



Fondation fribourgeoise pour la recherche
et la formation sur le cancer

Rapport d'activité pour l'année 2012

Fondation fribourgeoise pour la recherche et la formation sur le cancer

Prof. D. Betticher, MHA
Président

Rapport d'activité pour l'année 2012

Fondation fribourgeoise pour la recherche et la formation sur le cancer

Nos connaissances en matière de thérapie du cancer ont fait d'énormes progrès ces dernières années. Grâce à la compréhension des altérations génétiques qui interviennent dans le processus cancéreux, il est aujourd'hui possible de mieux classer les différents cancers et de développer des thérapies ciblées. Par exemple, les cancers du poumon présentant une mutation du gène EGFR (epidermal growth factor recepteur) peuvent aujourd'hui être traités par un comprimé contenant un inhibiteur des kinases (erlotinib ou gefitinib), entraînant une fonte tumorale de plus de 50% chez 80% des patients. Cette thérapie s'est imposée comme standard dans la 1^{ère} ligne de traitement.

Les cancers hématologiques sont les maladies les mieux caractérisées du point de vue biologie moléculaire. Ceci permet de classer les patients selon les différentes mutations présentes dans leur génome (ensemble des chromosomes d'une cellule) et de les traiter en conséquence. Le tableau à la page 6 reflète la complexité du traitement des leucémies myéloïdes aiguës. Les thérapies sont administrées par une équipe multidisciplinaire incluant un oncologue, un hématologue, un infectiologue et un interniste. Ces différents spécialistes se réunissent régulièrement au lit du malade afin de définir la stratégie la mieux adaptée au patient.

La CDS (conférence suisse des directrices et directeurs cantonaux de la santé) a mandaté un groupe de travail afin qu'il définisse la façon de traiter les patients souffrant d'une maladie à thérapie rare et complexe. Le but de ce groupe est de sélectionner les maladies cancéreuses très rares (par exemple sarcome, mésothéliome) devant être traitées exclusivement dans des centres universitaires (ou appelés comprehensive cancer centre, CCC). Ce but de rassembler ces patients est de maintenir la qualité, une intention certainement louable dans le cas de ces maladies très rares et nécessitant des traitements complexes, mais pas lors de maladies plus fréquentes. Les centres d'oncologie périphériques (primary care centre PCC) doivent pouvoir offrir aux patients les thérapies de maladies «courantes», tout en assurant la qualité des soins.

De nombreux essais cliniques ont démontré que l'administration d'un traitement dans le cadre d'un protocole de recherche est garant de qualité et que le résultat et la survie étaient meilleurs si le patient recevait le traitement dans le cadre d'un protocole comparé au résultat du même traitement administré hors protocole.

Les protocoles de la SAKK (groupe suisse pour la recherche clinique sur le cancer) sur les leucémies aiguës (protocoles HOVON), maladie de Hodgkin (protocoles HD), carcinome de l'œsophage (SAKK 75/08) activés dans notre centre à l'HFR Fribourg Hôpital cantonal sont tous des exemples de thérapies administrées pour des maladies complexes et moyennement rares. Il n'y a aucune nécessité de vouloir centraliser ces patients dans un CCC, recevant leurs thérapies dans le cadre d'un protocole de recherche. Le cas présenté ci-dessous décrit un patient souffrant d'une leucémie aiguë et recevant son traitement selon le protocole HOVON avant de bénéficier d'une transplantation de moelle osseuse à la clinique universitaire de Bâle.

1. Activité de recherche clinique en 2012

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

28 patients ont été inclus dans un des protocoles activés: 18 patients dans un des protocoles de la SAKK (Groupe Suisse pour la recherche clinique sur le cancer; Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung) et 10 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, secrétaire et datamanager, taux d'activité à 60%
- Dresse. Dougoud V. (médecin assistant) et Dresse M. Precup (chef de clinique), FMH médecine interne et en formation FMH d'oncologie médicale, taux d'activité 10% chacune.
- Prof. A. Allal, médecin chef du service de radiothérapie de l'HFR-Fribourg, Hôpital Cantonal, représentant le 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. Comme l'année précédente, il a été chargé de différentes tâches telles que l'évaluation de nouveaux protocoles, de résumés de recherche, de publications et d'abstracts soumis à des congrès internationaux.

Cette petite équipe de recherche de Fribourg a déployé l'activité suivante en 2012:

N° et Nom du protocole	Ouverture	Diagnostic	But	Patient(e)s concerné(e)s
SAKK 41/06 Inclusions en 2012 : 1	Fermée en 2012	Colon métastatique	Evaluation du TTT par Avastin en 2 ^{ème} ligne	Patients ayant déjà été traités en 1 ^{ère} ligne
IBCSG/SOLE 35-07 Inclusions en 2012 : 2	Fermée en 2012	CA mammaire	Evaluation de la poursuite du TTT avec Femara (Letrozole)	Patientes ayant un CA mammaire opéré 4-6 ans plus tôt et ayant été traitées ensuite par SERMS et/ou AI
Cancers pulmonaires : cf critères d'inclusion et d'exclusion de chaque étude				
SAKK 16/00 Inclusions en 2012 : 3	Fermée en 2012	NSCLC IIIA, N2	Chimioradiothérapie ou chimio seule en préOP	Cancer opérable
SAKK 16/08 Inclusions en 2012 : 0	oui	Stade IIIb	Chimio et radiothérapie en préOP + Cetuximab	Cancer opérable

N° et Nom du protocole	Ouverture	Diagnostic	But	Patient(e)s concerné(e)s
SAKK 19/09 <i>Inclusions en 2012 : 1</i>	Fermée temporairement	Non-ép NSCLC avancé	Chimiothérapie combinée différente selon mutation ou non	→ mutation EGFR (versus non)
Etude Roche / CurrentS <i>Inclusions en 2012 : 0</i>	oui	NSCLC IIIB / IV	Randomisée /double aveugle : 300 mg /150 mg Erlotinib	2 ^{ème} ligne chez fumeurs persistants = CurrentS (Current Smokers)
Etude Eli Lilly/ I4T-MC-JVBA <i>Inclusion en 2012 : 4</i>	oui	Avancé/ métastatique CA	Randomisée/double aveugle: Ramucirumab/placebo	Progression après 1 ^{ère} ligne (platine)
Autres études récentes				
SAKK 75/08 <i>Inclusions en 2012 : 3</i>	oui	Carcinome œsophagien localement avancé	Thérapie multimodale avec / sans Cetuximab	Carcinome œsophagien localement avancé
SAKK 24/09 <i>Inclusions en 2012 : 4</i>	oui	Cancer du sein	Preuve de l'efficacité avec moins d'AEs de la chimio métronomique associée à l'Avastin	1 ^{ère} ligne CA sein HER2-neg métastatique ou localement récidivant
Lymphomes et leucémies				
SAKK HD 16 <i>Inclusions en 2012 : 0</i>	oui	Maladie de Hodgkin	Personnaliser le traitement aux stades précoces/stratification thérapeutique avec FDG-PET	1 ^{er} diagnostic de maladie de Hodgkin avéré
SAKK 38/08 <i>Inclusions en 2012 : 0</i>	oui	Lymphome à cellules B agressives	Etude de tolérance et de sécurité en phase I/ efficacité en phase II	Non –éligibles pour haute dose de chimio ou chimio anthracycline
SAKK 30/09 Hovon 102 <i>Inclusions en 2012 : 3</i>	oui	Leucémie aiguë ou de SMD(AREB ou AREB-t)	LMA/évaluation de Clofarabine	LMA Patients entre 18 et 65 ans
SAKK 30/10 Hovon 103 <i>Inclusions en 2012 : 1</i>	oui	LMA(non APL) RAEB avec un score IPSS 1,5	Etude de tolérance et efficacité de nouvelles substances antileucémiques	Patients âgés de plus de 65 ans
Nouvelle étude de qualité de vie				
SeQond <i>Inclusions en 2012 : 6</i>	oui	Cancer de la prostate	Etude de qualité de vie en 2 ^{ème} ligne après 1 ^{ère} ligne Taxotère / comparaison 2 ^{ème} ligne standard et 2 ^{ème} ligne Jevtana	Cancer métastatique de la prostate hormono-résistant

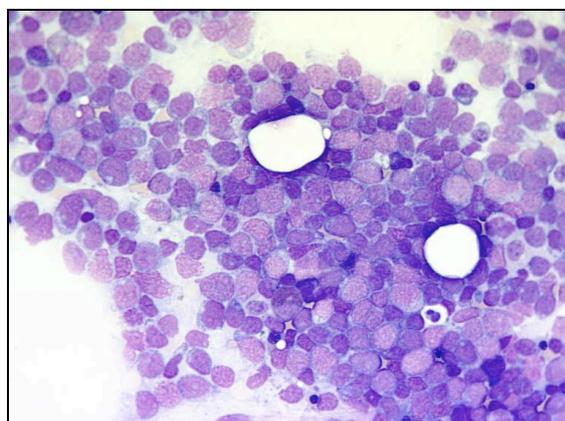
En comparaison avec 2011, le nombre de patients fribourgeois inclus dans les essais cliniques durant l'année 2012 a diminué. Ceci est dû d'une part à la fermeture de plusieurs protocoles qui avaient un excellent recrutement et d'autre part, au fait que les protocoles ne permettent l'inclusion que de patients très spécifiques. En conséquent, notre petite équipe doit activer de

nombreux protocoles pour l'inclusion d'un petit nombre de patients (exemple Hôpital de l'Île, 70 protocoles activés....).

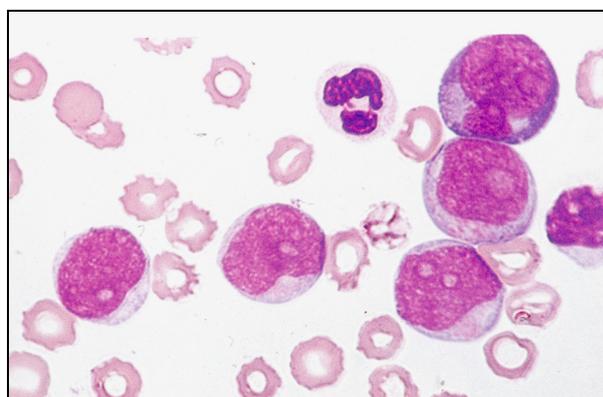
Année	Nombre total	Nombre SAKK	Nombre autres protocoles
2006	3	3	0
2007	4	4	0
2008	45	7	38
2009	31	20	11
2010	71	34	37
2011	56	45	11
2012	28	18	10

Exemple: essai SAKK 30/09 / HOVON 102

Patient âgé de 35 ans qui souffre d'une leucémie myéloïde aiguë. L'analyse de la moelle osseuse met en évidence une forte infiltration par des cellules de la lignée myéloïde, de cellules immatures, de blastes, de cellules leucémiques:



Moelle osseuse: le tissu médullaire qui produit les cellules sanguines est refoulé par des blastes



Blastes dans le sang périphérique

L'évolution est rapidement défavorable avec à la formule sanguine une hémoglobine à 69 g/l (normal 140 g/l), granulocytes à $0.4 \times 10^9/l$ ($2.5-7 \times 10^9/l$) et thrombocytes à $5 \times 10^9/l$ ($150-300 \times 10^9/l$). Le patient est fébrile et une antibiothérapie à large spectre (Tienam®) est débutée. Les analyses de cytométrie de flux et de cytogénétique conduisent au diagnostic de leucémie myéloïde aiguë de type M0 de haut risque:

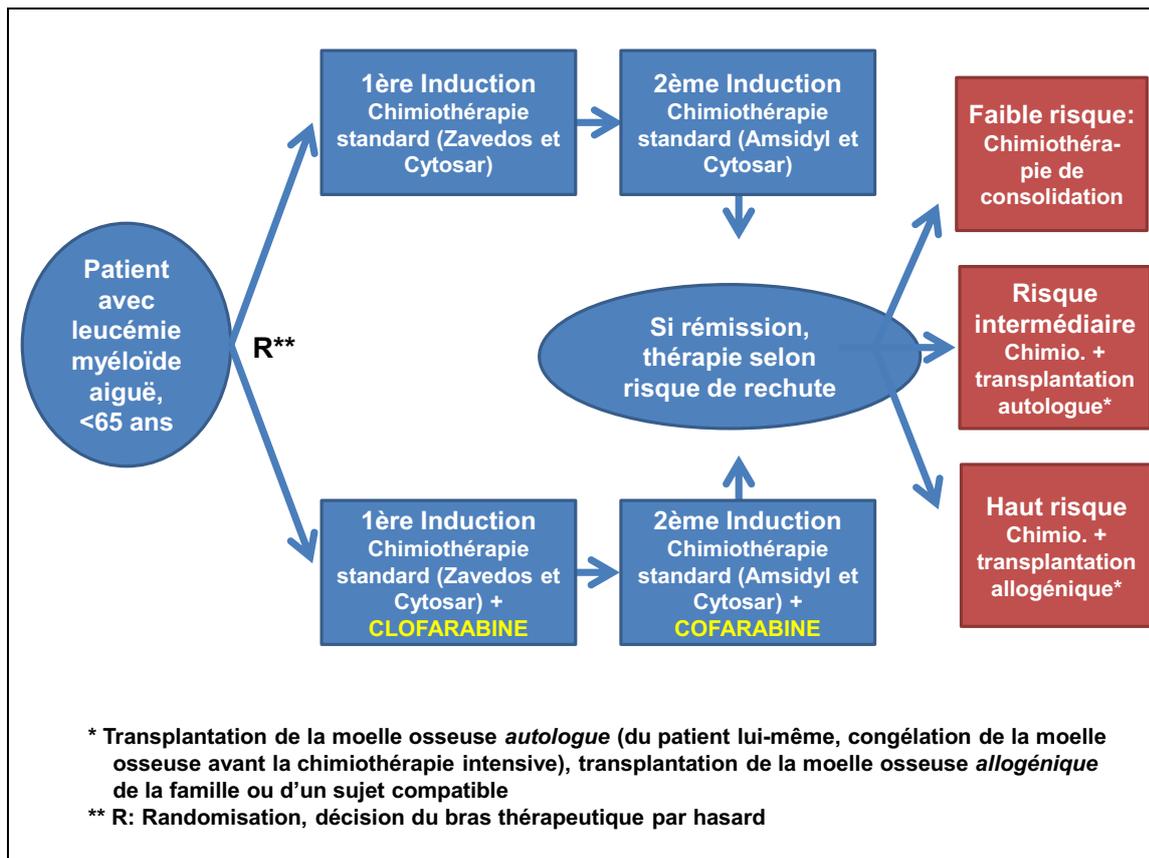
Le tableau suivant résume les analyses génétiques et moléculaires chez les patients souffrant d'une leucémie myéloïde aiguë. La thérapie dépendra du pronostic (favorable: 3 cycles de chimiothérapie, intermédiaire: 2 cycles de chimiothérapie et transplantation médullaire autologue, défavorable: 2 cycles de chimiothérapie et transplantation médullaire allogénique).

Résultats cytogénétique*	Résultats de l'analyse moléculaire**		Prognostic
inv 16, t(15;17) sans autre mutation, t(8;21) sans del 9q ou caryotype complexe	N'importe quel résultat		favorable
Normal, +8, +6, -Y, del12p	FLT3 nég.	Mutation: NPM1 et IDH1 ou IDH2	Intermédiaire
	FLT3 nég.	ASXL1, MLL-PTD, PHFS et TET2 sauvage	
	FLT3 nég. ou pos.	Mutation CEBPA	
	FLT3 pos.	MLL-PTD, TET2 et DNMT3A sauvage + Trisomie 8 nég.	défavorable
	FLT3 nég.	Mutation: TET2, MLL-PTD, FASXL1 ou PHF6	
	FLT3 pos	Mutation TET2, MLL-PTD, DNMT3A ou trisomie 8, sans mutation CEBPA	
Caryotype complexe, del5q, -5, -7, abn 3q, 9q, 11q, 20q, 21q, 17p, t6;9, t9;22	N'importe quel résultat		

* Slovak ML et al., Blood 2000, 96, 4075

** Patel JP et al., NEJM 2012, 366, 1079

Le patient est inclus dans le protocole SAKK 30/09 / HOVON 102. Ce protocole de recherche clinique étudie l'effet du médicament clofarabine en combinaison avec la thérapie standard de Cytosar et Zavedos. La clofarabine est active dans la leucémie myéloïde aiguë.



Après obtention du consentement du patient, il est randomisé dans le bras incluant la clofarabine. Après la 1^{ère} induction (compliquée par des infections), sa moelle osseuse récupère en 28 jours et la ponction ne montre plus de cellules blastiques. Il bénéficie ensuite d'une 2^{ème} cure d'induction et est adressé à la clinique universitaire pour une transplantation de moelle non-apparentée en janvier 2013.

Cet exemple montre que la participation à ce protocole assure une qualité égale aux centres universitaires et permet une collaboration au réseau national.

2. Formation du personnel de l'oncologie médicale

La formation postgraduée et continue du personnel médical et soignant est un des buts de notre Fondation. Durant l'année 2012, 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'hémato-oncologie.
 - 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:
 - Les médecins assistants, Dresses Precup, Dougoud et Demierre ont participé aux workshops de l'Académie suisse de l'oncologie multidisciplinaire (SAMO, Swiss academy for multidisciplinary oncology) à Lucerne.
 - Les Drs Küng et Betticher ont participé à différents congrès suisses et internationaux (ASCO, American Society of Clinical Oncology, Chicago, Chemotherapy Foundation, New York, ESMO (European Society of Medical Oncology) à Amsterdam, et 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 a évalué 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) ont eu lieu dans tous les centres de la SAKK.

La direction de la SAKK nous a informés que ***nous occupions le 2^{ème} rang sur les 18 centres de la SAKK.*** Le centre de recherche du HFR Fribourg a donc une qualité de recherche

clinique des meilleurs de Suisse. Nous présentons toutes nos félicitations à Mme Laurette Thurler et à Mme Nicole Neuhaus ainsi qu'aux médecins.

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 est 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 2012 ont été révisés par M. P. Peiry, en date du 11 mars 2013, et approuvés par le conseil de Fondation, en date du 26 avril 2013.

Fribourg, le 26 avril 2013

Prof. D. Betticher, MHA
Président