalité en Suisse en fonction de l'âge et du genre, Office fédérale des statistiques, Neuchâtel, 2013)



Dans le canton de Fribourg, plus de 1300 patients (moyenne des années 2006-2012, registre des tumeurs fribourgeoises) reçoivent le diagnostic de cancer chaque année. Chaque jour, trois familles fribourgeoises environ sont touchées par cette grave nouvelle qui engendre beaucoup de peur et de souffrance. Pour les raisons décrites ci-dessous, le nombre de patients demandant des soins lourds va fortement augmenter. L'organisation mondiale de la santé parle même d'épidémie du cancer.

Se basant sur des données nationales et internationales, le nombre, non corrigé par rapport à l'âge, de patients nécessitant des soins oncologiques va en augmentant progressivement durant ces prochaines années. Cette croissance est due à trois facteurs:

- **Premièrement**, les données statistiques témoignent d'une diminution de la fréquence d'autres maladies potentiellement mortelles telles que les maladies cardiovasculaires. Le cancer étant une maladie de l'âge, le prolongement de vie s'associe à un risque plus grand de développer un cancer. Les hommes et les femmes atteignent aujourd'hui un âge où le risque de maladies cancéreuses est accru. Par ailleurs, la proportion de personnes âgées de plus de 65 ans passera en Suisse de 16% en 2001 à 25% en 2040. En Suisse, ce groupe d'âge croîtra de 1'124'000 d'habitants en 2001 à 1'830'000 d'habitants en 2040. Cette croissance rapide de la population vieillissante est un facteur déterminant dans l'organisation d'une infrastructure médicale en général et d'oncologie médicale en particulier. On peut dès lors s'attendre à un vieillissement de la population fribourgeoise avec une croissance importante

des personnes âgées de plus de 65 ans dans les 20 prochaines années. Ceci entraînera une augmentation de patients hémato-oncologiques estimée à 3-4% / an¹.

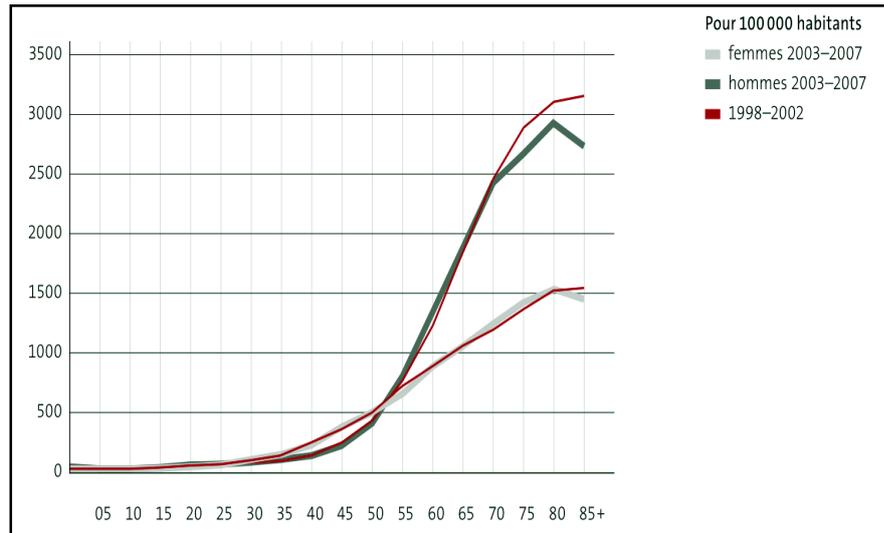


Fig. 6: Le risque de développer une maladie cancéreuse augmente fortement avec l'âge²

- **Deuxièmement**, grâce aux progrès de la médecine, les patients sont guéris ou vivent plus longtemps avec un cancer (prévalence de la maladie). Les immunothérapies développées pour de nombreux types de cancer prolongent la survie sans progression et la survie globale avec une excellente qualité de vie. Ces patients nécessitent une prise en charge médicale durant des années. De telles données sont très importantes pour la planification d'infrastructures dans le domaine hémato-oncologique. 3% de la population suisse souffre ou a souffert d'une maladie cancéreuse, ce qui nous donne actuellement pour le canton de Fribourg un chiffre estimé à 7500 patients. Le développement de nouveaux médicaments actifs et bien supportés conduit à un cumul de patients portant le diagnostic de cancer et nécessitant des soins. Le taux d'augmentation de patients par an est difficile à estimer, mais pourrait correspondre à >10%³.
- **Troisièmement**, différents scénarios prévoient qu'en 2025 le nombre d'habitants en Suisse se situera entre 7,5 et 9 Mio de personnes⁴. Cette croissance de la population ne se répartit pas de manière égale entre tous les cantons. En raison de migrations intercantionales, une croissance démographique de 20-30% est attendue dans les cantons de Schwyz, Zug et Fribourg. Une augmentation de la population fribourgeoise d'environ 20-25% entraînera une augmentation du nombre de patients oncologiques de 1-2%/an.

En conclusion: une augmentation d'environ 10-20 % de patients oncologiques / an est un chiffre tout à fait réaliste.

¹ Zwahlen M. und Mitarbeiter. Krebskrankungen in S. 170-194. K. Meyer (ed.) Gesundheit in der Schweiz, Nationaler Gesundheitsbericht 2008, Verlag Hans Huber, Bern 2009

² http://www.oncosuisse.ch/file/oncosuisse/nkp/2011-2015/kurzversion/NKP_Kurzversion_f.pdf

³ Jemal A., et al., Death rates reflect progress against cancer. PloS one 2010, 5, e9584, doi 10.1371/journal.pone.0009584; Smith BD et al., Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation, J. Clin. Oncol 2009, 27, 2758; Verdecchia A. et al., Recent cancer survival in Europe, a 2000-2002 period analysis of EUROCARE-4 data. Published online 2007, DOI 10. 1016/S1470-2045(07)70246-2

⁴ Les scénarios de l'évolution de la population suisse 2005-2050, Office fédérale de la statistique OFS, Neuchâtel 2006

Les patients souffrant d'un cancer étant plus âgés, il est indispensable d'adapter les traitements oncologiques. Il s'agira d'administrer des traitements bien tolérés et efficaces. La recherche clinique a pour l'instant négligé le groupe de patients âgé de plus de 75 ans.

Une petite étude dans notre canton analysant la prise en charge des patients après diagnostic d'un cancer (= enregistrement au registre) a mis en évidence que 25% des patients diagnostiqués avec une maladie cancéreuse n'ont pas été présentés à un professionnel du cancer (présentation aux colloques multidisciplinaires, à l'oncologue ou au radio-oncologue). L'analyse de ce groupe de patients nous a montré qu'il s'agissait fréquemment de patients âgés.⁵

Un des protocoles de recherche étudie la tolérance d'un nouveau médicament (eribuline, Halaven) chez des patientes avancées dans l'âge et souffrant d'un cancer du sein (description voir ci-dessous).

2. Activité de recherche clinique en 2016

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

88 patients ont été inclus dans un des protocoles activés: 84 patients dans un des protocoles de la SAKK et 4 patients dans un protocole d'un autre sponsor, d'une firme pharmaceutique.

Nous remercions le personnel qui a permis ce travail de recherche. Le personnel de recherche clinique de l'oncologie médicale a été modifié comme suit:

- Mme N. Neuhaus, datamanager, clinicial trial coordinator, taux d'activité 60%.
- Mme L. Castella, datamanager, clinical trial coordinator, taux d'activité 50%.
- Mme F. Pirnia-Borner, clinical trial coordinator, taux d'activité 50%.
- Mme E. Andrey, study nurse et clinical trial coordinator, taux d'activité 100%⁶
- Mme Bertges, study nurse et clinical trial coordinator, taux d'activité 50%⁷
- Dr M. Küng, médecin adjoint (responsable des protocoles gastroentérologiques), Dresse M. Precup, médecin adjointe (responsable des protocoles des leucémies aigues), Dr. S. Zimmermann, médecin adjoint (responsable des protocoles du cancer des poumons), Dresse A. Efthymiou, médecin adjointe (responsable des protocoles des leucémies), Dresse Gaëlle Rhyner (médecin assistante), 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.
- 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

⁵ V. Dougoud et al., Société Suisse de médecine interne, Genève, mai 2014

⁶ Ce poste est financé par le HFR dans le cadre du développement du centre du cancer de la prostate.

⁷ Ce poste est financé par le HFR/Daler dans le cadre du développement du centre du cancer du sein

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 2016:

N° et Nom du protocole	Ouverture	Diagnostic	But	Patient(e)s concerné(e)s
Récentes études (situation au 31.12.2016)				
SAKK 39/13 Inclusions en 2016 : 2	Fermée oct 16	Myélome multiple résistant aux inhibiteurs de protéasome	Efficacité Nelfinavir avec Beortezomib + Dexaméthasone	Myélome résistant, dès 2 ^e ligne
GRAALL-2014 (= 4 sous-études) Inclusions en 2016 : 0	oui	Leucémies aiguës lymphoblastiques	Traitement complexe avec utilisation de la nélarabine et du Nicotinib notamment.	Patients entre 18 et 59 ans
SAKK 16/14 Inclusions en 2016 : 2	oui	Cancer du poumon (NSCLC)	Immunothérapie	Patients stade IIIa
Etude TTF-EF-20 PANOVA (phase II) Inclusions en 2016 : 3	Fermée mai 16	Cancer du pancréas	Efficacité des champs électriques associés à Gemcitabine et nab-paclitaxel	Cancer du pancréas, 1 ^{ère} ligne
SAKK 63/12 Inclusions en 2016 : 61	oui	Cancer de la prostate	Création base de données sur cancer prostate – étude non clinique	Dès biopsie prostate
SAKK 41/13 Inclusions en 2016 : 0	oui	Cancer du côlon	Traitement complémentaire à l'aspirine	Patients avec cancer stade II et III, après résection de la tumeur.
SAKK 25/14 Inclusions en 2016 : 6	Réouverture après amendement	Cancer du sein stade avancé	Eribuline comme traitement de 1 ^{ère} ligne	Patientes de plus de 70 ans
Etude NICOLAS Etop 6-14 Inclusions en 2016 : 0	Dès 15.12.16	Cancer poumon non à petites cellules	Ajout de nivolumab au traitement standard par chimio- et radiothérapie	Cancer poumon, 1 ^{ère} ligne, stade IIIA/B
SAKK 30/15 Hovon 135 Inclusions en 2016 : 0	Dès 14.12.16	Leucémies aiguës lymphoblastiques	Evaluer la tolérance et l'efficacité en ajoutant de l'ibrutinib au traitement par decitabine	Patients dès 66 ans, non éligibles pour chimio standard, 1 ^{ère} ligne.
Cancers pulmonaires				
SAKK 16/08 Inclusions en 2016 : 0	Fermée janv.16	Cancer poumon non à petites cellules	Chimio et radiothérapie en préOP + Cetuximab	Cancer poumon opérable - stade IIIB
SAKK 15/12 Inclusions en 2016 : 3	oui	Cancer poumon petites cellules	Irradiation crânienne prophylactique avec évitement hippocampe	1 ^{er} diagnostic SCLC, 18-75 ans,
Etude	oui	Cancer poumon	Chimio avec/sans	Cancer poumon, 1 ^{ère}

N° et Nom du protocole	Ouverture	Diagnostic	But	Patient(e)s concerné(e)s
SPLENDOUR Etop 5-12 Inclusions en 2016 : 2		non à petites cellules	Denosumab.	ligne, stade IV, avec ou sans métastases osseuses
MERCK MK-3475 Inclusions 2016 : 0	oui	Cancer poumon non à petites cellules, PD-L1 positif	Chimio avec/sans Pembrolizumab	Cancer poumon, 1 ^{ère} ligne, stade IV, PD-L1 positif, EML4-ALK négatif, EGFR WT
Cancers colorectaux				
SAKK 41/14 ACTIVE-2 Inclusions en 2016 : 0	oui	Cancer colorectal métastatique	Déterminer si une activité physique structurée durant la chimiothérapie améliore l'espérance de vie	1 ^{er} diagnostic de cancer colorectal, patients entre 18 et 75 ans
Lymphomes et leucémies				
SAKK HD 17 Inclusions en 2016 : 0	oui	Maladie de Hodgkin	Personnaliser le traitement aux stades intermédiaires/stratification thérapeutique avec FDG-PET	1 ^{er} diagnostic de maladie de Hodgkin avéré, stade intermédiaire
SAKK 30/10 Hovon 103 TOS Inclusions en 2016 : 2	oui	LMA (non APL) MDS avec un score IPSS ≥ 4,5	Etude de tolérance du Tosedostat	Patients âgés de plus de 65 ans
SAKK 30-13 Hovon 132 Inclusions en 2016 : 5	oui	LMA ou MDS, IPSS-R > 4.5	Etude Lenalidomide	Patients 18-65 ans, non traités LMA ou MDS
Cancers (sein ou prostate) avec métastases osseuses				
SAKK 96/12 Inclusions en 2016 : 1	oui	Cancer prostate ou sein	Efficacité du Denosumab toutes les 4 semaines vs 12 semaines	Cancer prostate ou sein avec métastases osseuses
Etude de qualité de vie ou réactions cutanées				
QoLiTrap Inclusions en 2016 : 0	Oui	Cancer colorectal métastatique	Observation qualité de vie lors traitement par Zaltrap/avec Folfiri, après Oxaliplatin	Traitement par Zaltrap en combinaison de Folfiri
Tumeurs solides				
Etude BASKET Roche Inclusions en	oui	Toute tumeur solide sauf NSCLC, sein,	Efficacité immunothérapie anticancéreuse (anti-PDL-1) Atezolizumab	Dès 2 ^e ligne, avec tumeurs stade avancé et en

N° et Nom du protocole	Ouverture	Diagnostic	But	Patient(e)s concerné(e)s
2016 : 1		prostate, reins, mélanome, glioblastome		progression
Relevés Avastin				
Roche Prescriptions 2016 : 700 (fin oct)	oui	Prescriptions Avastin	Relevés Bevacizumab sites Riaz/Tavel/Fribourg /Meyriez	Bénéficiaires Avastin

En comparaison avec 2015, le nombre de patients fribourgeois inclus dans les essais cliniques durant l'année 2016 est resté stable. 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 (cf introduction). En conséquent, notre petite équipe devra activer de nombreux protocoles pour l'inclusion d'un petit nombre de patients.

Année	Nombre* total (SAKK+firmes)	Nombre* SAKK	Nombre* firmes pharmaceutiques	Registres (rétrospectif)
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
2015	30	18	12	400
2016	88	84	4	700

* nombre de patients inclus dans les protocoles/an

Exemple d'un essai clinique: le protocole SAKK 25/14

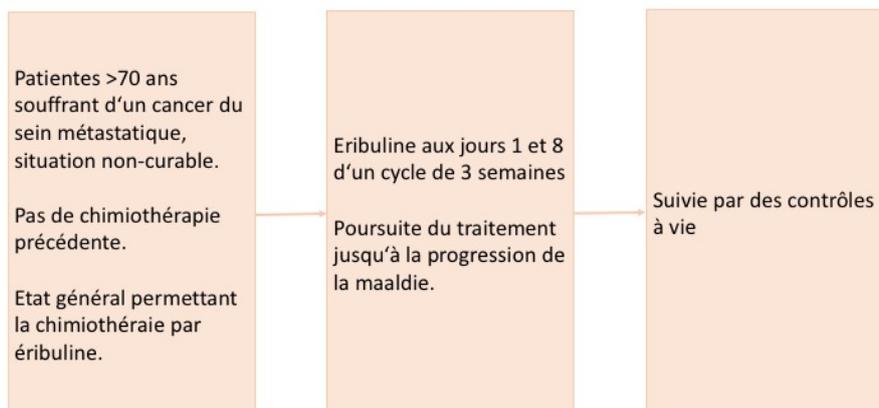
L'éribuline comme chimiothérapie de première ligne en cas de cancer du sein métastatique pour les patients ≥ 70 ans

L'objectif de ce protocole de recherche clinique est d'étudier l'effet et la tolérance du médicament éribuline (Halaven) dans le cancer du sein avancé (avec métastases à distance) chez les patientes âgées. Eribuline est issu de l'éponge de mer Halichondria okadaï. Il a la propriété d'inhiber la division cellulaire, ce qui entraîne la mort physiologique des cellules, l'apoptose.

L'éribuline est autorisé depuis plusieurs années aux USA, dans la CE et en Suisse pour le traitement du cancer du sein métastatique, mais uniquement suite à plusieurs lignes de chimiothérapie avec une bonne activité.

Après avoir obtenu le consentement des patientes, elles sont incluses dans le protocole SAKK et bénéficient de la thérapie d'éribuline mise à disposition par la firme pharmaceutique en 1^{ère} ligne:

Schéma du protocole SAKK 25/14



Exemple d'une patiente:

Patiente âgée de 73 ans avec diagnostic, il y a 10 ans, d'un cancer du sein droit, d'une taille de 1.5 cm sans atteinte de ganglion lymphatique et bien différencié. L'analyse immunohistochimique de la tumeur avait mis en évidence une forte expression des récepteurs oestrogéniques et progestéroniques. La patiente avait alors bénéficié à l'époque d'une thérapie antihormonale par Tamoxifen (Nolvadex) et Anastrozol (Arimidex) après résection de la tumeur et radiothérapie du sein droit.

Sept ans plus tard, elle souffre de douleurs de la colonne dorsale et lombaire. Les examens radiologiques, en particulier la scintigraphie osseuse, mettent en évidence la présence de multiples métastases osseuses. Les traitements antihormonaux par Letrozol (Femara) et ensuite Fulvestrant (Faslodex) associés à Dénosumab (Xgeva, substance qui solidifie l'os) ont pu freiner la progression durant 3 ans.

Actuellement, la patiente souffre de douleurs localisées surtout au niveau sternal et thoracique bilatéral suite à la progression des métastases osseuses au niveau du sternum et des côtes. La scintigraphie osseuse (figure) explique les douleurs en mettant en évidence de multiples métastases actives au niveau de la colonne et du sternum.



Elle est résistante aux thérapies anti-hormonales et l'indication à une chimiothérapie est donnée. La patiente accepte l'inclusion dans le protocole SAKK et reçoit le traitement d'éribuline subjectivement sans effet secondaire hormis de la fatigue. Les douleurs osseuses ont rapidement cessé. La prise d'analgésique de type morphinique n'est plus nécessaire. Après 8 cycles de chimiothérapie, nous suspendons le traitement à la demande de la patiente. Nous débutons alors une thérapie par Exmestane (Aromasine) associé à Dénosumab (Xgeva)

3. 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 2016, son activité se résume comme suit:

- Formation du personnel soignant:
 - o La formation annuelle du personnel soignant en oncologie médicale est rendue possible grâce à un soutien partiel de la Fondation.
 - o Toutes les infirmières de l'ambulatorioire d'oncologie médicale ont participé à la formation annuelle « Soins en oncologie » à Berne, mars 2016. Les frais non pris en charge par le HFR (trajet, en partie enregistrement) ont été portés par la Fondation.
 - o Formation mensuelle des médecins: une heure par mois (exception faite des mois d'été) est consacrée à un sujet touchant l'hémato-oncologie.
 - o Formation mensuelle des infirmières des ambulatoires de Fribourg, de Riaz et de Payerne: différents sujets touchant l'oncologie générale ont été discutés.

- Formation du personnel médical:
 - o Les médecins (Drs Küng, Zimmermann, Precup, Bettini, Dougoud, Gutierrez et Rhyner) ont participé aux workshops de l'Académie suisse de l'oncologie multidisciplinaire (SAMO, Swiss academy for multidisciplinary oncology) à Lucerne.
 - o Les Drs Bettini et Rhyner ont participé à la Masterclass de l'Académie suisse en guise de préparation à l'examen FMH en oncologie médicale.
 - o Les Drs Küng, Gutierrez, Dougoud, Precup, Zimmermann et Betticher ont participé à différents congrès internationaux (ASCO, American Society of Clinical Oncology, Chicago, ESMO (European Society of medical oncology), congrès international du cancer du côlon à Barcelone. 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.
 - o Formation mensuelle en commun avec les médecins assistants de la clinique de médecine interne.

4. 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 suisses de recherche, 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.

5. Levée de fonds

Pour des raisons de mauvaise conjoncture et d'économies, l'intérêt qu'ont les firmes pharmaceutiques et autres donateurs à nous soutenir a diminué. Les dons n'ont cette année pas permis de couvrir les frais de recherche et de formation. Les gains dus à la recherche clinique permettent une couverture d'environ 50% à 60% des frais, comme pour les années précédentes.

Les firmes pharmaceutiques nous soutiennent par des «unrestricted grants» qui remplissent les exigences émises par Swissmedic.

6. Approbation des comptes

Les comptes de l'année 2016 ont été révisés et approuvés par M. P. Peiry, expert réviseur agréé ASR, en date du 31 mars 2017, et approuvés par le conseil de Fondation, en date du 20 avril 2017.

Fribourg, le 20 avril 2017

Prof. D. Betticher, MHA
Président