



Fondation fribourgeoise pour la recherche  
et la formation sur le cancer

# Rapport d'activité pour l'année 2015

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

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

## Rapport d'activité pour l'année 2015

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

#### *1. Introduction: la recherche clinique en réseau au niveau national et international*

Chaque cancer est unique et différent d'une tumeur à l'autre. L'organe d'où provient la tumeur permet une classification grossière. Les analyses de biologie moléculaire subdivisent ensuite les tumeurs en différents groupes. C'est au médecin d'ajuster le meilleur traitement en se basant sur les informations du pathologue (résultats de la biologie moléculaire) et sur les comorbidités du patient.

En effet, les résultats de la biologie moléculaire tumorale, obtenus par séquençage de nombreux gènes responsables de la croissance maligne, définissent des sous-types de cancers permettant des thérapies ciblées. Cette catégorisation tumorale permet d'une part une approche thérapeutique individualisée, mais complique d'autre part la recherche clinique: les critères d'inclusion/exclusion définissent des patients faisant partie d'une "niche". Afin d'obtenir un nombre suffisant de patients par groupe recevant une thérapie ciblée et identique, il est nécessaire d'unir les différents centres d'oncologie médicale au niveau national et international.

Le groupe suisse pour la recherche clinique (SAKK, Groupe Suisse pour la recherche clinique sur le cancer; Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung) est constitué de plus de 20 centres suisses traitant les différentes catégories de patients de la même manière dans le cadre d'un protocole accepté par le "scientific board" de la SAKK. Dans le cas de cancers très rares, le bassin suisse est trop restreint pour assurer une participation suffisante à un protocole de recherche permettant de comparer deux groupes de patients (thérapie standard versus thérapie expérimentale).

La SAKK travaille en collaboration avec de nombreux centres étrangers afin de participer à des protocoles pour les maladies rares, dites de niche (groupe IBCSG, international breast cancer study groupe regroupant de grands centres européens, aux USA, en Afrique du sud et en Australie; EORTC European Organisation for Research Trial in Cancer; ETOP European Trial Organisation de la SAKK). Depuis plus de 30 ans, les centres de la SAKK ont la possibilité de traiter les maladies de Hodgkin dans le cadre de protocoles allemands (HD trials). Aucun centre d'oncologie médicale, aucun médecin oncologue n'a suffisamment d'expérience dans le domaine d'une maladie rare en traitant 2 à 3 patients par année. Dans ce cas, il s'agit soit de centraliser la prise en charge dans quelques centres européens, soit d'établir un réseau dans lequel la prise en charge est dirigée et vérifiée dans le cadre d'un protocole de recherche. La SAKK s'est décidée pour la 2ème solution.

Nous avons activé à Fribourg plusieurs protocoles de recherche pour les maladies rares:

- prise en charge de la maladie de Hodgkin (HD16 et HD17),
- du cancer du poumon, Splendor / ETOP (dans le cadre de l'EORTC)
- de la leucémie aiguë, études Hovon

## 2. Activité de recherche clinique en 2015

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

30 patients ont été inclus dans un des protocoles activés: 18 patients dans un des protocoles de la SAKK et 12 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 L. Thurler, infirmière de recherche, clinical trial coordinator, taux d'activité à 60%, nous a quittés fin avril 2015 après 8 ans d'activité au sein de notre équipe d'oncologie médicale. Nous la remercions pour l'énorme travail de développement de la recherche clinique effectué dans notre centre.
- Mme N. Neuhaus, datamanager, clinical 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% à partir du 1er mars 2015.
- Mme E. Andrey, study nurse et clinical trial coordinator, taux d'activité 100%, à partir du 1er octobre 2015<sup>1</sup>
- Dr M. Küng, médecin adjoint (responsable des protocoles gastroentérologiques), Dresse M. Precup, médecin adjointe (responsable des protocoles des leucémies aiguës), Dr. S. Zimmermann, médecin adjoint (responsable des protocoles du cancer des poumons), Dresse Adrienne Bettini (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 protocoles, résumés de recherche, publications et abstracts soumis à des congrès internationaux.

---

<sup>1</sup> Ce poste est financé par le HFR dans le cadre du développement du centre du cancer de la prostate.

Cette petite équipe de recherche de Fribourg a déployé l'activité suivante en 2015:

<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>Récentes études</b>				
SAKK 39/13 <i>Inclusions en 2015 : 0</i>	Oui	Myélome multiple résistant aux inhibiteurs de protéasome	Efficacité Nelfinavir avec Beortezomib + Dexaméthasone	Myélome résistant, dès 2 <sup>e</sup> ligne
Etude BASKET Roche <i>Inclusions en 2015 : 0</i>	oui	Toute tumeur solide sauf NSCLC, sein, prostate, reins, mélanome, glioblastome	Efficacité immunothérapie anticancéreuse (anti-PDL-1) Atezolizumab	Dès 2 <sup>e</sup> ligne, avec tumeurs stade avancé et en progression
Etude TTF-EF-20 PANOVA (phase II) <i>Inclusions en 2015 : 4</i>	oui	Cancer du pancréas	Efficacité des champs électriques associés à Gemcitabine et nab-paclitaxel	Cancer du pancréas, 1 <sup>ère</sup> ligne
SAKK 63/12 <i>Inclusions en 2015 : 0</i>	oui	Cancer de la prostate	Création base de données sur cancer prostate – étude non clinique	Dès biopsie prostate
SAKK 30-13 Hovon 132 <i>Inclusions en 2015 : 1</i>	oui	LMA ou MDS, IPPS-R > 4.5	Etude Lenalidomide	Patients 18-65 ans, non traités LMA ou MDS
SAKK 96/12 <i>Inclusions en 2015 : 4</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 <i>Inclusions en 2015 : 0</i>	oui	Cancer poumon non à petites cellules - stade IIIB	Chimio et radiothérapie en préOP + Cetuximab	Cancer poumon opérable
SAKK 15/12 <i>Inclusions en 2015 : 1</i>	oui	Cancer poumon petites cellules	Irradiation crânienne prophylactique avec évitement hippocampe	1 <sup>er</sup> diagnostic SCLC, 18-75 ans,
Etude SPLENDOR Etop 5-12 <i>Inclusions en 2015 : 8</i>	oui	Cancer poumon non à petites cellules	Chimio avec/sans Denosumab.	Cancer poumon, 1 <sup>ère</sup> ligne, stade IV, avec ou sans métastases osseuses
MERCK MK-3475 <i>Inclusions 2015 : 3</i>	oui	Cancer poumon non à petites cellules, PD-L1 positif	Chimio avec/sans Pembrolizumab	Cancer poumon, 1 <sup>ère</sup> ligne, stade IV, PD-L1 positif, EML4-ALK négatif, EGFR WT

<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>Cancers colorectaux</b>				
SAKK 41/10 <i>Inclusions en 2015 : 0</i>	Fermée en 2015	Colon mét chez personne âgée	Cetuximab avec / sans capecitabine	Patients âgés avec tolérabilité diminuée Non muté KRAS-BRAF
<b>Lymphomes et leucémies</b>				
SAKK HD 16 <i>Inclusions en 2015 : 1</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 <i>Inclusions en 2015 : 1</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 Hovon 103 TOS <i>Inclusions en 2015 : 2</i>	oui	LMA (non APL) MDS avec un score IPSS ≥ 4,5	Etude de tolérance du Tosedostat	Patients âgés de plus de 65 ans
<b>Etude de qualité de vie ou réactions cutanées</b>				
ProSkin <i>Inclusions en 2015 : 4</i>	oui	ORL et colon met : réactions cutanées	1 <sup>ère</sup> utilisation de Cetuximab	ORL et colon met avec Erbitux
QoLiTrap <i>Inclusions en 2015 : 1</i>	Oui	Cancer colorectal métastatique	Observation qualité de vie lors traitement par Zaltrap/avec Folfiri, après Oxaliplatin	Traitement par Zaltrap en combinaison de Folfiri
<b>Relevés Avastin</b>				
Roche <i>Prescriptions 2015 : 400 (fin oct)</i>	oui	Prescriptions Avastin	Relevés Bevacizumab sites Riaz/Tavel/Fribourg	Bénéficiaires Avastin

En comparaison avec 2014, le nombre de patients fribourgeois inclus dans les essais cliniques durant l'année 2015 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 (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
2014	29	18	11	102
2015	30	18	12	400

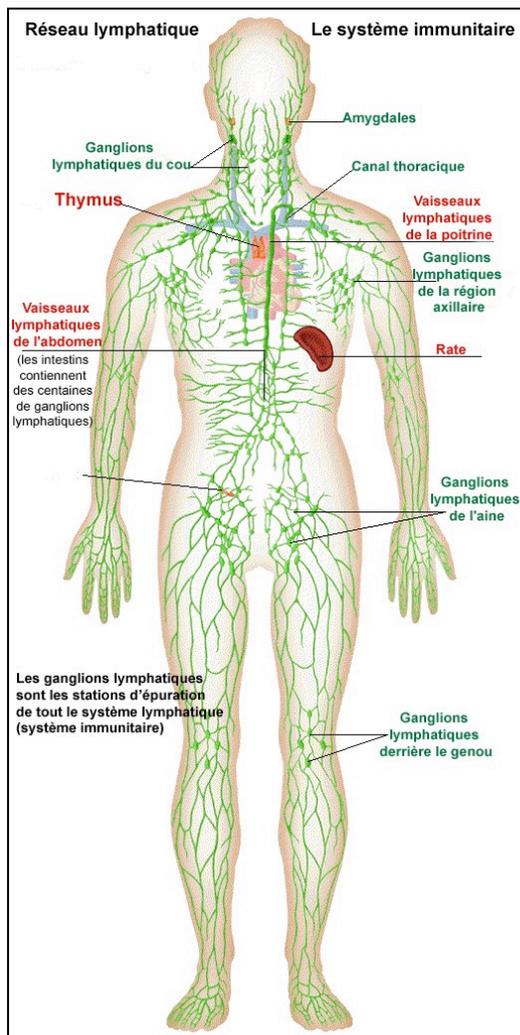
\* nombre de patients inclus dans les protocoles/an

### Exemple d'un essai clinique: protocole SAKK HD 17

Le protocole HD17 est rédigé par nos collègues oncologues du centre de Cologne. Il s'agit d'un centre mondialement connu pour la thérapie de cette maladie rare, le lymphome de Hodgkin.

Chaque année, près de 250 personnes développent un lymphome hodgkinien en Suisse, ce qui correspond à moins d'un pour cent de toutes les maladies cancéreuses. 60 % des personnes touchées sont des hommes, 40 % femmes. 68 % des personnes concernées ont moins de 50 ans au moment du diagnostic, 19 % ont entre 50 et 69 ans.

La maladie de Hodgkin fait partie du chapitre des lymphomes. Il s'agit d'une maladie cancéreuse qui se forme dans les ganglions lymphatiques, mais qui touche aussi la moelle osseuse et la rate (et en stade avancé tout autre organe). La cellule cancéreuse, maligne, est d'origine lymphatique. Elle appartient au sous-groupe des lymphocytes B. La cause de cette transformation cellulaire en cellule maligne n'est pas connue dans tous ses détails: il est certain que les virus (en particulier le virus Epstein Barr) jouent un rôle important. Rappelons que la maladie de Hodgkin a été classée parmi les maladies infectieuses il y a environ 50 ans. Cette pathologie se manifeste par des symptômes très peu spécifiques: fatigue, température vespérale (37.5°C), tuméfaction (adénopathie) palpable dans une aire ganglionnaire, et parfois des infections récidivantes. Le diagnostic est posé par une biopsie d'un des ganglions et la détection de cellules de Hodgkin (grande cellule typique avec un gros noyau et un nucléole).



**Fig. 1:** Le système lymphatique, réseau de vaisseaux et de ganglions. La rate et la moelle osseuse font parties de ce système.

Après diagnostic d'un lymphome de Hodgkin, nous procédons au bilan, au staging. Il s'agit de déterminer l'état d'avancement de la maladie: PET/CT et éventuellement ponction de la moelle osseuse. L'intensité du traitement dépendra du stade de la maladie. Plus il est avancé, plus le traitement sera intensif. La thérapie consiste en chimiothérapie et radiothérapie. Dans toutes les situations, il s'agit d'une approche curative indépendamment du stade. L'objectif des essais cliniques est de diminuer la toxicité des traitements tout en maintenant les chances de guérison.

Il s'agit souvent de patient(e)s jeunes avec une espérance de vie de plusieurs décennies: les anciennes thérapies qui éliminaient la maladie de Hodgkin avec excellentes chances de guérison étaient malheureusement associées à de nombreuses complications qui apparaissaient tardivement: risque d'un cancer du sein dans 30% (!! ) des cas, leucémie, insuffisance respiratoire et thyroïdienne ont été observées plus fréquemment après la thérapie curative de la maladie de Hodgkin. Il s'agit aujourd'hui de diminuer ces effets secondaires tardifs sans diminuer la probabilité de guérison.

L'objectif de l'essai clinique HD17 est de renoncer à une radiothérapie en plus de la chimiothérapie tout en conservant l'effet curatif. Nos moyens de contrôles après la chimiothérapie nous permettent aujourd'hui d'identifier un sous-groupes de patients chez qui nous pourrions éviter de poursuivre par radiothérapie. En effet, il n'est aujourd'hui pas certain que la chimiothérapie + radiothérapie sur les ganglions touchés par la maladie améliore les chances de guérison si le PET/CT ne montre plus d'activité cancéreuse après la chimiothérapie.

Déroulement de l'essai clinique: les patient(e)s souffrant d'une maladie de Hodgkin, d'un stade bien défini (stade II), sont randomisé(e)s au bras standard (chimio- + radiothérapie) ou bras expérimental (chimiothérapie suivie par de la radiothérapie que si la maladie est

toujours active dans les aires ganglionnaires touchées au moment du diagnostic, PET/CT positif après la chimiothérapie). Le protocole est résumé à la fig. 2.

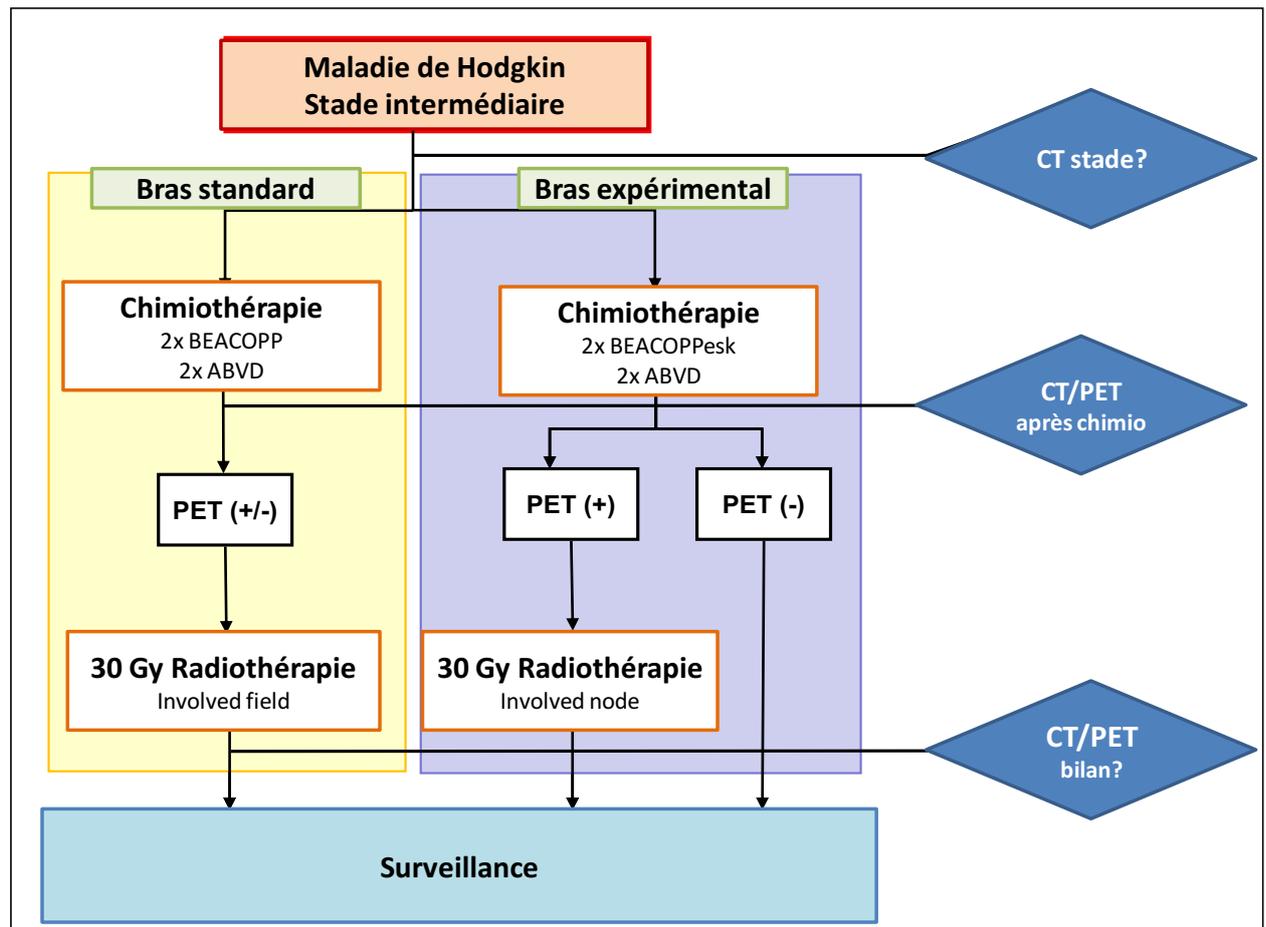
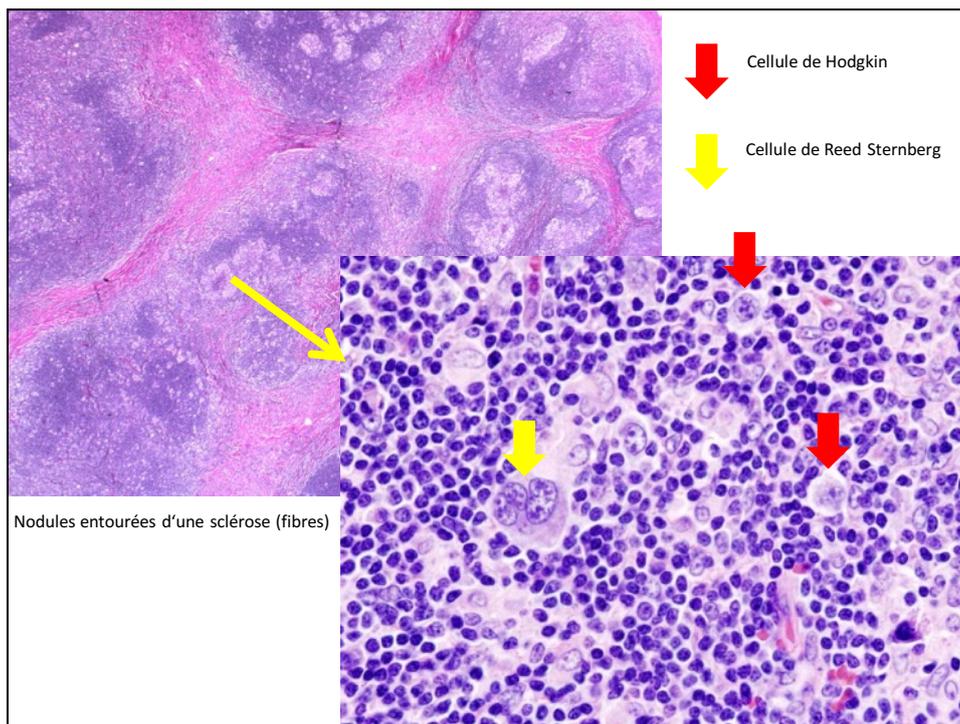


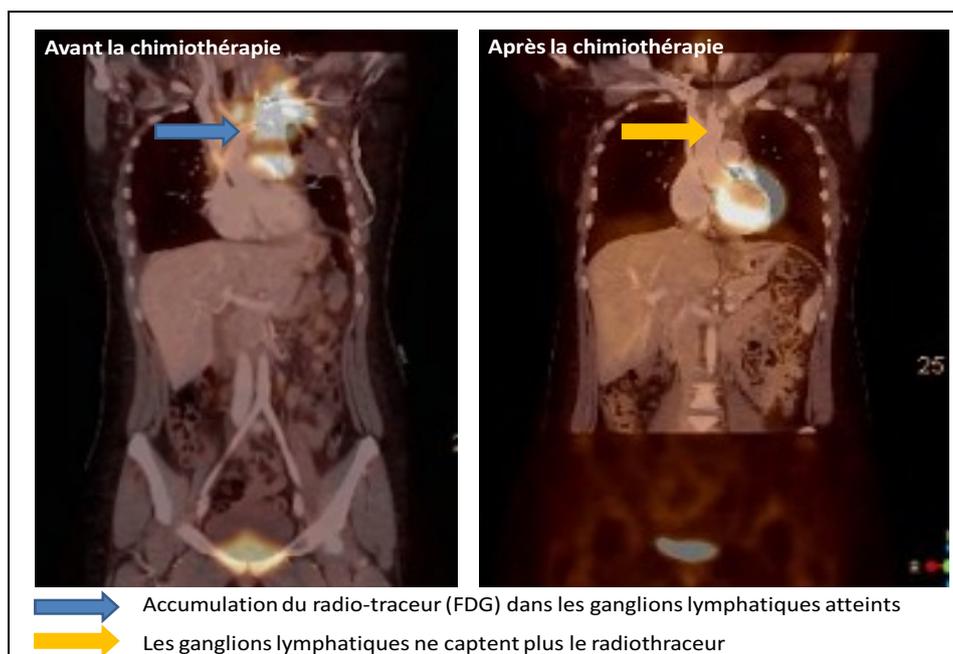
Fig. 2: déroulement de l'essai clinique

**Exemple d'une patiente fribourgeoise traitée dans le cadre du protocole HD17:**

Jeune patiente âgée de 19 ans, vient de débiter ses études en lettres, toujours en bonne santé, mais qui souffre depuis 3 mois d'une fatigue plus importante, de fièvre vespérale (37.5-38.0°C), d'une perte pondérale d'environ 2 kg et de transpiration plus importante la nuit. Après avoir remarqué une "excroissance" au dessus de la clavicule gauche, elle prend rendez-vous chez son médecin traitant. Cette excroissance est une adénopathie, un ganglion lymphatique pathologique, de consistance ferme, indolore, qui fera immédiatement l'objet d'une biopsie. L'analyse histopathologique (fig. 3) et les examens suivants (fig. 4) permettent de retenir le diagnostic d'une maladie de Hodgkin nodulosclérosante, en stade IIA avec facteur de risque défavorable. Les critères de la patiente permettent une inclusion dans le protocole HD 17. Elle est randomisée dans le bras expérimental.



**Fig. 3:** Biopsie du ganglion lymphatique sus-claviculaire: Maladie de Hodgkin type nodulaire-sclérosant avec des cellules de Hodgkin



**Fig. 4:** PET/CT, à gauche forte activité (accumulation de sucre); à droite: plus aucune activité visible après chimiothérapie (seul le cœur concentre du glucose).

Après 4 cycles de chimiothérapie (selon protocole BEACOPP et ABVD), le PET/CT est normal. La patiente faisant partie du bras expérimental, elle ne recevra pas de radiothérapie et l'attitude thérapeutique se limitera à des contrôles réguliers. Deux ans plus tard, la patiente est en rémission complète et la probabilité de guérison est très élevée.

L'inclusion de 4 patients dans ce protocole durant ces trois dernières années nous a permis de bénéficier d'une collaboration étroite avec le centre de la maladie de Hodgkin de Cologne (Deutsche Hodgkin Studiengruppe). Les images PET/CT sont revues par nos collègues allemands qui nous conseillent sur les thérapies à administrer. Cette collaboration s'étend également aux patients ne pouvant pas participer à l'essai clinique pour des raisons de comorbidités et donne au centre de Fribourg la qualité requise pour la prise en charge de ces maladies rares.

## *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 2015, 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 (développement de l'immunothérapie 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 (Drs Zimmermann, Precup, Bettini, Dougoud) ont participé aux workshops de l'Académie suisse de l'oncologie multidisciplinaire (SAMO, Swiss academy for multidisciplinary oncology) à Lucerne.
  - Les Dresse Precup et Bettini ont participé à la Masterclass de l'Académie suisse en guise de préparation de l'examen FMH
  - Les Drs Küng, Precup, Zimmermann et Betticher ont participé à différents congrès internationaux (ASCO, American Society of Clinical Oncology, Chicago, ICML (lymphomes) Lugano, 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.
  - Formation mensuelle en commun avec les médecins assistants de la clinique de médecine interne.
  - La Dresse Vèrene Dougoud a obtenu un soutien de la Fondation (montant 25'000.-) pour compléter sa bourse de Oncosuisse. C'est à Tampa, au Moffitt Cancer Center chez le Prof. M. Extermann, qu'elle a pu passer 6 mois de formation en oncogériatrie.

### *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*

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.

### *5. Approbation des comptes*

Les comptes de l'année 2015 ont été révisés et approuvés par M. P. Peiry, expert réviseur agréé ASR, en date du 22 février 2016, et approuvés par le conseil de Fondation, en date du 22 avril 2016.

Fribourg, le 22 avril 2016

Prof. D. Betticher, MHA  
Président