



Fondation fribourgeoise pour la recherche
et la formation sur le cancer

Rapport d'activité pour l'année 2013

Fondation fribourgeoise pour la recherche et la formation sur le cancer

Prof. D. Betticher, MHA
Président

Rapport d'activité pour l'année 2013

Fondation fribourgeoise pour la recherche et la formation sur le cancer

Dans le domaine de l'oncologie médicale, de nombreuses nouvelles thérapies ont été développées pour ralentir la croissance d'une tumeur primaire et de ses métastases. Ces résultats prolongent la survie des patients dont le cancer devient une maladie chronique à l'instar de l'hypertension artérielle ou du diabète sucré.

Les traitements développés récemment agissent au niveau de différentes cibles :

- anticorps dirigés contre les récepteurs situés sur les cellules cancéreuses.
- inhibiteurs des kinases stoppant la prolifération cellulaire et stimulant la mort physiologique (apoptose),
- substances antiangiogéniques inhibant la prolifération des capillaires, réseau nutritif des tumeurs néoplasiques
- stimulateurs du système immunitaire luttant contre les cellules cancéreuses

Le cancer du côlon en stade métastatique a vu sa progression ralentir de 5 fois: un patient souffrant d'un cancer colorectal avec des métastases hépatiques au moment du diagnostic avait, il y a 20 ans, une survie médiane de 6 mois. Le développement de la chimiothérapie, puis des anticorps anti-HER-1 et antiangiogénique, permet aujourd'hui une survie moyenne de 30 mois, avec des patients pouvant vivre jusqu'à plusieurs années. Par contre, le taux de guérison n'a pas beaucoup changé. Un carcinome métastatique (exception fait des carcinomes testiculaires métastatiques) reste une maladie incurable, donc une situation palliative.

Ce prolongement de la survie, le gain d'années avec sa maladie sous traitement, n'a de sens que si la qualité de vie est bonne. Les traitements doivent être bien tolérés avec peu d'effets secondaires et le cancer avec ses métastases asymptomatiques. Il s'agit de vivre *en bonne santé avec son cancer*. L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit la santé comme un état sans souffrance/symptômes physiques, un bon équilibre psychologique et une intégration sociale réussie. L'oncologie médicale travaille sur ces différents axes :

- axe physique: développement de thérapies bien tolérées, traitement des effets secondaires, mesure de l'intensité des symptômes.
- axe psychologique: chaque patient a accès à une psycho-oncologue, surtout lors du diagnostic et des moments difficiles de la maladie (progression tumorale)
- axe social: information donnée aux proches, soutien par la ligue fribourgeoise du cancer, information au public.

Notre Fondation se concentre sur les axes physiques et psychologiques. L'oncologie médicale vit actuellement une période riche en découvertes de nouvelles molécules actives dans le cancer. Il s'agit non seulement de tester leur activité, mais aussi leur tolérance (toxicité et qualité de vie subjective). Les protocoles de recherche soutenus par la Fondation investiguent tous l'activité, mais surtout la tolérance du traitement.

Par ailleurs, les professionnels (personnel soignant et médecins) doivent fournir un effort particulier de formation continue. Là également, la Fondation a un rôle primordial.

1. Activité de recherche clinique en 2013

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

36 patients ont été inclus dans un des protocoles activés: 27 patients dans un des protocoles de la SAKK (Groupe Suisse pour la recherche clinique sur le cancer; Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung) et 9 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 Michaela Precup (chef de clinique, FMH oncologie médicale), Dresse Véréne Dougoud et Dresse Adrienne Gruber (médecins assistants), taux d'activité 10% chacune.
- 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 gastroentérologiques.
- 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 2013:

<i>N° et Nom du protocole</i>	<i>Ouverture</i>	<i>Diagnostic</i>	<i>But</i>	<i>Patient(e)s concerné(s)</i>
Anciennes études				
SAKK 75/08 <i>Inclusions en 2013 : 1</i>	Fermée en 2013	Carcinome œsophagien localement avancé	Thérapie multimodale avec / sans Cetuximab	Carcinome œsophagien localement avancé
SAKK 24/09 <i>Inclusions en 2013 : 0</i>	Fermée en 2013	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

<i>N° et Nom du protocole</i>	<i>Ouverture</i>	<i>Diagnostic</i>	<i>But</i>	<i>Patient(e)s concerné(e)s</i>
Cancers pulmonaires				
SAKK 16/08 <i>Inclusions en 2013 : 1</i>	oui	Stade IIIb	Chimio et radiothérapie en préOP + Cetuximab	Cancer opérable
SAKK 19/09 <i>Inclusions en 2013 : 7</i>	oui	Non-ép NSCLC avancé	Chimiothérapie combinée différente selon mutation ou non	→ mutation EGFR (versus non)
Autres études				
SAKK 08/11 <i>Inclusions en 2013 : 0</i>	oui	Prostate stable après Taxotère	Tester l'efficacité d'Orteronel lors de maladie stable	Stabilisation après 1 ^{ère} ligne avec Taxotère
SAKK 41/10 <i>Inclusions en 2013 : 1</i>	oui	Colon mét chez personne âgée	Cetuximab avec / sans capecitabine	Patients âgés avec tolérabilité diminuée Non muté KRAS-BRAF
Lymphomes et leucémies				
SAKK HD 16 <i>Inclusions en 2013 : 2</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 HD 17 <i>Inclusions en 2013 : 1</i>	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 38/08 <i>Inclusions en 2013 : 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 2013 : 1</i>	Fermée en 2013	Leucémie aiguë myéloïde 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 2013 : 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
SAKK 26/10 <i>Inclusions en 2013 : 12</i>	oui	Cancer du sein	Efficacité d'Oncotype DX	Diagnostic précoce de ca mammaire, N 0-3
Etude de qualité de vie				
SeQond <i>Inclusions en 2013 : 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

<i>N° et Nom du protocole</i>	<i>Ouverture</i>	<i>Diagnostic</i>	<i>But</i>	<i>Patient(e)s concerné(e)s</i>
Etude des réactions cutanées				
ProSkin <i>Inclusions en 2013 : 3</i>	oui	ORL et colon met	1 ^{ère} utilisation de Cetuximab	ORL et colon met avec Erbitux
Statistiques: Inclusions totales en 2013 : 36 Dont SAKK: 27 Firmes : 9 (qualité de vie / réactions cutanées)				

En comparaison avec 2012, le nombre de patients fribourgeois inclus dans les essais cliniques durant l'année 2013 a légèrement augmenté. En raison des progrès en biologie moléculaire, les maladies cancéreuses sont classées dans de plus en plus 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.

Année	Nombre total (SAKK+firmes)	Nombre SAKK	Nombre firmes pharmaceutiques	Registres (retrospectif)
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

Exemple: protocole SeQond

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent en Suisse avec une mortalité de plus en plus forte chez l'homme après le cancer du poumon. Chaque année 190 patients fribourgeois reçoivent le diagnostic de cancer de la prostate¹. Cette valeur correspond à la moyenne suisse. 20% des patients ont des métastases au moment du diagnostic. Dans cette situation, une guérison n'est pas possible et l'attitude thérapeutique se limitera à une thérapie palliative (des symptômes).

Le cancer de la prostate métastatique est initialement traité par des anti-hormones. En effet, les cellules cancéreuses sont fortement stimulées par la testostérone, l'absence de cette hormone freine dans la majorité des cas la croissance de la tumeur et induit une diminution de la tumeur primaire dans la prostate et de ses métastases. Après un intervalle variable, les cellules cancéreuses trouvent un moyen de proliférer malgré l'absence de testostérone. D'autres thérapies seront indiquées:

¹ Registre des tumeurs fribourgeois (moyenne pour les années 2006-2009)

- Thérapie métabolique (strontium radioactif), surtout efficace lors de douleurs dues à des métastases osseuses
- Radiothérapie: traitement local surtout lors d'intense douleur suite à une métastase (osseuse)
- Chimiothérapie de 1^{ère} et 2^{ème} ligne: thérapie standard par docetaxel (Taxotere) et cabazitaxel (Jevtana). Thérapie parfois accompagnée d'importants effets secondaires (infections, fatigue, alopecie etc).
- Thérapie anti-hormonale: l'abiraténone-acétate (Zytiga) et enzalutamide (Xstandi) sont des nouvelles substances intensifiant le traitement antihormonal. Elles sont généralement bien tolérées, mais peuvent être responsable d'une fatigue importante.

Dans les situations de maladie avancée et fortement prétraitée, l'objectif primaire sera de maintenir une bonne qualité de vie, de mettre l'accent sur le traitement des symptômes, des douleurs, de la fatigue et d'autres symptômes.

Le protocole SeQond analyse la qualité de vie des patients lors de progression d'un cancer de la prostate après la chimiothérapie standard de docetaxel (Taxotere). S'agit-il de limiter le traitement aux symptômes (antidouleur etc.) ou d'introduire une thérapie antihormonale (LHRH analogue (Zoladex) + abiraterone-acétate (Zytiga) ou même de ré-introduire une chimiothérapie de 2^{ème} ligne (Cabazitaxel, Jevtana). Les patients peuvent choisir leurs thérapies. Les différents groupes de patients seront ensuite comparés en ce qui concerne la qualité de vie.

Exemple d'un patient dans le protocole SeQond: Patient de 54 ans, actif et en pleine forme, consulte son médecin traitant pour un contrôle général. Le dosage du PSA étant au-delà de la norme, il bénéficie d'une prostatectomie. Il s'agit d'une thérapie curative, et les examens par la suite ne montrent pas de signe de carcinome de la prostate. Sept ans plus tard, il souffre de douleur au niveau de la colonne dorsale, le dosage du PSA (marqueur du cancer de la prostate) est élevé (83 ng/ml). La scintigraphie osseuse met en évidence de multiples métastases (figure 1). La biopsie d'une de ces métastases confirme le diagnostic de carcinome de la prostate, tumeur identique diagnostiquée il y a 7 ans. Il s'agit d'une situation non-curable, palliative et le patient reçoit une radiothérapie pour éliminer les dorsalgies et une thérapie antihormonale (blocage de la production de testostérone). Cette castration chimique est accompagnée d'une baisse rapide du marqueur PSA (figure 2) qui ne durera qu'environ deux ans malgré l'intensification de cette thérapie antihormonale.

La rechute caractérisée par une élévation du PSA et de nouvelles douleurs osseuses donne l'indication à une chimiothérapie par docetaxel (Taxotere). Cette thérapie est couronnée de succès en ce qui concerne l'évolution de la maladie avec baisse rapide du PSA et régression des métastases, mais est également

associée à des effets secondaires tel que fatigue, pneumonie et chute des cheveux.

En juin 2012, la maladie progresse à nouveau avec apparition de métastases pulmonaires. Le PSA est à 124 ng/ml. Nous décidons d'introduire une chimiothérapie de 2^{ème} ligne de Cabazitaxel (Jevtana). Afin de vérifier la qualité de vie objectivement, le patient est inclus dans le protocole SeQond.

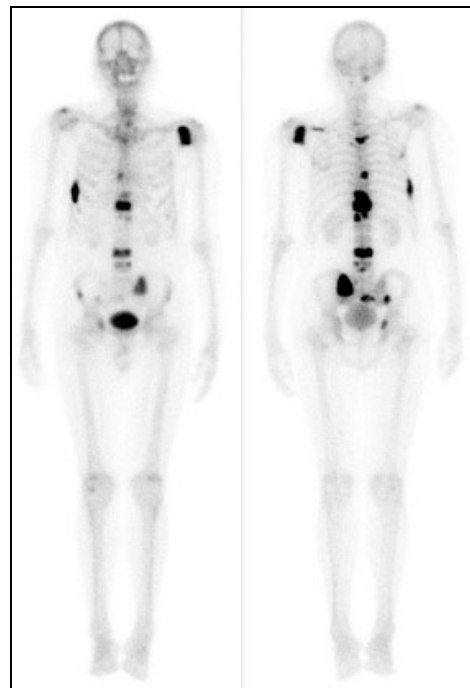


Figure 1: Scintigraphie osseuse au moment de la rechute tumorale

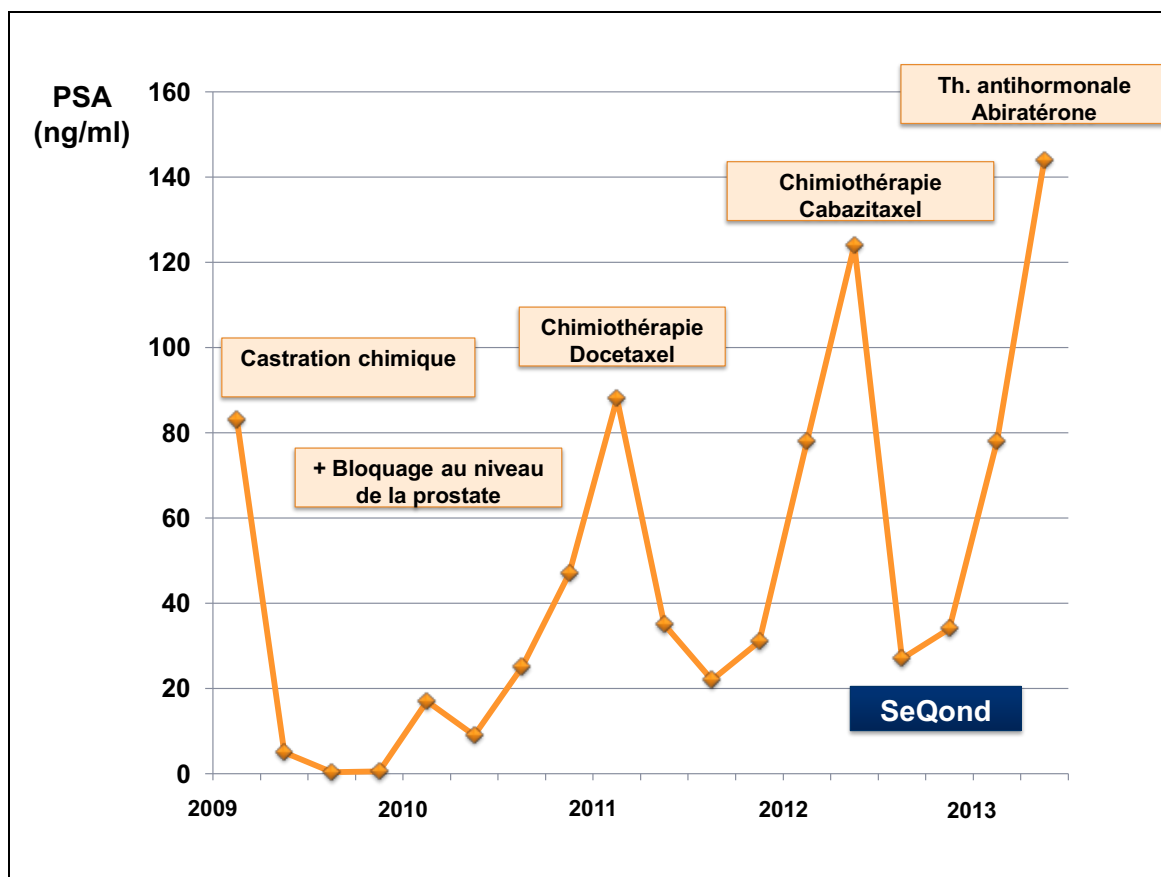


Figure 2: Evolution du marqueur PSA qui reflète bien la maladie et les réponses au traitement

La thérapie est bien tolérée ce que reflètent les questionnaires remplis par le patient. L'asthénie n'apparaît pas, le patient retrouve une certaine énergie lui permettant de se rendre en vacances et de se présenter à son bureau quelques heures par semaine. Cette thérapie sera poursuivie durant 5 mois. Puis nous notons une baisse de tolérance, raison pour laquelle nous stoppons la thérapie. Après 4 mois nous constatons une nouvelle progression tumorale qui est actuellement traitée par Abiratérone-acétate (Zytiga), avec succès.

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 2013, 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 des leucémies aiguës etc).

- Formation du personnel médical:
 - Les médecins assistants, Dresses Precup, Dougoud et Gruber 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), congrès international du cancer du poumon à Lugano, congrès international du lymphome à Lugano 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 2013 ont été révisés par M. P. Peiry, expert réviseur agréé ASR, en date du 20 février 2014, et approuvés par le conseil de Fondation, en date du 2 mai 2014.

Fribourg, le 3 mai 2014

Prof. D. Betticher, MHA
Président