

Fondation du
Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie

Rapport d'Activité

2001

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne - Suisse
Tel +41-21-314.01.60 - Fax +41-21-314.01.67
e-mail : Ferdy.Lejeune@chuv.hospvd.ch

Table des Matières**Page**

1.	Introduction	
2.	Organes du CEPO	
	2.1 Conseil de Fondation du CEPO	
	2.2 Commission scientifique du CEPO	
	2.3 Commission médicale du CEPO	
	2.4 Bureau élargi du CEPO	
	2.5 Bureau du CEPO	
3.	Personnel et collaborateurs du CEPO en 2001	
	3.1 Personnel du CEPO	
	3.2 Collaborateurs médicaux et scientifiques	
	3.3 Nominations, prix et thèses	
4.	Activité clinique	
	4.1 Consultations ambulatoires	
	4.2 Activité hospitalière	
	4.3 Secteur des soins infirmiers	
	4.4 Assistance sociale	
5.	Recherche clinique	
	5.1 <u>Introduction</u>	
	5.2 <u>Etudes de phase I</u>	
	5.3 <u>Etudes de phase II</u>	
	5.4 <u>Etudes de phase III</u>	
	5.5 Programme de chimiothérapie intensive	
	5.6 <u>Traitement régional du cancer</u>	
6.	Recherche translationnelle et expérimentale	
	6.1 <u>Antiangiogenèse</u>	
	6.2 <u>Immunologie et immunothérapie du cancer</u>	
7.	Collaborations et sociétés	
8.	Fonds extérieurs	
9.	Publications	
	9.1 Articles parus en 2001	
	9.2 Articles sous presse	
	9.3 Chapitres de livre	
10.	Congrès : abstracts des communications acceptées	
11.	Enseignement et relations avec l'extérieur	
	9.1 Cours et conférences	
	9.2 Participation à des congrès	

9.3 Edition.....

12. Colloques et conférences au CHUV

12.1 Colloques organisés par le CEPO

12.2 Colloques multidisciplinaires d'Oncologie

12.3 Séminaires à Epalinges

12.4 Colloques Vaud-Genève.....

12.5 Colloque Romand d'Oncologie Clinique.....

13. Rapport annuel 2001 du secteur logistique

14. Remerciements

* *****

1. Introduction

Conformément à ce que nous annonçons dans l'introduction du rapport de l'année précédente, les activités cliniques et de recherche du CePO ont pu bénéficier non seulement d'un environnement architectural idéal mais également avec des aides et des perspectives de changement encourageants.

Les activités de consultation ambulatoires se déroulent désormais au Centre Coordonné d'Oncologie (CCO) où nous ont rejoint, mois après mois, une bonne partie des départements du CHUV, permettant ainsi de créer des consultations multidisciplinaires, ce qui permet une prise en charge optimale de nos patients. L'activité a, comme on pouvait s'y attendre, augmenté de ce fait et dépasse les 13'000 consultations par an. L'activité hospitalière à l'Unité des Traitements Oncologiques (UTO) se sont déroulées avec un personnel infirmier dans une entente redevenue harmonieuse. Il faut souligner ici que tant au CCO qu'à l'UTO, la collaboration avec le personnel infirmier est très étroite, apportant une note supplémentaire à la multidisciplinarité, ce qui confère à nos patients un niveau d'excellence de plus en plus haut.

Le rôle essentiel des jeunes MD PhD (Docteur en médecine et Docteur en sciences) a été superbement démontré par la défense de thèse en sciences du Dr. Olivier Dormond, dont une partie de la thèse, réalisée dans le laboratoire du CePO à Epalinges a été publiée partiellement sous forme d'un article dans *Nature Medicine*. De même, le Dr. Olivier Michielin, déjà physicien et médecin, chercheur à l'Institut Ludwig et médecin à temps partiel au CePO a défendu une thèse remarquable sur la modélisation informatique

2. Organes du CEPO

2.1 Conseil de Fondation du CEPO

Mme Mima Tavel
Lausanne

Présidente

Mr. Henri Corbaz
Directeur-Adjoint CHUV - Lausanne

Secrétaire-Trésorier

Prof. Michel Aguet
Directeur de l'Institut Suisse de
Recherche Expérimentale contre
le Cancer (ISREC)
Epalinges

Prof. Peter Burckhardt
Vice-Président du Collège des
Chefs de Service au CHUV-DMI
Lausanne

Prof. Jean-Charles Cerottini
Directeur de l'Institut Ludwig de
Recherche sur le Cancer, Epalinges

Monsieur Bernard Decrauzat
Directeur du CHUV
Lausanne

Prof. Jacques Diezi
Vice-recteur de l'Université de
l'Université de Lausanne

Prof. Bernard Fulpius
Fondation Brocher
Genève

Prof. Michel Glauser
Doyen de la Faculté de médecine
de Lausanne

Mr. Pierre Languetin
Président du Comité de la
Branche lausannoise de
l'Institut Ludwig de recherches
sur le cancer - Bern

Mr. Georges Müller
Président du Conseil de Fondation de
l'Institut Suisse de Recherches sur le Cancer
(ISREC) - Epalinges

Prof. Alain Pecoud
Directeur de la Policlinique Médicale
Universitaire - Lausanne

Mr. Jacques Perrin
Industriel, Député
Lausanne

2.2 Commission Scientifique du CEPO

Prof. Gianni Bonnadonna
Istituto Nazionale per la Cura
dei Tumori
Milano, Italie

Prof. F. Cavalli
Hôpital San Giovanni
Bellinzona

Prof. Fritz Melchers
Institut d'Immunologie
Bâle

Prof. Pascal Nicod
Président du DMI, CHUV
Lausanne

Prof. Thomas Tursz
Institut Gustave Roussy
Villejuif, France

Prof. Michael Whitehouse
Imperial College of Medicine
London, United Kingdom

2.3 Commission médicale du CEPO

Prof. R.-O. Mirimanoff
Radio-Oncologie, CHUV
Lausanne

Président

Prof. J.-C. Cerottini
Institut Ludwig
Epalinges

Prof. F. Bosman
IPA
Lausanne CHUV, Lausanne

Dr. P. Cornu
Vevey

Prof. M. Schapira (Vice-Président)
Hématologie
CHUV, Lausanne

Prof. H.-B. Ris
Chirurgie Thoracique, CHUV
Lausanne

Prof. J.-P. Mach
ISREC et Institut de Biochimie
Epalinges

Ex-Officio :

Prof. Ferdy Lejeune
Dr. Serge Leyvraz, P.D.

2.4 Bureau élargi du CEPO

Madame Mima Tavel
Vacant
Mr. Henri Corbaz
Prof. Ferdy J. Lejeune
Dr. Serge Leyvraz
Mr. José Rohrer

Présidente du Conseil de Fondation
Administrateur général de la Fondation
Secrétaire-trésorier de la Fondation
Directeur
Médecin-Chef
Chef de la comptabilité

2.5. Bureau du CEPO

M. Henri Corbaz
Prof. Ferdy J. Lejeune
Dr. Serge Leyvraz
M. José Rohrer
Mme Nadia Fucina
M. Stéphane Coendoz

Secrétaire-trésorier de la Fondation
Directeur
Médecin-Chef
Chef de la comptabilité
Infirmière cheffe de service
Coordinateur logistique

3. Personnel et collaborateurs du CEPO en 2001

Personnel du CePO : Equivalents Plein Temps

	93	94	95	96	97	98	99	00	01
<i>Cadres</i>	4	4	4	4	5	5	5	5	4,2
<i>Chefs de clinique, chefs de clinique adjoints et assistants</i>	8.8	7.4	7.7	9	8	9.2	9.2	10.2	9,4
<i>Scientifiques</i>	5	5.3	7	9	9	9	9	8.5	8
<i>Techniciens</i>	2.5	2.5	3.2	4.5	4.5	3.7	3.7	4.3	4.8
<i>Infirmières</i>	3.45	3.45	3.35	5.25	4.48	5.5	6.4	6,3	8.4
<i>Administration</i>	6.8	7.1	6.8	7.9	8.1	9.5	9.7	10	10
EPT	30.50	29.65	32.15	39.65	42.80	41.9	43	43.3	44.8

3.1 Personnel du CEPO

<u>Fonction</u>	<u>EPT</u>	<u>Nom</u>	[rémunération hors CEPO]
<i>Personnel médical</i>			
Directeur	1	Prof. Ferdy J. Lejeune	
Médecin-Chef	1	Prof. associé Serge Leyvraz	
Médecin Associé	1	Dr. Danielle Liénard	[70 LICR*+30CHUV]
Médecin Associé	1	Dr. Jean Bauer	
Médecin Associé	0,2	Dr. Lucien Perey	
Chef de Clinique	1	Dr. Razvan Popescu	
Chef de Clinique	1	Dr. Roger Stupp	
Chef de Clinique	1	Dr. Nicolas Ketterer	
Assistants	6	-Dr. Verena Völter	(→ 31.12.01)
		-Dr. Bernard Egger	(→ 31.03.01)
		-Dr. Andreas Hottinger	(→ 31.03.01)
		-Dr. Nicole Doser	(→ 30.09.01)
		-Dr. Joëlle Michel-Nemitz	(→ 30.09.01)
		-Dr. Stéphanie Bernard-Bagattini	(→ 31.03.01)
		-Dr. Fabien Calderari	(→ 31.03.01)
		-Dr. Michele Ciriolo	(← 01.07.01)
		-Dr. Oscar Matzinger	(→ 30.09.01)
		-Dr. Anne-Claude George	(← 01.04.01)
		-Dr. Laurence Seematter	(→ 30.09.01)
		-Dr. Cyril Jeanneret	(→ 30.09.01)
		-Dr. Olivier Michielin	(← 01.10.00)
		-Dr. Andreas Hottinger	(← 01.10.00)
		-Dr. Fabien Calderari	(→ 31.03.01)
		-Dr. Stéphanie Bernard-Bagattini	(→ 31.03.01)

	-Dr. Ivan Maillard	(→ 30.06.01)
	-Dr. Elisabeth Lecourt	(← 01.10.00)
	-Dr. Michel Beauverd	(← 01.10.00)
	-Dr. Fabrice Rapp	(← 01.10.00)
	-Dr. Violette Gribinski	(← 01.10.00)
	-Dr. Olivier Michielin	(→ 31.03.01) [DMI]
	-Dr. Ivan Maillard	(→ 31.03.01) [DMI]
	-Dr. Sophie Mariethoz	(← 01.10.00) [DMI]
	-Dr. Vanessa De Bosset	(← 01.10.00) [DMI]
0,2	-Dr. M.-L. Monod	(→ 31.03.01) [ORL]
	-Dr. Jurg Kutter	(→ 31.3.01) [ORL]
	-Dr. Yves Jaquet	(1.4-30.9.01) [ORL]
	-Dr. Enrico Musumeci	(← 01.10.00) [ORL]

Total 13,6 EPT

Assistant non rémunéré Dr. M. Bakr ← 15.10.00

Personnel scientifique et de recherche

Chercheur associé	1	Dr. Curzio Rüegg, MD, Prof. Assist	[SCORE A FNRS]
Chef de Projet	1 (9->)	Dr. Pierre Rollini	
Post-doctorant	1	Dr. Marta Puente	[RSCC]
Post-doctorant (→ 1.5)	1	Dr. Philippe Guillaume	[Leenaards]
Post-doctorant	1 (->7)	Dr. Kai M. Müller	[Ligue Vaudoise]
Doctorant	1	Mr. Olivier Dormond	[bourse MD-PhD]
Doctorante	1	Mme Susanna Marazzi	[FNRS]
Doctorante	1	Mme Manuela Bezzi	[FNRS]
Laborantin	1	Mr. Gregory Bieler	[Fonds privés]
Laborantine	0,6	Mme Patricia Werffeli	[Fonds privés]
Laborantine	1	Mme Cécile Paroz	[Fonds privés]
Laborantine	0,7	Mme Eveline Faes	[Fonds privés]
Laborantin	1	Mr. Philippe Jaunin	[Ligue suisse]
Infirmière de recherche	0,5	Mme Sally Willcox	
Total	12,8	EPT	

Personnel infirmier

GESTION :

ICS a.i 0,8 Mme Nadia Fucina
Total intermédiaire 1 0,8

SOINS :

1^{ère} infirmière 0,85 Mme Marie-Laure Moine
 Inf. spec.resp.formation 0,6 Mme Gisèle Locher
 Infirmière 0,6 Mme Eliska Libal
 Infirmière 0,25 Mme Anne-Marie Schlatter
 Infirmière 0,7 Mme Bénédicte Ruedin-Panes
 Infirmier 0,8 M Hans-Peter Roth
 Infirmière 0,9 Mme Even Armelle (→ 01.04.2001)
 Infirmière 0,9 Mme Sabine Jeannin (→ 01.03.2001)
 Infirmière 0,4 Mme Sally Willcox

Infirmière de recherche	0,5	Mme Sally Willcox
1 ^{ère} infirmière HAD-onco	0,8	Mme Nathalie Divorne
Total intermédiaire 2	7,3	

EHASI	0,7	Mme Maria-Adelina Alves Gomes (→ 01.04.2001)
EHASI	0,6	Mme Marguerita Giaquinto (→ 01.03.2001)
Total intermédiaire 3	1,1	

Dotation finale SI: 8,4 (dotation dès 01.04.2001 au 31.12.2000)

Assistance sociale

Assistante sociale		Mme Christiane Brouyère	[LVC] *
Assistante sociale		Mme Corinne Bonvin	[LVC] *
Total	1,2 EPT		

Data-management

Data-managers	0,4	Mme Chantal Becciolini	→ 08/01] [Fonds privés]
	0,4	Mme Carmen Modoux	← 08/01	
	0,7	Mme Julia Rengier	→ 04/01	
	0,6	Mme Julia Rengier	← 05/01	
	0,5	Mme Béatrice Emaresi	→ 04/01	
	0,6	Mme Béatrice Emaresi	← 05/01	
	0,7	Mme Marianne Tiercy		
Total	2,3 EPT			

Personnel administratif

Secrétaire de Direction	0,8	Mme Evelyne Parent
Secrétaire du Médecin-Chef	0,9	Mme Marianne Gonin
Secrétaire médicale	1	Mme Laurence Benoit
Secrétaire médicale	1	Mme Christiane Halliday
Total	3,7 EPT	

Réception

Secrétaires réceptionnistes	1	Mme Nicole Wehren	
	0,8	Mme Nadia Haddadou	→ 11/01 (remplacée par interim)
	0,3	Mme Corinne Botrugno	→ 09/01 (remplacée par interim)
	0,2	Mme Nancy Probst	→ 10/01 (remplacée par interim)
Total	2,3 EPT		

Facturation

Secrétaire de facturation	0,5	Mme Liliane Casas
Total	0,5 EPT	

* Abréviations : LICR = Ludwig Institute for Cancer Research;
RTH = service de Radio-Oncologie;
LVC = Ligue Vaudoise contre le Cancer.
SAKK = Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung

3.2 Collaborateurs médicaux et scientifiques

Membre affilié : Prof. Jean-Charles Cerottini, Directeur de la branche lausannoise de l'Institut Ludwig de Recherche sur le Cancer.

Médecins adjoints et consultants extérieurs bénévoles

Oncologie médicale :	Dr. Michèle Stalder (H. de Sierre)	0,1
	Dr. Patricia Vuichard (H. de Riaz)	0,1
	Dr. Geneviève Michel	0,1
Médecins consultants :	Dr. Albéric Bressoud (H. des Cadolles)	0,1
	Dr. Sandro Anchisi (H. de Sion)	0,1
	Dr. Marc Gander	0,1
Consultation de la Douleur	Dr. E. Buchser (Anesthésiologie CHUV et H. de Morges)	0,05

3.3 Nominations, prix et thèses

- Le Dr. Curzio Rüegg a été nommé Professeur assistant sur préavis favorable de la Faculté de Médecine.
- M. Olivier Dormond , étudiant MD PhD au CePO a présenté sa thèse de PhD à la Faculté des Sciences le 08.11.2001 et a reçu le titre de MD-PhD (Docteur en Médecine et en Sciences).
- M. Olivier Michielin, étudiant MD-PhD à l'Institut Ludwig et médecin au CePO a présenté sa thèse de PhD à la Faculté des Sciences le 16.11.2001 et a reçu le titre de MD-PhD.
- Le Dr Jean Bauer, Médecin Associé au CePO, a été nommé Médecin Associé bénévole dans le Département de Médecine Interne dès le 1.10.2001.

4. Activité Clinique

4.1 Consultations ambulatoires

Le Centre Coordonné d'Oncologie ambulatoire **Une évolution de la pluridisciplinarité vers l'interdisciplinarité**

Introduction

L'année 2001 a été marquée par le déménagement du CePO dans de nouveaux locaux, au design novateur, situés au BH 06 et bénéficiant de la lumière du jour, heureuse amélioration s'il en est.

La participation à la conception du projet architectural, son suivi sur le terrain d'une part, l'élaboration d'un nouveau modèle de fonctionnement tant au niveau médical, qu'infirmier, incluant par ailleurs divers aspects de facturation et de gestion de l'information d'autre part, a largement mobilisé l'Infirmière cheffe et le Médecin chef du CePO. Au final, nous avons le privilège et le plaisir d'avoir à notre disposition une structure enfin adaptée à nos activités.

Cette nouvelle structure CHUV, nommée Centre Coordonné d'Oncologie ambulatoire, abrégée CCO, est conçue dans l'esprit d'un plateau technique mis à la disposition de ses différents partenaires. Ces partenaires sont :

- l'Hématologie (HEM)
- la Radiothérapie (RTH)
- l'ORL
- la Chirurgie (CHG)
- la Gynécologie (GYN)
- la Médecin Interne (DMI)
- la Neurochirurgie (NCH)
- l'Orthopédie Traumatologie (OTR)
- la Dermatologie (DER)
- le Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie (CePO)

La responsabilité administrative du fonctionnement du CCO est déléguée par les partenaires à son Médecin-chef. La direction du CCO est composée du Médecin-chef du CePO, de l'ICS et du Chef-comptable du CePO. Un comité directeur commun aux structures CCO et UTO a également été créé.

Le CePO met à la disposition du CCO et de ses partenaires, le personnel infirmier et administratif.

Pour le CePO, ce transfert s'apparente à une véritable mutation et a notablement complexifié la gestion de notre service. En effet, pour réaliser les nouvelles missions du CCO, l'ensemble des secteurs administratif (planification des RDV, facturation, organisation, relevés statistiques) et médico-infirmier CePO (organisation des consultations spécialisées et multidisciplinaires, élargissement de l'offre en soins infirmiers) ont du être re définis et devaient inclure nos nouvelles attributions. A ce stade de notre évolution, le développement de nouveaux outils informatiques s'est également

avéré indispensable : un Agenda informatisé CCO associé à un Module statistique est opérationnel depuis le 2 avril 2001.

Organisation des locaux

La création de cette nouvelle structure nous a fourni l'occasion d'améliorer considérablement la qualité d'accueil des patients oncologiques. En effet, l'espace des soins est à la lumière du jour, le nombre de places s'élève à 14 - dont 4 lits - enfin l'achat de fauteuils de traitements électriques adaptés à la nature des soins prodigués au CCO constitue un net progrès du niveau de confort apporté à nos patients.

D'un point de vue architectural, on peut identifier plusieurs secteurs en fonction de l'activité qui s'y déroule :

- Une partie administrative :
 - Bureaux des cadres médicaux-infirmiers CePO
 - Secrétariat médical CePO/CCO
- l'Accueil et les 4 zones d'attente patients, dont une en commun avec le CEMCAV
- L'espace des consultations médicales. Seize salles sont réparties comme suit :
 - 8 attribuées au CePO
 - 2 attribuées à l'Hématologie
 - 6 attribuées aux différents partenaires CCO selon la planification des consultations spécialisées (CS) et multidisciplinaires (CM) ; 3 d'entre elles sont spécialement équipées d'unités ORL, 1 avec chaise gynécologique
- L'espace des activités de soins infirmiers:
 - Une salle de soins : 10 places (respectivement 6 dans l'ancienne structure)
 - Un hôpital de Jour de 4 lits
 - Desk infirmier
 - Pharmacie adaptée à la préparation des cytostatiques
 -

L'adéquation de notre nouvel environnement à la nature de nos activités constitue également une nette amélioration du confort de travail pour tout le personnel du CePO et contribue de manière sensible à la satisfaction de chacun.

Une nouvelle donnée dans l'approche du patient oncologique : l'interdisciplinarité

La prise en charge du patient oncologique est par définition pluridisciplinaire. Jusqu'à ce jour, les patients devaient souvent transiter dans plusieurs services spécialisés dispersés dans toute la cité hospitalière avant d'être informé par plusieurs spécialistes vus séparément, des options thérapeutiques envisagées.

En créant le Centre Coordonné d'Oncologie ambulatoire, l'idée a été de réunir en un même lieu tous les spécialistes impliqués dans la prise en charge de tels patients. C'était pour nous l'occasion de développer une nouvelle approche de la prise en charge des patients sur le plan médical où l'interdisciplinarité occuperait une place de premier plan. La création des Consultations Multidisciplinaires (CM) et des colloques qui leur succèdent est le reflet concret de cette volonté d'innover dans ce domaine.

L'interdisciplinarité sous-tend non seulement une juxtaposition des savoirs (propre à la pluridisciplinarité), mais également une coopération dont l'aboutissement est une prise de décision qui inclut les connaissances spécifiques à chaque discipline dans le cadre général d'un objectif global commun, à savoir : le choix thérapeutique comme résultante des échanges et interactions entre les intervenants. Les partenaires sont co-responsables des décisions prises.

De cette approche, nous pouvons en attendre les avantages suivants :

Tout d'abord pour le patient :

- ✦ optimise son parcours dans l'institution en diminuant le nombre de visites médicales générées à la suite de demandes d'avis spécialisés (établissement du projet thérapeutique ou redéfinition de ce projet)
- ✦ entend un discours unique sur sa situation clinique et les options thérapeutiques envisagées
- ✦ raccourci le temps entre le premier contact avec l'institution de soins et l'application du traitement
- ✦ globalement, améliore la qualité de la prise en charge

Pour le médecin :

- ✦ apport et partage de connaissances lié à la spécificité de chaque intervenant
- ✦ confrontation d'avis entre plusieurs médecins spécialisés
- ✦ ensemble, les intervenants augmentent leurs compétences (l'ensemble vaut plus que le nombre des parties)
- ✦ plan thérapeutique coordonné
- ✦ bénéfique pour l'enseignement

Pour l'institution :

- ✦ encourage, développe et améliore les collaborations inter-services
- ✦ constitution, à terme, d'un centre d'excellence (relations extérieures)

La pratique interdisciplinaire représente une évolution vers une culture de la pensée globale, elle suppose un cadre de référence commun et des échanges de type démocratiques : la compétence prime sur la hiérarchie. Cette évolution de pensée ne peut se mettre en place sans préparation. Elle doit être le reflet d'une volonté stratégique (direction), les acteurs (partenaires CCO) doivent la partager et être convaincus du potentiel et des bénéfices représentés par ce concept encore peu utilisé dans le milieu médical.

Les consultations CCO

Les consultations au CCO sont de deux sortes :

- Les Consultations Spécialisées (CS), n'implique qu'un médecin/partenaire/service. Le patient y est adressé pour l'application de son traitement et les suivis cliniques standards. Ces CS sont :
 - CePO
 - CePO(ORL)
 - HEM
 - ORL-LVCA
 - CHIR-LVCA
 - COH (onco-hématologie) –CePO ou –HEM selon le médecin qui suit le patient.
 - Infectio-DMI

- Les Consultations Multidisciplinaires (CM), implique plusieurs médecins de spécialités différentes. Ensemble, ils verront le patient. Celui-ci y est adressé lorsque des avis spécialisés doivent être donnés et aboutir à l'établissement d'un projet thérapeutique ou à une redéfinition de ce projet. Des colloques du même nom leur sont associés. Ces CM sont :
 - SEN (sénologie)
 - Neuro-onc (neuro-oncologie)
 - SAR (sarcomes)
 - THOR (thoraco-oncologie)
 - GI (gastro-entérologie oncologique)
 - ORL consilium
 - DER-onco (dermato-oncologie)

Un document à été conçu, destinés à tous utilisateurs CCO (médical, infirmier, administratif) et qui réunis les informations pratiques essentielles sur l'organisation générale et de chacune des consultations, ainsi que sur des aspects administratifs comme la facturation, la saisie et la planification des RDV, la saisie des statistiques. Il a été distribué à tous les chef de service partenaire du CCO.

Lors de la mise sur pied des Consultations Multidisciplinaires et des colloques multidisciplinaires CCO, nous avons été confronté à de nombreuses difficultés dont la planification, d'entente avec les partenaires impliqués, n'a pas été des moindre. En effet, chaque partenaire a du modifier certaines habitudes et intégrer dans son programme, souvent déjà chargé, ces nouvelles données . En conséquence, des retards de plusieurs mois dans l'ouverture de ces consultations ont été enregistrés par rapport à la planification initialement prévue.

Les consultations Sénologie et Sarcomes ont débutés en avril 2001 ; les consultations de Neuro-oncologie et de Chirurgie Thoracique ont débutés en octobre 2001. La consultation de Gastro-entérologie est, à l'heure actuelle, encore en cours d'élaboration ; il en est de même pour la Dermato-oncologie. Le Cons ilium ORL n'a pu être transféré du BH07 pour des raisons de retards dans les commandes du matériel spécialisé (Otopront, endoscope, caméra, ...).

Les Consultations Spécialisées d'Onco-hématologie, d'Hématologie, de Chirurgie générale LVCA et du CePO + CePO-ORL ont débuté dès l'ouverture du CCO en mars 2001. La Consultation ORL-LVCA n'est actuellement pas ouverte pour les raisons citées plus haut. Une collaboration avec le service de Médecine Infectieuse dans le cadre du briefing médical quotidien du CePO à commencé en juin 2001 (patients en agranulocytose).

Tableau 1

Statistiques sur les patients

<u>2001</u>	<u>2000</u>	<u>1999</u>	<u>1998</u>	<u>1997</u>	<u>1996</u>	<u>1995</u>	<u>1994</u>
-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Nbre de nouveaux patients	611	642	585	550	573	497	423
Nbre de patients ayant consulté	1949	1789	1754	1163	1544	1395	1263
Nbre de consultations ambulatoires	12877	12097	11532	11072	10665	9647	8814

Figure 1

Evolution annuelle des consultations

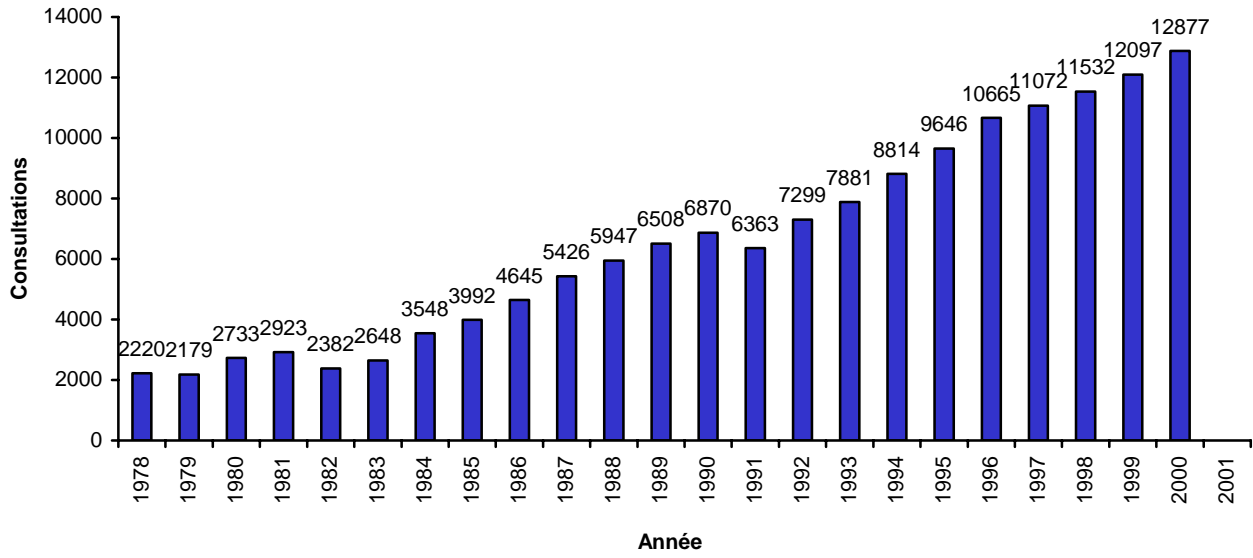


Tableau 2

PATIENTS	
Nouveaux cas 2001 adressés par ...	
<u>CHUV</u> = (%)	n = <u>Hors CHUV</u> = (%)
GYN CHUV	Généraliste-interniste
CHIR CHUV	Oncologue
ORL CHUV	Patient(e)
DMI CHUV	Gynécologue
NCH CHUV	Chirurgien
RTH CHUV	Dermatologue
DER CHUV	Hôpital Payerne
URO CHUV	Pneumologue
ORT CHUV	Oncologue (étranger)
RMR CHUV	Ophtalmologue
HEM CHUV	Hôpital Morges
PNE CHUV	Hôpital ophtalmique
CPR CHUV	Hôpital Genève
URG CHUV	Gastro-entérologue
NLG CHUV	Hôpital Bern
PED CHUV	Généraliste (étranger)
CARD CHUV	Hôpital Moudon
	Urologue
	Neurochirurgien
	Hôpital Aubonne
	ORL
	Hôpital Aigle
	Hôpital Nyon
	Hôpital Fribourg
	Hématologue
	PMU
	Hôpital Sion

Pathologie des nouveaux patientsTableau 3**Diagnostics des Nouveaux Cas - 2001**

<u>Localisation (total)</u>	<u>Histologie</u>
Poumon	Adénocarcinome Epidermoïde Anaplasique Indifférencié
Trachée	Ca épidermoïde
Plèvre	Mésothéliome malin
ORL	Ca épidermoïde Plasmocytome Lymphome
Médiastin	Thymome malin Teratocarcinome Seminome Ca indifférencié
Thyroïde	Ca papillaire
Oesophage	Ca épidermoïde Adénocarcinome Leiomyosarcome
Estomac	Adénocarcinome Lymphome
Foie	Hépatocarcinome Cholangiocarcinome

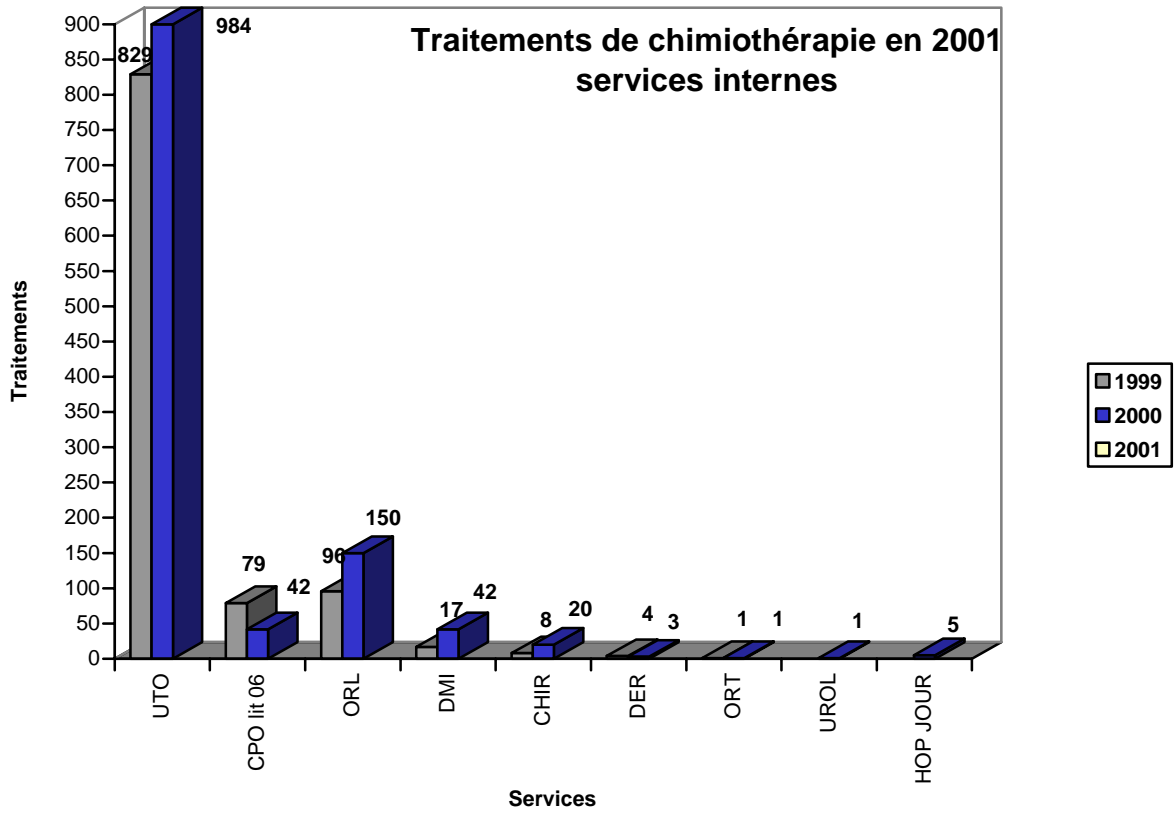
Pancréas	Adénocarcinome
Grêle	Adénocarcinome Lymphome Leiomyosarcome
Côlon-rectum	Adénocarcinome
Canal anal	Ca épidermoïde Adénocarcinome
Péritoine	Adénocarcinome Leiomyosarcome Tumeur desmoplasique
Sein	Ca Canalaire invasif Ca Lobulaire invasif Tumeur de Paget Ca Canalaire in situ
Ovaire	Adénocarcinome Tu de la granulosa Carcinosarcome
Vagin	Mélanome malin
Col utérus	Ca épidermoïde
Corps utérus	Ca épidermoïde Môle hydatiforme Choriocarcinome
Vessie, voies urinaires	Ca à épithélium de transition Ca anaplasique
Verge	Ca épidermoïde
Rein	Adénocarcinome à cellules claires
Prostate	Adénocarcinome Adénome
Testicule	Ca embryonnaire Séminome Lymphome

Peau	Mélanome Tumeur de Merkel Sarcome de Kaposi Tumeur bénigne
Œil	Mélanome Rétinoblastome
Cerveau	Glioblastome Astrocytome
Tissus mous	Sarcome Fibromatose agressive Carcinome Tumeur bénigne
Os	Ostéosarcome
Ganglions lymphatiques	Lymphome non Hodgkinien Maladie de Hodgkin
Tissus hématopoiétiques	Adénocarcinome Indifférentié Leiomyosarcome
Pas de tumeur	

4.2 Activité hospitalière

Traitements de chimiothérapies dans le CHUV

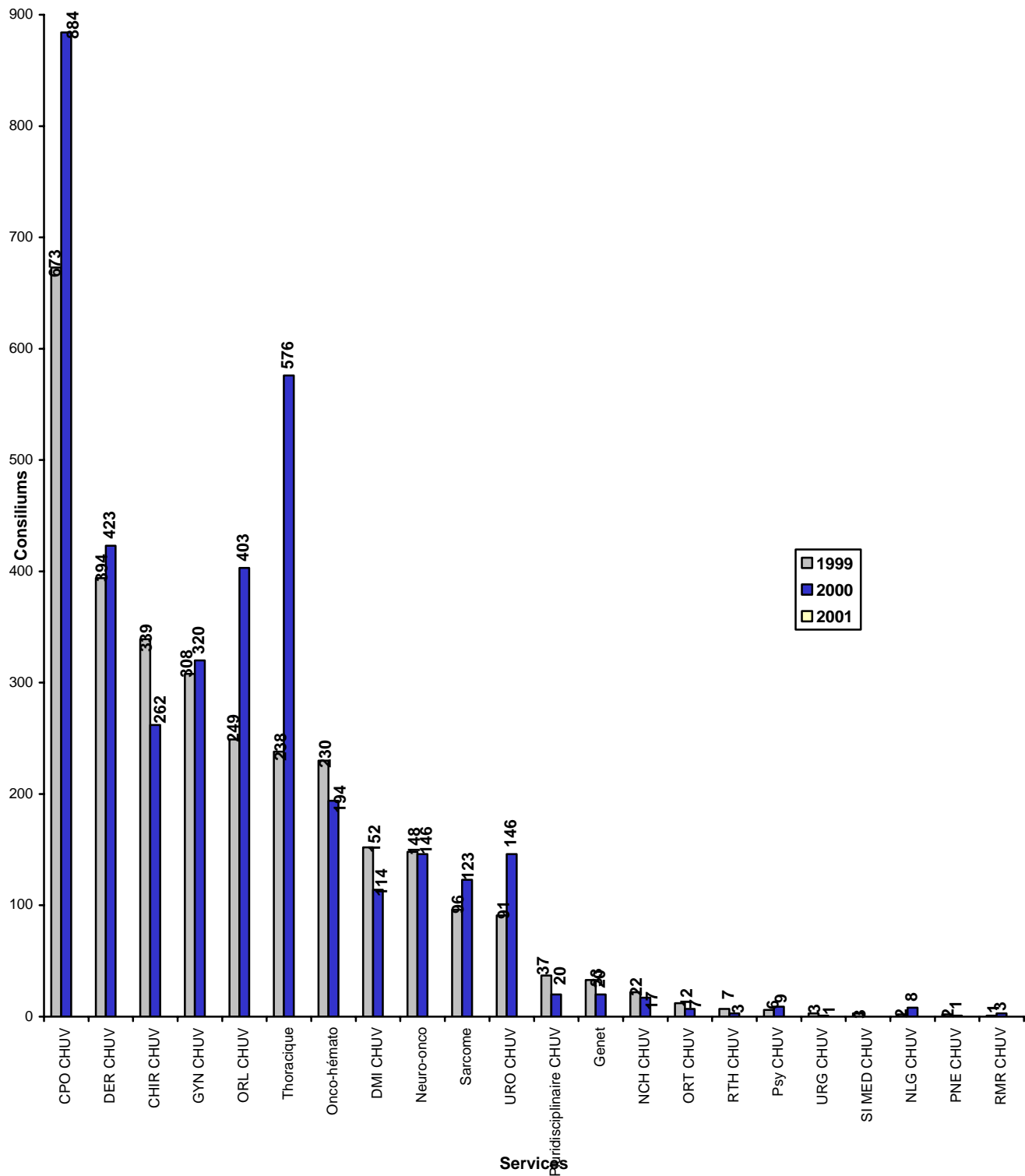
Figure 2



Consiliums

Figure 3

Consiliums d'Oncologie 2001 services internes



Oncologie chirurgicale et traitement du mélanome malin

Les interventions chirurgicales d'exérèse simple sont faites ambulatoirement dans la salle d'opération de dermatologie, avec la collaboration de ce service, sous la supervision de la Dresse D. Liénard. Les interventions plus lourdes, sous anesthésie générale, sont faites au sein du service de Chirurgie générale du CHUV. Les deux chirurgiens du CEPO (Prof. Ferdy Lejeune et Dr. Danielle Liénard) bénéficient de la collaboration étroite des chirurgiens de ce service et particulièrement du Dr. F. Mosimann et du Dr. M. Matter. Les interventions dont le CEPO s'est faite une spécialité sont d'une part le prélèvement du ganglion sentinelle et d'autre part les perfusions de membre isolé. Ces deux programmes sont réalisés grâce à la collaboration du service de médecine nucléaire (Prof. Bischof Delaloye, Dr. Willi, Dr. Antonescu). De plus, le programme de perfusion de membre isolé est réalisé avec l'aide du service de chirurgie cardiaque du CHUV (circulation extra-corporelle), du service d'anesthésiologie (Dr. P.-Y. Chassot pour l'anesthésiologie et Prof. associé R. Chiolero pour les soins intensifs de chirurgie). Les perfusions de membre isolé concernent également un certain nombre de sarcomes des tissus mous. Ces cas sont pris en charge selon un consilium. Ils sont traités en commun avec le service d'Orthopédie du CHUV (Prof. Pierre-François Leyvraz) où sont réalisées les exérèses. Les traitements complémentaires de chimiothérapie sont réalisés par le CEPO et la radiothérapie en Radio-Oncologie (Prof. René-Olivier Mirimanoff).

Le tableau 4 montre que l'activité chirurgicale propre du CEPO est en légère augmentation en 2001.

Tableau 4

ACTIVITE CHIRURGICALE – 2001

	93	94	95	96	97	98	99	00	2001
Bloc opératoire	31	41	61	64	67	61	62	80	94
Salle d'op. Dermatologie	52	73	42	37	30	25	31	28	32
Chirurgie ambulatoire				18	15	18	12	10	11
Total	83	114	103	119	112	104	105	118	137

Les sarcomes inextirpables et les mélanomes avancés des membres sont traités par perfusion isolée de TNF (Tumour Necrosis Factor) et melphalan (voir traitements intensifs). Ce procédé, mis au point par les chirurgiens du CePO, déjà enregistré au niveau européen depuis 1999, l'a été par l'Office Fédéral des Assurances Santé (OFAS) à Berne comme prestation à charge des assurances dès janvier 2001.

Les patients atteints de mélanome malin à haut risque sont inclus dans des protocoles d'immunothérapie spécifique ou non spécifique de l'Institut Ludwig de Recherche sur le cancer (voir 5.3.2) et de l'EORTC Melanoma Group. Certains patients bénéficient du programme de thérapie génique.

Le mélanome malin disséminé est traité à l'UTO selon les protocoles de l'EORTC Melanoma Group.

La collaboration avec Genève s'est poursuivie au sein du Groupe Mélanome Lémanique en réalisant notamment le programme commun de recherche du ganglion sentinelle et son analyse par histologie et immuno-histologie (Dr. R. Lemoine de l'Institut de Pathologie du CHUV) et l'identification de gènes de mélanomes par PCR (Dr. Sc Donata Rimoldi de l'Institut Ludwig). Les résultats de ce programme ont été présentés en congrès et font l'objet d'une publication en préparation.

4.3 Secteur des soins infirmiers

1 Equipe soignante et dotation :

Le supplément en dotation soignante, dans la perspective de l'ouverture du Centre Coordonné d'Oncologie ambulatoire (CCO) en mars 2001, a été estimée à 3.4 ETP infirmières et 1.1 ETP EHASI (employée d'hôpital).

Ce calcul est basé sur les prévisions faites en coopération avec les chefs de service et futurs partenaires CCO, du volume de consultations généré par les futures Consultations Spécialisées et Multidisciplinaires réunies au sein de cette nouvelle structure. Certaines de ces consultations sont des transferts de charge, d'autres sont nouvelles. Ce volume d'activités a été estimé à 6'000 consultations supplémentaires par année. A cela s'ajoute l'ouverture d'une chambre de 4 lits rendant possible la prise en charge en hospitalisation de jour de patients nécessitant un traitement de longue durée (dès 4h et jusqu'à 8h) qui jusque-là était déléguée à d'autres services CHUV (UTO, Hôpital de Jour 07-15).

Dans l'attente d'informations objectives sur l'évolution des recettes du CCO en cours d'année, nous avons opté pour un engagement partiel du personnel de soins dans un premier temps, à savoir 1.8 ETP infirmières au lieu des 3.4 prévus initialement. En fin d'année, dans la mesure où toutes les consultations n'étaient pas activées, nous avons maintenu la dotation telle quelle. Une réévaluation est prévue dans le courant 2002.

La dotation dévolue au programme HAD est de 0.8 ETP à été maintenue. Ce programme est actuellement en phase de transition. Voir chapitre 5.

2 Activité

Nos statistiques 2001 sont issues de deux programmes de saisie : le 4D* qui recense nos activités de janvier à mars 2001 et le Module Statistique de l'Agenda CCO** qui recense notre activité d'avril à décembre 2001.

Le nombre de **consultations CCO** totales s'élève à 3'024* + 10'695**= **13'719**. Le nombre moyen de consultations par jour est de 61.

Le nombre de **consultations CCO/non CePO** est de **1528**. Pour la répartition par type de consultation et par partenaires CCO veuillez vous référer en page ... du présent rapport.

Le nombre de **consultations CePO** est de 3'024* + 9'167** = **12'191 (- 5.33% respectivement à 2000)**.

Le nombre de **traitements oncologiques** administrés est de 741 + 2447 = **3188 (- 5.71%)**. Ils se répartissent comme suit :

	4D (01.01.01 au 30.03.01)	Agenda CCO (01.04.01 au 31.12.01)
ttt long-HdJ		513
ttt lit-HdJ		424
ttt court-Ambul		1510
ttt 4D (HdJ-ambul confondus)	741	
Total	741	2447
Total final	3188	

Définitions des types de traitement:

Traitement long-HdJ : durée de prise en charge de 1h30 à 4h, facturation par forfait.

Traitement lit-HdJ : durée de prise en charge de 4h à 7h, dans Hôpital de jour CCO, facturation par forfait.

Traitement court-ambulatoire : durée de prise en charge jusqu'à 1h30 maximum, facturation à l'acte.

Les durées s'entendent hors consultation médicale.

L'essentiel des traitements sont administrés sur 4.5 jours/semaine. Nous avons donc une moyenne de 14 traitements oncologiques par jour ouvrable (226 j/an); auxquels il faut ajouter les prestations infirmières suivantes : prélèvements sanguins, pansements, enseignement et autres soins.

Il faut relever que malgré la diminution du nombre de traitement respectivement à l'année 2000, notre offre de soins s'est enrichie de protocoles dont la durée de prise en charge est sensiblement plus longue et rendue possible grâce à l'ouverture de notre hôpital de jour (lits) le 1er avril 2002. Jusque là, ces traitements étaient confiés à la structure UTO pour les chimiothérapies et au secteur de l'Hôpital de Jour/CHUV (BH07-15) pour les transfusions et certaines investigations (ponction lombaire, ponction de moelle, traitement de chimiothérapie intra-techale).

Le transfert de charge de type HdJ prévu suite à l'ouverture du CCO s'est opéré selon l'objectif que nous nous étions fixé à ce propos. Il se traduit ainsi :

- Le nombre de traitements en hospitalisation de jour s'élève à 1045, soit une progression de + 27%, respectivement à 2000.
- L'occupation des lits au CCO s'élève à 424 pour une durée d'exploitation de 8 mois. Le nombre de journées disponibles étaient de 533 (800/an). Le taux d'occupation est de 80%.
- Le nombre de cas confiés à l'Hôpital de Jour/CHUV est passée de 328 en 2000 à 93 pour 2001. On peut en déduire que probablement les 331 cas restants sont des traitements qui étaient habituellement réalisés à l'UTO.

3 Traitements de chimiothérapie en continu, en maintien à domicile

Mille cent huit (1108) journées de traitement en maintien à domicile ont été administrées. Cinquante et un (51) traitements ont été initialisés en milieu hospitalier (ORL/UTO). Le suivi des patients en cours de traitements à été réalisé en collaboration entre le CePO et les CMS (centres médico-sociaux).

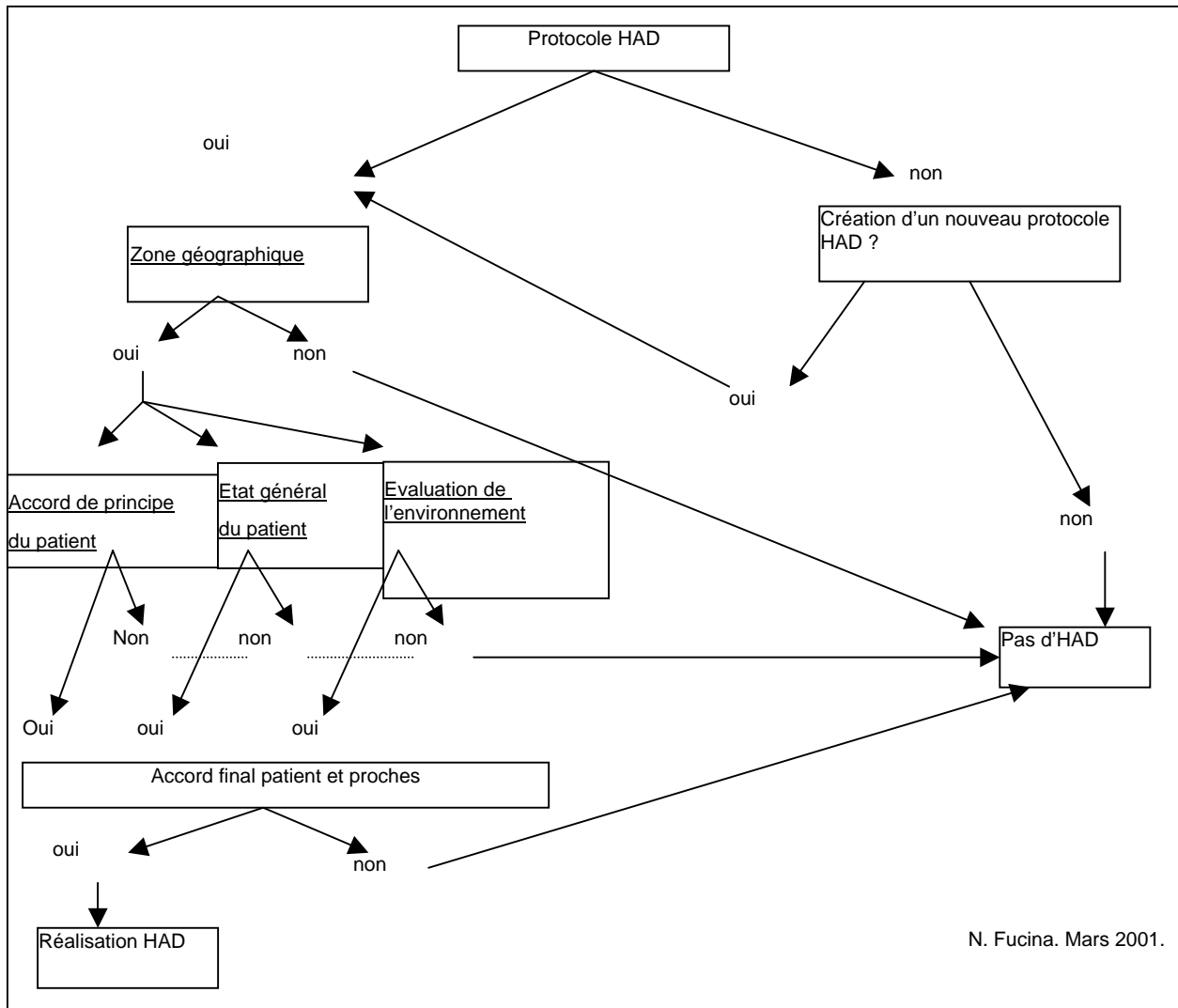
4 Recherche clinique : activité de l'infirmière de recherche

Notre infirmière de recherche à suivi 143 patients (+ 49%) inclus dans 18 études de phase I et II.

5 Hospitalisation à domicile en oncologie (HAD-Onco)

Le programme HAD-Oncologie a vécu jusqu'à fin 2001, une phase de transition qui à débuté avec la fin de l'étude de faisabilité en décembre 1999. Durant cet intervalle, nous avons obtenu le maintien d'un demi poste de médecin assistant et d'un poste d'infirmière à 80%, ce qui nous a permis de perpétuer cette nouvelle offre de soins tout en entretenant l'expérience acquise durant l'étude de faisabilité. A fin 2001, nous sommes toujours en attente de la décision du Conseil d'Etat quant à la suite à donner à l'expérimentation HAD. Pour rappel, le projet HAD-Oncologie a été conçu dans l'idée de réaliser à domicile des chimiothérapies lourdes et/ou intensives. Ces traitements, au vu de leur complexité d'administration et des surveillances qui en découlent ne sont actuellement réalisés qu'en milieu hospitalier spécialisé.

Nous avons continué à screener tous les **patients potentiels (94 = 100%)** sur la base du premier critère de sélection, à savoir le protocole de traitement. Cependant, nous avons élargit notre offre de protocoles de traitements chaque fois que cela pouvait être envisagé. L'arbre décisionnel ci-dessous schématise le processus de sélection :



Durant l'année 2001 seulement **2 patients** ont été inclus ; **9 journées HAD** ont été réalisées. Le tableau suivant représente le nombre de cas (92) non inclus dans ce programme et leur répartition selon les motifs d'exclusion. Le total des journées non réalisées est de 1029. En réalité, seules 513 d'entre-elles représentent le réel potentiel de journées HAD. Ce chiffre est encore à nuancer car des inconnues subsistent sur ce qu'aurait été l'avenir de ces HAD, en raison du fait que la zone géographique étant un critère prioritaire d'exclusion, nous n'avons pas pour ces cas là, poursuivi les étapes prévues par l'arbre décisionnel.

Motifs de refus	Raisons médicales	Potentiel de journées HAD	Raisons non médicales	Potentiel de journées HAD	Total journées HAD non réalisées
Hors zone géo.			39	513	
Environnement famil.inapproprié			16	182	
Refus du patient			9	104	
Traitement non réalis. en HAD	13	99			
Etat général du patient	9	70			
Autres	4	54	2	7	
Total	26	223	66	806	1029

Si la décision du Conseil d'Etat est favorable à la poursuite de ce programme, celui-ci devra être totalement redimensionné dans la perspective de son intégration au réseau ARCOS (association du réseau de la communauté sanitaire de la région lausannoise).

6 Enseignement, publications, conférences.

Nadia Fucina

Centre Romand d'Education Permanente

Formation de Clinicienne, cycle 1 : Soigner en oncologie

« La manipulation des cytotoxiques : la protection du personnel soignant »

22 février 2001 (1h)

Ecole de Soins Infirmiers de Vevey, cours aux étudiants de fin de 3^{ème} année.

Soins infirmiers en oncologie.

19 octobre 2001 (4h)

Traitements Invasifs à Domicile, 1^{er} Congrès

Paris, 26 et 27 octobre 2001

Présentation d'un poster sur l'expérimentation de HAD-oncologie.

Gisèle Locher

Ecole de St-Loup, cours aux étudiantes de fin de 3^{ème} année.

Soins infirmiers en oncologie

31 mai et 11 juin 2001 (8h)

Cours aux techniciens en radiologie du CHUV

« Utilisation d'une chambre implantée en radiologie »

3 et 18 décembre 2001 (2x1/2 journée)

7 Formation continue, autres

Nadia Fucina

3^{ème} Colloque Romand d'Oncologie Clinique
Neuchâtel, 22 mars 2001 (1/2 journée)

Journée de rencontres Ecoles-Stages
Chantepierre et La Source
Thème : Hautes Ecoles Santé-Social
Morges, 8 novembre 2001

Gisèle Locher

Journée de rencontres Ecoles-Stages
Chantepierre et La Source
Thème : Hautes Ecoles Santé-Social
Morges, 8 novembre 2001

Marie-Laure Moine

Cours de formation en nutrition clinique pour infirmières
Société Suisse de Nutrition Clinique
CHUV, Lausanne, 1 et 2 octobre 2001

Hans Peter Roth

Centre Romand d'Education Permanente
Formation de clinicien, Cycle 1
12 jours (10 jours sur temps personnel)
Le Mont sur Lausanne, 7 et 8 juin 2001

Mieux communiquer : séminaire pour l'équipe médicale et soignante en oncologie
Ligue Suisse contre le Cancer
Chaumont, 27 au 29 septembre 2001 (2 jours)

Nathalie Divorne Formenton

Traitements Invasifs à Domicile, 1^{er} Congrès
Paris, 26 et 27 octobre 2001
Présentation d'un poster sur l'expérimentation de HAD-oncologie.

Mieux communiquer : séminaire pour l'équipe médicale et soignante en oncologie
Ligue Suisse contre le Cancer
Chaumont, 22 au 24 mars et 13 septembre 2001 (3 jours)

Sabine Jeannin

La relation d'aide, niveau I et II
Formation-Transformation, R. Poletti
29 et 30 août, 5 et 6 novembre 2001 (temps personnel)

Deuil et séparation

Formation-Transformation, R. Poletti
2 et 3 décembre 2001

4.4 Assistance sociale

4.4 Activités Dr. L. Perey - Hôpitaux Morges et Nyon

Durant l'année 2001, le Dr Perey est resté le répondant du Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie pour le cancer du sein. Dans ce cadre, une consultation pluridisciplinaire de sénologie a vu le jour au CCO à partir du mois d'Avril. Les patientes souffrant de cancer du sein sont recues dans ce cadre conjointement par les oncologues médicaux, les radio-oncologues et les gynécologues. La plupart des patientes sont vues en situation post-opératoire mais de plus en plus cette consultation permet d'établir une attitude thérapeutique pré-opératoire avec une approche pluridisciplinaire consensuelle bénéfique pour les patientes

Les activités dans les hôpitaux de Morges et Nyon sont en constante augmentation. Par exemple, le nombre de traitements oncologique a augmenté de 48% à L'Hôpital de Morges en 2001, passant de 782 à 1158. La vaste majorité des traitements ont été effectués en ambulatoire ou hospitalisation d'un jour puisque seulement 3% des traitements ont été prescrits lors d'une hospitalisation de patient.

Dans le cadre de la collaboration entre le Dr Perey et le CePO, plusieurs patients ont eu leur traitement prescrits en partie à Lausanne et en partie à Morges. Plusieurs patients de l'EHC ont donné leur accord pour participer à des protocoles d'étude conduits au CePO.

5. Recherche clinique

5.1 Introduction

Les recherches du CePO sont intégrées sur le plan clinique avec le Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) et sur le plan expérimental avec l'Institut Ludwig de recherche sur le cancer ainsi qu'avec l'Institut suisse de recherche expérimentale sur le cancer (ISREC) et l'Institut de biochimie.

5.2 Etudes de phase I

Les études de phase I en cancérologie consistent à rechercher la dose maximale tolérée (MTD) et la toxicité dose limitante (TLD).

Actuellement, le CePO conduit deux études sur deux nouvelles molécules (Vinflunine et PTC01) ainsi que une étude qui combine une nouvelle molécule du groupe des « minor groove binder » (ET-743) avec un agent cytostatique le Cisplatine.

Le PTC01 est un nouvel agent alkylant dont les propriétés sont très prometteuses expérimentalement. Une étude de phase I dans les tumeurs solides, notamment le mélanome va être initiée dans le seul centre de Lausanne.

En outre, le CePO participe activement à des groupes européens de recherche sur le cancer tels que l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), le Southern Europe New Drug Organization (SENDO), InnoPept et IPF. Il a également une collaboration suivie avec la compagnie de R& D Debiopharm.

photos gliome + témozolomide

+ image pharmacocinétique ...

5.3 Etudes de phase II

Les études de phase II recherchent le profil d'efficacité anti-tumorale sur divers cancers par un agent seul ou en combinaison.

Le CePO conduit en permanence 12 à 15 études de phase II dans diverses tumeurs, telles que tumeurs ORL, digestives, uro-génitales, du sein, sarcomes, mélanomes et lymphomes notamment.

Par exemple, le témozolomide est un nouvel agent alkylant administré par voie orale dont l'utilisation avait été jusqu'à présent admise pour les gliomes malins réfractaires (tumeur cérébrale). Les études faites par le groupe de Stupp et al montrent des résultats de survie encourageants lorsque ce médicament est administré de façon continue en même temps qu'une radiothérapie et suivie par un traitement adjuvant par le témozolomide. Les études en collaboration avec la division de pharmacologie clinique ont permis pour la première fois de mesurer des concentrations effectives de témozolomide dans le liquide céphalo-rachidien des patients traités systématiquement.

BRAIN TUMOURS

Our team of collaborators for clinical and translational research on brain tumors has been growing. On the clinical side our partners are neurosurgery, radiation oncology and neuropathology. For patients with recurrent brain tumors we initiated a new study investigating the association of two different chemotherapy agents, temozolomide and irinotecan.

In the laboratory, coordinated by Monika Hegi, head laboratory of neurosurgery, there is close collaboration with medical oncology, radiation oncology, neuro-pathology, laboratory of genetics, the ISREC and the Weizmann Institute in Rehovot, Israel. The initial results on gene expression profiling have been presented at the annual meeting of the American Association for Cancer Research.

We also continued our collaboration with the laboratory of clinical pharmacology. Here we presented the preliminary results on the pharmacokinetics of temozolomide in the blood and the cerebro-spinal fluid at the annual meeting of the American Society of Clinical Oncology.

American Association for Cancer Research, New Orleans, April 2001

Godard, S., Nozaki, M., Labuhn, M., Stupp, R., Diserens, A.-C., Hamou, M.-F., Merlo, A., de Tribolet, N., and Hegi, M. E. Gene expression profiling of human glioblastoma, Proceedings AACR. 42: 649 (Abstract # 3491), 2001

Gene Expression Profiling of Human Glioblastoma

Sophie Godard, Michimasa Nozaki, Martin Labuhn, Roger Stupp, Annie-Claire Diserens, Marie-France Hamou, Adrian Merlo, Nicolas de Tribolet, Monika E. Hegi, University Hospital Lausanne, Lausanne, Switzerland; University Hospital Basel, Basel, Switzerland.

Glioblastoma is the most malignant form of astrocytic brain tumors with a mean survival of one year after diagnosis. The present knowledge recognizes only few genetic alterations. Extensive genetic analyses of human glioblastoma have not yielded predictive factors. In order to not only concentrate on structural alterations but also include regulatory differences, a more comprehensive approach is to include gene expression analysis. Gene expression patterns are important

determinants of cellular physiology. Thus, determination of differential gene expression in tumors will allow uncovering molecular mechanisms of tumor progression that may predict clinical behavior. The aim of this study is to identify differentially expressed genes relevant for tumor development or representing a predictive value in order to gain insights into the molecular mechanisms of tumor progression, and uncover targets for novel therapies. Using cDNA macroarrays (Clontech) gene expression profiles have been determined in glioblastoma biopsies from a homogenous group of patients enrolled in a pilot clinical trial (concomitant and adjuvant temozolomide and irradiation for newly diagnosed glioblastoma). Expression profiles have been subjected to cluster analysis in order to shed light on mechanistic aspects of tumor development in association with data on gene alterations, such as p53 mutations and deletion of the p16/p14ARF locus, and to identify subtypes of tumors with distinct clinical behavior. Our preliminary results with eight tumors confirm upregulation of some genes already known to be important in the development of glioblastoma and the exclusivity of some genetic pathways (p53 mutations vs. EGFR overexpression). Currently, expression profiles of 120 differentially expressed genes have been realized using the Cluster program from Stanford University. Interestingly, tumors were subgrouped according to genetic pathways. Data on expression patterns and clinical outcome will be discussed.

Abstract American Society of Clinical Oncology, New Orleans, May 2000

CEREBROSPINAL FLUID (CSF) LEVELS OF TEMOZOLOMIDE (TMZ) AS A SURROGATE MARKER FOR BRAIN PENETRATION .

R. Stupp, S. Ostermann, S. Leyvraz , C. Csajka, T. Buclin and L. A. Decosterd

Background The poor clinical responses observed with many chemotherapy agents against brain tumors may be due to their restricted passage through the blood-brain barrier., resulting in insufficient levels at the tumor site. Drug CSF-concentrations of a drug may give an estimation on its capacity to penetrate into the brain. TMZ, a novel oral chemotherapy agent has been recently approved for malignant glioma. However, only little on drug penetration into the brain and CSF in humans.

Methods: TMZ concentrations were measured in CSF and plasma from patients enrolled in 2 clinical studies wherein patients with newly diagnosed or recurrent glioma were to receive either TMZ at a daily dose of 75 mg/m² and concomitant radiation (Stupp et al: PASCO 2000, abstract #632), or 200 mg/m² daily x 5. A single CSF sample and 3 blood samples were taken at selected times between 1.5-6h after TMZ intake. Samples were immediately acidified for insuring TMZ stabilization and analyzed by high-performance liquid chromatography [Shen F et al: J Chromatog B 665:291, 1995].

Results: A total of 310 plasma and 58 CSF samples were collected from 33 patients, including 2 patients with multiple consecutive CSF-samples collected through an Ommaya-reservoir. Since TMZ has linear pharmacokinetics, all data were calculated after normalizing drug levels to a 200 mg/m² dose. The TMZ CSF/plasma ratio progressively increases up to 40%, 4 hours after drug intake, time at which an equilibrium is reached.

TMZ-dose (mg/m ²)	n (samples)	Plasma (µg/ml)	CSF (µg/ml)	Mean ratio in %
75	21	0.13-2.45	0-0.77	24.8 ± 16.0
200	33	1.11-8.20	0.16-1.93	32.2 ± 12.9
All	54			29.4 ± 15.0
Data at equilibrium (after ca 4 h)	22			39.7 ± 11.4

Conclusions: These data indicate that TMZ readily crosses the blood-brain barrier. Population-based pharmacokinetic evaluation is ongoing. These values may allow future comparison with other potentially active agents for brain tumors. (*supported in part by the Schering-Plough Research Institute*)

LUNG TUMOURS

Patients diagnosed with advanced lung cancer are now regularly seen in our multidisciplinary lung cancer clinic. Every Monday afternoon patients are seen jointly by the thoracic surgeon, the radiation oncologist and medical oncologist. This should also allow for better communication and shorter referral times between the different specialists. This is on top of a more formal weekly tumor board, where all relevant X-rays and other paraclinical exams are reviewed together with pneumologists, ENT specialists, and the pathologist.

Patients with locally advanced non-small cell lung cancer are offered participation in our trials conducted within the Swiss collaborative group network SAKK. Patients are all staged with mediastinoscopy and then treated with neoadjuvant chemo- and radiotherapy before definitive surgery. Similarly, patients with mesothelioma are treated with induction chemotherapy before undergoing surgery.

Platinum-based chemotherapy is considered standard treatment for patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). However, toxicity of most platinum-based regimens is substantial and requires close monitoring and supportive care. Over the last decade paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, gemcitabine and topotecan have been introduced into the clinic. These newer agents have shown promising activity against NSCLC with a favorable toxicity profile as single agents. In combination with cis- or carboplatin an increased response rate over cisplatin/etoposide has been shown, however this did not translate into a meaningful prolongation of survival. For patients with metastatic NSCLC, palliation is the main goal of therapy, and therefore treatment should be easy to administer as an outpatient and cost is also of consideration. We explored a novel combination therapy avoiding platinum. Vinorelbine on day 1 and 5 and topotecan day 1 – day 5 is given in an ongoing phase I dose escalation trial. Preliminary analysis of the first 29 patients reveals neutropenia and neutropenic fever as the dose limiting toxicity. Confirmed responses were seen in 28% of patients including a complete response in the brain,

disease stabilization and minor responses were observed in additional 48%. The median survival was 11.8 months. Others newer regimens for NSCLC are combinations of vinorelbine with either ifosfamide, paclitaxel or gemcitabine. Paclitaxel in association with gemcitabine has been shown equivalent to carboplatin/paclitaxel in a randomized trial. Most trials whether platinum-based or show only short median survival rates, which rarely exceed 9-12 months. In this group of patients a plateau has been achieved with standard chemotherapy, and future trials should include quality of life, convenience of therapy and cost as equally important endpoints.

GASTRO-INTESTINAL CANCER

PREOPERATIVE HYPERFRACTIONATED ACCELERATED RADIOTHERAPY (HART) AND CONCOMITANT CPT-11 CHEMOTHEAPRY IN ADVANCED RECTAL CARCINOMA. A PHASE I/II STUDY.

Verena VOLTER, Roger STUPP, Maurice MATTER, Michel GILLET, Serge. LEYVRAZ and Philippe COUCKE

Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie, Departement de Chirurgie et Service de Radio-Oncologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

Background: Patients with advanced rectal carcinoma are at a high risk for both local recurrence and distant metastases. We previously demonstrated the efficacy of HART before surgery. In order to further improve the outcome, we aimed at introducing a chemotherapy with intrinsic antitumor activity and as a radiosensitizer early in the treatment course.

Treatment and Patients: Neoadjuvant CPT-11 was given on day 1, 8, 15 and concomitant HART (41.6 Gy, 1.6 Gy bid x 13 days) started on day 8. Surgery was to be performed immediately after the end of the neoadjuvant therapy. Four cycles of adjuvant CPT-11 (250-350 mg/m² q 21 d) were planned. Twenty patients (15 males ; median age 60, range 28-75) with advanced rectal carcinoma (T3: 17 ;T4: 3;N+: 6;M1: 4) were included in this phase I/II trial. Six dose levels (DL) were explored.

Results : Dose levels and Toxicity of Neo-Adjuvant Accelerated Chemoradiotherapy

DL	CPT -11 (mg/m ²)	pts n	Grade III/IV (no pts)	Grade II
1	30	3		2 minor local infections, postop
2	45	3		
3	60	3	anastomotic leak + infection (1), pelvic abscess (1)	1 minor local infection, postop
4	75	6	febrile neutropenia (1), pelvic abscess + anastomotic leak (1)	
5	90	3		1 infection without ANC
6	105	2	anastomotic leak (1), pelvic abscess + anastomotic leak (1)	<u>DLT</u>

All patients received the preoperative chemoradiotherapy and surgery (LAR 14, APR 6) as planned. Major surgical complications occurred in 5 patients (25%) : anastomotic leak (n=4, 20%), pelvic abscess (n=4, 20%). At surgery 8 patients were found to have a lower T-stage, and 2 higher T-stage. Seventeen patients (85%) received adjuvant chemotherapy, one patient died of distant tumor progression before adjuvant therapy, in two patients adjuvant treatment was not given because of postoperative complications. Adjuvant CPT-11 treatment was well tolerated and the dose could be escalated to the standard 350 mg/m² despite the prior pelvic RT. At a median follow-up of 19 months 13 patients have no evidence of disease, 2 have local recurrence and 3 patients have progressive distant disease. Both patients treated at dose-level 6 developed life-threatening postoperative complications. This was considered as DLT. Accrual continues at dose-level 5 (90mg/m²), the recommended phase

Conclusions : Preoperative radiochemotherapy with CPT-11 for rectal carcinoma is feasible at doses up to 90 mg/m². DLT is leak of the anastomosis, protective ileostomy is therefore mandatory. Further exploration is warranted.

5.4 Etudes de phase III

Les études de phase III comparent de façon randomisée des traitements différents avec comme objectif principal la réponse objective et la survie.

Chimiothérapie intensive séquentielle avec réinjection de cellules souches périphériques et G-CSF chez les patients avec tumeur solide

Programme de recherche basé sur l'expérience propre du CePO dans l'administration de chimiothérapie myélosuppressive, grâce à un soutien par des cellules souches collectées à partir du sang périphérique et de G-CSF. Un groupe européen multicentrique reconnu

par l'EBMT (European Blood and Marrow Transplant) a mis sur pied une étude randomisée de phase III, dans les cancers pulmonaires à petites cellules.

5.5 Programme de chimiothérapie intensive

En 2001, 70 autogreffes de cellules souches furent réalisées

5.6 Traitement régional du cancer

Le CePO est spécialisé dans deux types de traitements régionaux : la perfusion de membre isolé et l'infusion intra-artérielle hépatique.

Administration de facteur de nécrose tumorale (TNFalpha), destinée aux cancers avancés des membres tels les mélanomes malins et les sarcomes des tissus mous inopérables

Isolation perfusion par circulation extra-corporelle où le membre atteint est isolé chirurgicalement, canulé et raccordé à un coeur-poumon artificiel. Ce procédé, mis au point au CePO, permet d'administrer de très fortes doses de chimiothérapie et de facteur de nécrose tumorale (TNFalpha) tout en minimisant la toxicité générale; ces doses se sont montrées efficaces, contrairement aux doses tolérées par voie systémique. Taux de rémission complète dans les mélanomes malins avec métastases en transit des membres: 70 à 80 %. Dans les sarcomes des tissus mous inextirpables, on parvient à sauver le membre atteint de l'amputation dans plus de 80 % des cas. Cette dernière indication a reçu l'enregistrement par la Communauté Européenne (13 avril 1999) et représente la première thérapeutique anti-angiogénique active chez l'homme. En Suisse, les deux indications, c-à-d pour les sarcomes et les mélanomes ont été reconnues par l'OFAS. Le CePO est le centre de référence pour ce traitement.

Nous avons démontré que ce procédé thérapeutique doit son efficacité à un double ciblage: le TNF produit l'apoptose des cellules angiogéniques dans la tumeur, tandis que le melphalan produit l'apoptose des cellules tumorales.

Figure A (ILP)

Administration de fotémustine en intra-artériel hépatique pour les mélanomes oculaires métastatiques.

Les métastases intra-hépatiques de mélanome oculaire peuvent être uniquement concentrées dans le foie pendant de longues années. L'administration intra-artérielle hépatique de fotémustine, une nouvelle nitrosourée, a permis d'obtenir une réponse objective dans 35,5 % des 62 patients évaluable dans une étude multicentrique conduite par le CePO. La survie médiane depuis le diagnostic a été de 14,8 mois, ce qui suggère

une survie prolongée par rapport à une durée de moins de 6 mois, telle que rapportée dans la littérature.

Une étude EORTC randomisée comparant l'administration intra-veineuse à l'administration intra-artérielle de fotémustine est planifiée par l'EORTC, groupe mélanome.

6 Recherche translationnelle et expérimentale

6.1 Anti-angiogénèse

Thérapies anti-angiogéniques visant la destruction sélective des vaisseaux tumoraux.

Les traitements anticancéreux visant les cellules cancéreuses sont de plus en plus agressifs, mais les progrès sont décevants par rapport à leur toxicité. La stratégie thérapeutique qui fait l'objet de nos recherches est innovatrice en ce sens qu'elle ne vise pas les cellules tumorales elles-mêmes mais les vaisseaux sanguins qui nourrissent les tumeurs. La croissance des tumeurs, y compris la formation de métastases, dépend essentiellement de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui apportent les éléments nécessaires à leur survie et évacuent leurs déchets. Le développement de nouveaux vaisseaux à l'intérieur de tumeurs est un phénomène appelé angiogénèse et la destruction de cette vascularisation tumorale entraîne la mort de la tumeur. Les vaisseaux sanguins sont constitués principalement de cellules endothéliales qui, pour croître et se développer, doivent adhérer à un support (la matrice extracellulaire). Leur adhésion à cette matrice se fait au moyen de molécules d'ancrage, les intégrines. Parmi ces dernières, l'intégrine $\alpha V\beta 3$ n'est exprimée que par les cellules endothéliales angiogéniques et est essentielle à leur survie ainsi qu'à leur croissance. Notre programme comprend vise à détruire sélectivement les cellules endothéliales à l'intérieur des tumeurs par :

1. Le Tumor Necrosis Factor (TNF) utilisé en combinaison avec de la chimiothérapie telle que nous l'avons mis au point en clinique (voir plus haut).
2. Par la combinaison de TNF et de petits peptides agissant en synergie (en expérimentation préclinique).
3. La combinaison de TNF avec d'autres produits non chimiothérapeutiques capables également de synergiser avec le TNF (en expérimentation préclinique).
4. Par thérapie génique en introduisant des gènes inactivant la fonction de l'intégrine $\alpha V\beta 3$ et donc l'adhésion à la matrice extracellulaire (en expérimentation).

Des outils nouveaux ont du être mis au point pour évaluer l'angiogénèse tumorale et un groupe d'experts a été mis sur pied à Lausanne (contact : Prof : assistant C. Rüegg, Laboratoire du CePO, ISREC, Ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges – Tel : +41-21-692.58.53), de manière à tirer le maximum de profit de nouveaux développements dans le domaine de l'imagerie quantitative de la vascularisation, notamment l'ultrason-doppler avec microbulles en collaboration avec l'EPFL. Le laboratoire du CePO à l'ISREC est responsable du programme NCCR concernant l'angiogénèse.

Figures B (image l'interface tumeur-hôte)

Figure C (angiogénèse tumorale et angiangiogénèse)

6.2 Immunologie et immunothérapie du cancer

La découverte des mécanismes de présentation des peptides dérivés des protéines intracellulaires par les HLA de classe I, de leur reconnaissance par les récepteurs (TCR) des lymphocytes-T cytotoxiques CD8+, a ouvert une nouvelle voie à l'immunothérapie du mélanome malin. La mise en commun du savoir faire de l'Institut Ludwig, division d'onco-immunologie et du CePO a permis de contribuer à la compréhension des mécanismes impliqués dans la réponse immunologique au mélanome. De plus cette collaboration a permis de mettre sur pied des protocoles d'étude de phase I portant sur l'administration de peptides présentés par les HLA de classe I, A2, seuls ou associés à des adjuvants. Les études faites à l'Institut Ludwig ont permis de découvrir des analogues des peptides Melan-A plus immunogéniques. L'accès à la méthode nouvelle de sélection des CTLs spécifiques par les tétramères représente un progrès très important qui devrait permettre d'aboutir très prochainement à réaliser à Lausanne des protocoles d'immunothérapie adoptive spécifique, dans le cadre du NCCR (association du CePO à l'ISREC et l'Institut Ludwig).

Figure D (reconnaissance peptide présenté ...)

Figure E (Immunologie du mélanome)

Figure F (vers une immunothérapie spécifique du mélanome)

7. Collaborations et sociétés

- Groupe suisse d'étude sur le cancer (SIAK et SAKK). Groupe Sarcome (Présidence, S Leyvraz), Groupe Tumeurs Cérébrales (Coprésidence, R Stupp), Groupe Lymphomes (vice-présidence N Ketterer).
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Les médecins du CePO sont membres des groupes suivants: EORTC Melanoma Group (Présidence, D Liénard), Early Clinical Studies Group (ECSG), Brain Tumour Group (vice-présidence: R Stupp), Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, Biological Therapeutics Development Group (BTDG).
- International Society for Regional Cancer Therapy (ISRCT), President Prof. Ferdy J. Lejeune
- GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte), France, N Ketterer membre du Conseil Scientifique et du Conseil d'Administration.
- IFM (Intergroupe Francophone du Myélome), Prof S Leyvraz, membre du Conseil d'Administration.
- International Breast Cancer Study Group (IBCSG)
- COSS
- Programme mélanome, Organisation mondiale de la santé (OMS)
- Groupe allemand de la maladie de Hodgkin
- USCF, San Francisco, USA
- Institut de recherche en pharmacologie Mario Negri (Dr M D'Incalci), Milan, Italie
- Frederic Mischer Institute, Bâle
- Institut Jules Bordet, Bruxelles, Belgique
- Groupe mélanome lémanique, Vaud et Genève
- Institut Gustave Roussy, Villejuif, Paris, France: Services de chirurgie (Dr S Bonvalot) et de médecine (Dr A Le Cesne)
- INSERM Unit U487, Villejuif, France (Dr S Chouaib)
- Institut Haartman, Université d'Helsinki (Prof K Alitalo)
- Angiogenesis Study Group de l'Institut Ludwig de Recherche sur le Cancer
- Laboratoire de chirurgie expérimentale, Université de Rotterdam (Prof A Eggermont)
- Union Internationale Contre le Cancer (UICC), Genève, Présidence du Fellowship programme (C Ruëgg).
- Southern Europe New Drug Organisation (SENDO), Milan, Italie.
- Debiopharm, R&D, Lausanne.

8. Fonds extérieurs

8.1 Projets FNRS

- Tenascin and the novel matrix molecule pT49 : role in T-lymphocyte function and relevance for tumor infiltrating lymphocytes.

- The role of the extracellular matrix proteins and cell adhesion in human cancer progression. A: Tenascin-C and flip 70 as immunomodulatory molecules in the tumor environment. B : Integrin-dependent modulation of TNF-induced apoptosis of endothelial cells.
- Transcriptional targeting of replicating adenoviruses for cancer gene therapy.
- Design, study and biomedical applications of coiled oligomers (programme SCOPE)
- Disruption of the tumor vasculature by inhibiting vascular integrin α V β 3 using a genetic approach. Somatic gene therapy program (NRP37)

8.2 Programmes européens

- Le CPO participe à de très nombreux programmes de recherche clinique de l'EORTC (liste sur demande).
- Fondation MEDIC: programme "mélanome 2000" avec la collaboration du service de Dermatologie de l'Université de Genève (Prof JH Saurat) et le Laboratoire d'Oncologie et de Chirurgie Expérimentale de l'Université Libre de Bruxelles (Prof G Ghanem).

8.3 Autres fonds extérieurs

- Ligue Suisse contre le Cancer: Role of tumor endothelial cells integrins in mediating the antitumor activity of TNF-alpha observed after administration of high dose TNF-alpha, Melphalan and Interferon-gamma in Isolated Limb Perfusion.
- Recherche Suisse contre le Cancer: Inhibition of T-lymphocyte activation by the extracellular matrix protein tenascin-C: an in-vivo study using tenascin-C null mutant mice.
- Recherche Suisse contre le Cancer: Ex-vivo expansion of peripheral blood progenitor cells and its clinical implications.
- Ligue Suisse contre le Cancer: Analysis of the molecular events associated with the inhibition of integrin α -v- β -3 function on endothelial cells induced by high doses of TNF and IFN-gamma.
- Fondation Leenaards: "Monitoring antigen-specific cytolytic T cell responses in melanoma patients".
- Fondation Leenaards: "Identification of genes involved in the inactivation of vascular integrin α V β 3".
- Ligue Vaudoise contre le Cancer : caractérisation et expansion des cellules souches hématopoïétiques périhériques.

9. Publications du CEPO en 2001

Le tableau montre l'évolution des publications du CePO depuis 1992. Les programmes de recherche expérimentale ont été activés au CePO lui-même et en collaboration avec l'Institut Ludwig (division d'immuno-oncologie) dès 1992.

CePO Publications

	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	TOTAL
Own clinical research	2	7	4	3	2	3	10	4	2	2	57
Reviews (clinical)	3	4	4	8	3	5	11	4	5	3	84
Own experimental research	0	0	0	4	1	5	6	2	3	1	22
Collaboration with LICR	0	2	0	1	3	3	4	6	5	9	33
Collaboration in CH	0	3	1	4	3	3	3	6	8	0	58
International collaboration	11	11	6	6	6	6	14	10	3	3	103
TOTAL	16	27	15	26	18	25	48	32	26	18	357

9.1 Articles publiés en 2001 (par ordre alphabétique)

1. Anchisi S, M. Suleiman, L. Perey, M. Stalder, R. Obrist. Cancer du sein. Epidémiologie, prévention, chirurgie et radiothérapie des stades précoces, suivi. Forum Med Suisse No 42, 17 Octobre 2001
2. Anchisi S., M. Stalder, R. Obrist , M. Suleiman, L. Perey. Cancer du sein. Les traitements systémiques adjuvants et au stade métastatique. Forum Med Suisse No 44, 31 Octobre 2001.
3. Ayyoub, M., Migliaccio, M., Guillaume, P., Lienard, D., Cerottini, J. C., Romero, P., Levy, F., Speiser, D. E., and Valmori, D. Lack of tumor recognition by hTERT peptide 540-548-specific CD8(+) T cells from melanoma patients reveals inefficient antigen processing. Eur J Immunol, 31: 2642-2651., 2001.
4. Borner MM, Dietrich, D, Stupp R, Morant R, Honegger H, Wernli M, Herrmann R, Poestalozzi BC, Saletti P, Hanselmann S, Müller S, Brauchli P, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch, A, Roth AD: Phase II study of capecitabine and oxaliplatin in first- and second-line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 20:1759-1766, 2002
5. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, Dietrich P-Y, Dirix LY, Macdonald D, Heimans JJ, Zonnenberg BA, Bravo-Marques JM, Henriksson R, Stupp R, Yue N, Bruner J, Dugan M, Rao S, Zaknoen S: Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Ann Oncol 12:259-266, 2001

6. Dearden, C. E., Matutes, E., Cazin, B., Tjonnfjord, G. E., Parreira, A., Nomdedeu, B., Leoni, P., Clark, F. J., Radia, D., Rassam, S. M., Roques, T., Ketterer, N., Brito-Babapulle, V., Dyer, M. J., and Catovsky, D. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood*, **98**: 1721-1726., 2001.
7. Dietrich, P. Y., Walker, P. R., Quiquerez, A. L., Perrin, G., Dutoit, V., Lienard, D., Guillaume, P., Cerottini, J. C., Romero, P., and Valmori, D. Melanoma patients respond to a cytotoxic T lymphocyte-defined self-peptide with diverse and nonoverlapping T-cell receptor repertoires. *Cancer Res*, **61**: 2047-2054., 2001.
8. Dormond, O., Foletti, A., Paroz, C., and Ruegg, C. NSAIDs inhibit alpha V beta 3 integrin-mediated and Cdc42/Rac-dependent endothelial-cell spreading, migration and angiogenesis. *Nat Med*, **7**: 1041-1047., 2001.
9. Dutoit, V., Rubio-Godoy, V., Dietrich, P. Y., Quiqueres, A. L., Schnuriger, V., Rimoldi D., Lienard, D., Speiser, D., Guillaume, P., Batard, P., Cerottini, J. C., Romero, P., and Valmori, D. Heterogeneous T-cell response to MAGE-A10(254-262): high avidity-specific cytolytic T lymphocytes show superior antitumor activity. *Cancer Res*, **61**: 5850-5856., 2001.
10. Ghanem, G., Loir, B., Morandini, R., Sales, F., Lienard, D., Eggermont, A., and Lejeune, F. On the release and half-life of S100B protein in the peripheral blood of melanoma patients. *Int J Cancer*, **94**: 586-590., 2001.
11. Lejeune, F. J., Kroon, B. B., Di Filippo, F., Hoekstra, H. J., Santinami, M., Lienard, D., and Eggermont, A. M. Isolated limb perfusion: the European experience. *Surg Oncol Clin N Am*, **10**: 821-832, ix., 2001.
10. Perey L, Benhattar J, Peters R, Jaunin P, Leyvraz S. High tumour contamination of leukaphereses in patients with small cell carcinoma of the lung : a comparison of immunochemistry and RT-PCR. *Br J Cancer*. 2001 Nov 30 ; **85** (11) : 1713-21
12. Pichert, G, Hsu Schmitz SF, Hess, U, Cerny T, Cogliatti SB, Betticher D, Stupp R, Schmitter D, Stahel RA, Ghilmini M. Weekly x 4 induction therapy with anti-CD20 antibody rituximab: Effect on circulation t(14;18)⁺ follicular lymphoma cells. *Clinical lymphoma* **1**: 293-297, 2001
13. Pittet, M. J., Speiser, D. E., Valmori, D., Rimoldi, D., Lienard, D., Lejeune, F., Cerottini, J. C., and Romero, P. Ex vivo analysis of tumor antigen specific CD8⁺ T cell responses using MHC/peptide tetramers in cancer patients. *Int Immunopharmacol*, **1**: 1235-1247., 2001.
14. Pittet, M. J., Zippelius, A., Speiser, D. E., Assenmacher, M., Guillaume, P., Valmori, D., Lienard, D., Lejeune, F., Cerottini, J. C., and Romero, P. Ex vivo IFN-gamma secretion by circulating CD8 T lymphocytes: implications of a novel approach for T cell monitoring in infectious and malignant diseases. *J Immunol*, **166**: 7634-7640., 2001.
15. Pittet, M. J., Speiser, D. E., Lienard, D., Valmori, D., Guillaume, P., Dutoit, V., Rimoldi, D., Lejeune, F., Cerottini, J. C., and Romero, P. Expansion and functional maturation

- of human tumor antigen-specific CD8+ T cells after vaccination with antigenic peptide. *Clin Cancer Res*, 7: 796s-803s., 2001.
16. Romero, P., Dutoit, V., Rubio-Godoy, V., Lienard, D., Speiser, D., Guillaume, P., Servis, K., Rimoldi, D., Cerottini, J. C., and Valmori, D. CD8+ T-cell response to NY-ESO-1: relative antigenicity and in vitro immunogenicity of natural and analogue sequences. *Clin Cancer Res*, 7: 766s-772s., 2001.
 17. Rubio-Godoy, V., Dutoit, V., Rimoldi, D., Lienard, D., Lejeune, F., Speiser, D., Guillaume, P., Cerottini, J. C., Romero, P., and Valmori, D. Discrepancy between ELISPOT IFN-gamma secretion and binding of A2/peptide multimers to TCR reveals interclonal dissociation of CTL effector function from TCR-peptide/MHC complexes half-life. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98: 10302-10307., 2001.
 18. Stupp, R., Bodmer, A., Duvoisin, B., Bauer, J., Perey, L., Bakr, M., Ketterer, N., and Leyvraz, S. Is cisplatin required for the treatment of non-small-cell lung cancer? Experience and preliminary results of a phase I/II trial with topotecan and vinorelbine. *Oncology*, 61: 35-41., 2001.
 19. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann-Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, Meuli R, Janzer R, Pizzolato G, Miralbell R, Porchet, F, Regli L, de Tribolet, N, Mirimanoff, RO, Leyvraz S: Promising survival for newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 20:1375-1382, 2002
 20. Stupp, R., Gander, M., Leyvraz, S., and Newlands, E. Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours. *The Lancet Oncology*, 2: 552-560, 2001.
 21. Stupp, R. and Newlands, E. New approaches for temozolomide therapy: use in newly diagnosed glioma. *Semin Oncol*, 28: 19-23., 2001.
 22. ten Hagen, T. L., Eggermont, A. M., and Lejeune, F. J. TNF is here to stay--revisited. *Trends Immunol*, 22: 127-129., 2001.
 23. Valmori, D., Dutoit, V., Rubio-Godoy, V., Chambaz, C., Lienard, D., Guillaume, P., Romero, P., Cerottini, J. C., and Rimoldi, D. Frequent cytolytic T-cell responses to peptide MAGE-A10(254-262) in melanoma. *Cancer Res*, 61: 509-512., 2001.
 24. Vouillamoz-Lorenz S., Bauer J., Lejeune F., Decosterd L.A. Validation of an AAS method for the determination of platinum in biological fluids from patients receiving the oral platinum derivative JM 216. *J.Pharma. and Biom.Analysis* 25: 465-475, 2001
 25. Zouhair A., Ozsahin M., Schneider D., Bauer J., Jichlinski P., Roth A., Douglas P., Miralbell R. Invasive bladder carcinoma: a pilot study of conservartive treatment with accelerated radiotherapy and concomitant Cisplatin. *Int.J.Cancer* 96: 350-355, 2001
 26. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, Dietrich P-Y, Dirix LY, Macdonald D, Heimans JJ, Zonnenberg BA, Bravo-Marques JM, Henriksson R, Stupp R, Yue N, Bruner J,

Dugan M, Rao S, Zaknoen S: Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* 12:259-266, 2001

9.2 Articles sous presse

1. Morant R., Hsu Schmitz SF., Bernhard J., Thürlimann B., Borner M., Wernli M., Egli F., Forrer P., Streit A., Jacky E., Hanselmann S., Bauer J., Herong F., Schmid HP., on the behalf of the swiss group for clinical research (SAKK). Vinorelbine in androgen-independent prostatic carcinoma – a phase II study. *Annals of Oncology*
2. Raymond E, Campone M, Stupp R, Menten J, CholleP, Lesimple T, Fety-Deporte R, Lacombe D, Paoletti X, Fumoleau P: Multicentre phase II and pharmacokinetic study of RFS2000 (9-nitro-camptothecin) administered orally 5 days a week in patients with glioblastoma multiforme. *Eur J Cancer* 2002, in press

9.3 Chapitres de livre

- 1 Stupp R, Vokes EE: Head and neck cancer. In: *Current Cancer Therapeutics*, Editors: Kirkwood, Lichter, and Abeloff. 4th ed. Current Medicine, Philadelphia, 2001.

10. Congrès : résumés des communications acceptées et publiés dans les programmes de congrès

1. Bauer J., Stupp R., Duvoisin B., Bodmer A., Perey L., Leyvraz S. Topotecan and Vinorelbine as first line treatment for advanced non small cell lung cancer (NSCLC): a phase I/II trial Proceedings of the ASCO 2001, San Francisco abstract no 2856
2. Borner MM, Mueller S, Roth A, Honegger H, Morant R, Wernli, M, Stupp R, Herrmann R, Pagani O, Hanselmann S, Castiglione M, Goldhirsch A: Phase II study of capecitabine and oxaliplatin in first line and second line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 137a {abstract #546}, 2001
3. Curigliano, G., Bauer J., Capri G., Parma G., Noberasco C., Jimeno J., Sessa C., Marsoni S., Bartosek A., Giavazzi G., Nicoletti I. and d'Incalci M. Ecteinascidin 743 (ET 743) in ovarian cancer : activity in xenografts and preliminary results of an ongoing study in patients failing platinum-taxanes. Proceedings of the 2001 AACR-NCI- EORTC international conference Miami Florida oct-nov.2001 Abstract :380
4. Delord, JP, Stupp R, Pinel MC, Nguyen L, Vermorken JB: Phase I study of vinflunine given as 10 minute intravenous infusion on a weekly schedule in patients with advanced solid tumours. Interim results in pre-treated patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 111a {abstract # 441}, 2001

5. Ghilmini M, Hsu Schmitz SF, Cogliatti SB, Pichert G, Fey, M, Betticher D, Martinelli G, Peccatori F, Hess, U, Stahel R, Zucca E, Stupp R, Kovacsovics, T, Helg, C, Lohri A, Bargetzi M, Vorobiof D, Cerny T: Maintenance treatment with 2-monthly rituximab after standard weekly x 4 rituximab induction significantly improves event-free survival in patients with follicular lymphoma. 8th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano 12-15. June 2002
6. Godard, S., Nozaki, M., Labuhn, M., Stupp, R., Diserens, A.-C., Hamou, M.-F., Merlo, A., de Tribolet, N., and Hegi, M. E. Gene expression profiling of human glioblastoma, Proc Am Assoc Cancer Res. 42: 649 {abstract # 3491}, 2001
7. Ostermann-Kraljevic S, Stupp R, Buclin, T, Csajka C, Leyvraz S, Décosterd LA: Pénétration du temozolomide dans le liquide céphalo-rachidien. Forum Med Suisse 1: 80S {abstract # 379}, 2001
8. Puozzo C., Vermorken J., Bauer J., Bugat R., Pinel M. A phase + pharmacokinetic study of Vinflunine given on a weekly schedule. Proceedings of the ASCO 2001, San Francisco abstract no 2107
9. Stupp R, Matter M, Volter V, Gillet M, Coucke PA: Preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) and concomitant CPT-11 in locally advanced rectal cancer: A phase I study. Proc ASTRO. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51 (suppl 1): 11 {abstract # 15}, 2001
10. Stupp R, Ostermann-Kraljevic S, Leyvraz S, Csajka C, Buclin, T, Décosterd LA: Cerebrospinal fluid levels of temozolomide as a surrogate marker for brain penetration. Proc Am Soc Clin Oncol 20: 59a {abstract #232}, 2001
11. Volter V, Stupp R, Matter M, Gillet M, Leyvraz S, Coucke P: Preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy and concomitant CPT-11 in rectal carcinoma. A phase I/II study. Proc Am Soc Clin Oncol 20: 126b {abstract # 2254}, 2001
12. Wasserfallen JB, Ostermann-Kraljevic S, Leyvraz S, Villemure JG, Mirimanoff RO, Stupp, R: Coût marginal du traitement du glioblastome multiforme par témozolomide, en administration concomitante et adjuvante à la radiothérapie. Forum Med Suisse 1: 79S {abstract # 376}, 2001

11. Enseignement et relations avec l'extérieur

Abbreviations utilisées :

IS = Orateur invité (Invited Speaker)

C = Chairman de session

S = Orateur

11.1 Cours et conférences

Prof. Ferdy Lejeune

Le Prof. Lejeune et le Prof. associé S. Leyvraz, Maître d'Enseignement et de Recherche (MER) ont donné des cours d'Oncologie aux étudiants de 4^e et 6^e année dans le cadre du cours intégré d'oncologie (coordinateurs : Profs. F. Bosman et F. Lejeune).

23 – 27.06 Flims : 3rd ASCO-FECS-AACR workshop in clinical cancer research, Faculty member.

Prof. associé Serge Leyvraz

Cours aux étudiants du graduat (voir ci-dessus)
Cours de privat-docent.

Dr. Jean Bauer

12.5 et 10.12 : Lausanne : Cours aux étudiants en soins infirmiers de 2^{ème} cycle
2.6 Vullierens : Journées d'information sur le cancer –Ligue Suisse contre le Cancer (IS)
6.9 Lausanne : Nouveautés dans le traitement systémiques du cancer de la vessie (IS)

Dr. Lucien Perey

Chirurgie plastique après cancer du sein : symposium du Service de Chirurgie plastique et reconstructive du CHUV. Organisateur : Dr.W. Raffoul ; Lausanne le 8 juin 2001
Dr L. Perey : Traitement adjuvant du cancer du sein

Colloque mensuel de l'Hôpital de Morges : 30 Octobre 2001. Dr. L. Perey : Médecin-Chef du service d'Oncologie de l'EHC. Suivi des patientes après cancer du sein. Oncologie prédictive et cancer du sein

Cours aux infirmières :

CREP : cours de formation continue organisé par Gisèle Locher. Les cancers du sein : cours du 26.01.2001. Carcinogenèse : cours du 13.12.2001

Ecole d'infirmières de Bois-Cerf :

Carcinogenèse : cours du 16.02.2001

Cancer du sein : du dépistage au traitement; cours du 30.03.2001

Dr. Nicolas Ketterer

- 5/03/2001 : colloque post-gradué DMI : « Maladie de Hodgkin »
- 29/06/2001 : « La radio-immunothérapie dans les lymphomes »

Dr. Roger Stupp

Postgraduate teaching within

the department of medicine, CHUV, Nurses School, Lausanne,

Postgraduate course for hospital pharmacists

Postgraduate course of oncology for pharmacy technicians.

Dr. Razvan Popescu

- 13.03.01 : Cours École Des Soins Infirmiers de Bois-Cerf : «Cancer du poumon», «Cancer du côlon»
- 30.03.01: « Randomised trial of intrahepatic arterial vs. intravenous fotemustione in ocular melanome metastatic to the liver- a trial proposal», Ocular Oncology Group/ EORTC Melanoma Group, Brussels
- 04.04.01 :Colloque de formation post-graduée de la policlinique universitaire de médecine interne (Lausanne) «Cancer renal».
- 25.04.01 : Colloque de la division de gastro-entérologie du CHUV
- «Chimiothérapie Adjuvante du Côlon»
- 11.06.01 : rencontre pathologie chirurgicale (CHUV) «Tumeurs Stromales- Thérapie Médicamenteuse»
- 05.09.01 :Colloque de formation post-graduée de la policlinique universitaire de médecine interne (Lausanne) «Cancer de l'oesophage».
- 21.10.01 : Panelist and Invited Speaker, Satellite Symposium «Future Paradigms For The Treatment Of Cancer And Pre-Cancerous Conditions» ECCO 11 Lisbon.

- 26.10.01 : «Update of results of intra-hepatic artery infusion of Fotemustine in ocular melanoma and EORTC trial proposal» EORTC Melanoma Group Meeting, Porto.
- 26.11.01 : Colloque post-gradué du DMI (CHUV) «Adénocarcinome du côlon»
- Colloque de formation post-graduée de la policlinique universitaire de médecine interne (Lausanne) «Cancer rénal».

11.2 Participation à des congrès

Prof. Ferdy Lejeune

28.02 – 04.03	Venise : 5th International Conference on Melanoma – C et IS
12.5	Venise : WHO Melanoma Programme, review meeting.
30 – 31.03	Bruxelles : EORTC Melanoma Group meeting.
05 – 07.04	Aarhus (Norvège) : 25 th Anniversary EORTC Sarcoma Group – IS
04 – 05.05	Bruxelles : European Society of Surgical Oncology (ESSO). Strategy meeting, membre du steering committee.
12.5	Bruxelles : «Le role de la perfusion isolée de membre avec TNF dans le traitement des sarcomes. » Institut Jules Bordet, IS
12.6	Lucerne : Société Suisse de Chirurgie, IS
12.7	Paris : Biothérapie du cancer, IS
21 – 22.06	Barcelone : TNF alpha-1a Second expert meeting, IS
23 – 27.06	Flims : 3 rd ASCO-FECS-AACR workshop in clinical cancer research, Faculty member.
19 – 21.07	Zürich : 8t World Skin Cancer Conference, IS
12.5	London : Melanoma Research Journal, editorial board.
23 – 26.08	Sao-Paulo (Brésil) : Melanoma conference, IS
12.5	Bruxelles : International Surgery Week, IS
12.6	Chongqing (Chine) : Cancer Congress, IS. Remise du prix DebioChine, membre du jury.
12.7	Paris : INSERM : membre du comité scientifique d'évaluation de l'unité 407.
12.8	Bruxelles : Université Libre de Bruxelles : membre étranger du jury de thèse PhD de Monsieur Renato Morandini.

12.9	Konstanz : Université de Konstanz : conférence sur le TNF.
21 – 25.10	Lisbonne : European Clinical Cancer Conference (ECCO), IS
12.5	Porto : EORTC melanoma group meeting, IS
12.6	Lucerne : groupe mélanome de la SAKK.
12.7	Liège : université de Liège : conférence sur le TNF.

Prof. associé Serge Leyvraz

Dr. Danielle Liénard

Dr. Jean Bauer

6.6.01	ECSG meeting (Bruxelles)
12.5.1.1	1st EORTC Translational Research Meeting (Bruxelles)
20.10.01	ECSG meeting (Lisbon)
21-25.10.01	ECCO 11 (Lisbon)

Dr. Lucien Perrey

St- Gall (Switzerland) 22-24 Février 2001 *Adjuvant treatment of Breast Cancer: meeting*

IBCSG : Meeting of the Scientific Committee St- Gall (Switzerland) : 25 Février 2001.

Discussion d'un protocole avec Ibandronate en situation adjuvante

CROC : Réunion annuelle ; Neuchâtel : 22 mars 2001

ECCO : Lisbonne, 21-23 Octobre 2001

IBCSG : Meeting of the Scientific Committee
Lisbonne, 20 Octobre 2001 :

Dr. Roger Stupp

- American Society of Clinical Oncology, San Francisco, 12.-15 May 2001

SAKK: Lymphoma Study Group
Gastrointestinal Tumor Study Group
Lung Cancer Group

EORTC: Brain Tumor Group (Executive Board)
Head and Neck Tumor Group

Early Clinical Study Group
Radiation Therapy Group (Consultant for Chemotherapy)

Invited Speaker:

Temozolomide and radiotherapy in malignant glioma. Temodal Launch meeting, Warsaw, Poland, 16. March, 2001

Topotecan and Vinorelbine, a non-platinum containing regimen for NSCLC. Topotecan Investigators Meeting, Lisbon, 15./16. June, 2001

Stellenwert der Radiochemotherapie in der Behandlung maligner primärer Hirntumoren [Role of radiochemotherapy in the treatment of primary brain tumors]. 2. Interaktiver Münchner Hirntumor-Workshop, Munich, 24. June, 2001

Progress in the treatment of glioblastoma multiforme. Neuro-oncology meetings South Africa, 27.-30. August, 2001

Non-platinum chemotherapy for NSCLC. Annual Greek Oncology Congress, Crete, 17. November 2001

Chemotherapie von Hirnmetastasen [Chemotherapy for brain metastases]. Hirntumorworkshop, Salzburg, 23. November 2001

Radiochimiothérapie pour le traitement des gliomes malins. ANOCEF, Association de neuro-oncologie d'expression française. Lille, 8. December 2001

Dr. N. Ketterer

- 25-28/03/2001 : 27th EBMT meeting (Maastricht)
- 06/04/2001: réunion des investigateurs protocole Zevalin (Paris)
- 18-19/05/2001 : 7^e Assemblée générale annuelle de l'IFM (Lausanne)
- 09-10/06/2001 European Mantle Cell Lymphoma Working Party,
Eibsee, Germany
- 22-25/09/2001 5th International Congress on Hodgkin's Lymphoma
Cologne, Germany
- 6-7/10/2001 Symposium "Mabthera, Present & Future", Montreux
- 11-13/10/2001 9^e Journées du GELA, Gand, Belgique
- 15/11/2001 Réunion groupe de travail de rédaction des
« SOR Lymphomes non hodgkiniens », Paris
- 16/11/2001 Assemblée générale IFM, Paris

- 6-11/12/2001 43rd meeting of the American Society of Haematology, Orlando, Florida
- **13/10/2001** : Gland : Election du Conseil d'administration du GELA désignation comme membre du conseil scientifique du GELA.

Dr. R. Popescu

- SAKK Gastro-Intestinal Tumor Study Group
- EORTC Melanoma Group, Head and Neck Cancer Group
- Seventh St-Gallen International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. 21-24.02.01
- AACR 92nd Annual Meeting, New Orleans 24-28.03.01
- ECCO 11 Lisbonne 21-25.10.01

11.3 Edition

Melanoma Research : An international Journal for Rapid Communication of Basic and Clinical Research in Melanoma. Editeurs : F.J. Lejeune, Lausanne, Suisse - G. Prota, Napoli, Italie P.A. Riley, London, U.K. Publisher : Lippincott, Williams & Wilkins, London. Publication du volume 11 avec 6 numéros. L'impact factor a continuellement monté et a atteint 1.862 en 2001.

.

12. Colloques et conférences

12.1 Colloques organisés par le CEPO

12.1.1 Colloque du CEPO et des services de Radio-Oncologie, Radiodiagnostic, Anatomopathologie, Médecine et Chirurgie.

Conférenciers

- 12.01.01 **Dr. Ursula Kapp**, University Medical Center, Freiburg, Allemagne
"Stem cell biology and the application of the NOD/SCID-mouse model."
- 19.01.01 **Dr. Alessia Pica**, Radio-Oncologie CHUV – Dr. Christian Felley, Gastro-entérologie CHUV
"Traitement palliatif endoscopique de l'oesophage."
- 26.01.01 **Dr. F. Luthi**, CePO/DMI
« Le programme Hospitalisation A Domicile : implications économiques. »
Dr. Ralph Crott, EORTC, Bruxelles, Belgique
« PRincipes et méthodes d'évaluation clinico-économique du cancer. »
- 02.02.01 **Dr. Wendy Jeanneret**, Radio-Oncologie, CHUV
« Rôle de la radiothérapie après mastectomie pour les cancers du sein. »
- 09.02.01 **Dr. Richard Iggo**, ISREC, Epalinges
"New viruses which target colon tumours."
- 16.02.01 **Dr. Pankaj Chaturvedi**, Jawaharlal Nehru Cancer Hospital, Bhopal, India
"Treatment of common cancers in India today."
- 30.03.01 **Dr. Snezana Andrejevic Blant**, Radio-Oncologie CHUV
"Métastases ganglionnaires cervicales d'origine indéterminée : prise en charge."
- 27.04.01 **Dr. Nathalie Lassau**, Radiologie interventionnelle, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France
« Etude de la vascularisation tumorale par échographie-doppler. »
- 04.05.01 **Prof. R.-O. Mirimanoff**, Radio-Oncologie, CHUV
« Radiosensibilisateurs : revue de leur utilisation en clinique. »
- 19.10.01 **Prof. Stephan Bodis**, Radiotherapy, Universitätsspital Zürich
"Rational screening for novel RT-sensitizers : promises and pitfalls."
- 30.11.01 **Prof. De Gramont**, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France
« Stratégies thérapeutiques dans le traitement du cancer colorectal avancé. »

- 07.12.01 **Dr. Christian Puozzo**, Institut de Recherches Pierre Fabre, Pharmacocinétique clinique, Castres, France
« Apport de la modélisation pharmacocinétique dans la recherche d'une dose maximale tolérée : application à la Vinflunine. »
- 14.12.01 **Dr. Verena Völter**, CePO
« Radiothérapie hyperfractionnée accélérée (HART) et CPT-11 pré-opératoire dans l'adénocarcinome du rectum avancé. »
- 21.12.01 **Dr. Razvan Popescu**, CePO
« Colorectal cancer chemoprevention with NSAIDs and COX-2 inhibitors. »

12.2 Colloques multidisciplinaires d'Oncologie

Colloque Onco-chirurgie thoracique
Colloque Onco-psy
Colloque Radiologie
Colloque Onco-urologie
Séminaire post-gradué
Colloque Onco-Chirurgie
Colloque Onco-Gynécologie
Colloque Onco-Hématologie
Colloque Onco-ORL
Colloque Onco-Neurochirurgie
Colloque Médecine Interne
Colloque des cas à problèmes oncologiques

12.3 Séminaires à Epalinges

12.3.1 Séminaires BIL (Institut de Biochimie, ISREC et Institut Ludwig)

12.3.2 Séminaires LICR (Ludwig Institute for Cancer Research)

12.4 Colloques Vaud-Genève d'Onco-Hématologie

Ces colloques sont organisés conjointement avec le service d'Oncologie de l'Hôpital cantonal Universitaire de Genève, alternativement à Lausanne et à Genève.

12.5 Colloque Romand d'Oncologie Clinique (CROC)

Le 3^{ème} CROC s'est tenu le jeudi 22 mars 2001 à Neuchâtel. Le thème principal portait sur les cancer colo-rectaux avec la participation notamment du Prof. P. Rougier de l'hôpital Ambroise Paré de Paris. Une centaine d'oncologues médicaux, de radiothérapeutes et de chirurgiens ont participé à cette après midi.

13. Rapport annuel du secteur logistique

Rapport annuel 2001 du secteur logistique du CePO

Réflexion sur l'année écoulée

L'année 2001 a été marquée par une série d'événements positifs. En premier lieu nous citerons l'ouverture du Centre coordonné d'oncologie. Il constitue un lieu d'échange et un élargissement des activités pour d'autres partenaires. La modification de notre environnement de travail, de nouvelles activités administratives ont permis de mettre en évidence des lacunes au niveau de l'organisation, ainsi que du management des ressources. Le renforcement de la gestion des ressources humaines était nécessaire. Nous avons, en conséquence, renforcé l'encadrement de l'équipe en engageant M. Stéphane Coendoz dont le rôle consiste gérer et à coordonner les équipes administratives. Il s'agit de relever que dans un esprit identique, Mme Casas qui oeuvrait comme responsable de facturation pour le CePO à la Policlinique Médicale Universitaire a également été intégrée au sein de l'équipe de desk en permettant ainsi de réaliser un vieil objectif : rapprocher la saisie des prestations du lieu où elles sont réalisées.

L'équipe des réceptionnistes, après un démarrage difficile dans un environnement nouveau, doit encore trouver la sérénité nécessaire à un accueil de qualité. Nos patients sont en effet sensible à un sourire, à un regard, à la courtoisie, bref à la chaleur humaine. Que l'équipe soit ici remerciée pour son travail et encouragée pour l'avenir ! Leur rôle est essentiel pour une bonne prise en charge de nos patients.

La mise en œuvre pour 2002 de nouvelles procédures de facturation ainsi que la volonté de standardiser la saisie de prestations ont amené à une analyse détaillée des prestations effectuées par les équipes infirmières. La collaboration avec notre infirmière chef est à ce titre à nouveau remarquable. Sensible aux aspects économiques, elle est une aide précieuse dans le domaine de la facturation. Il en découle déjà aujourd'hui une amélioration quantitative et qualitative des prestations facturées. Nous ne citerons ici que la préparation des cytostatiques ainsi que le matériel utilisé. L'introduction du nouveau tarif médical pour les prestations ambulatoires nécessitera encore certaines réflexions avant la mise en œuvre de TarMed en 2003.

Les travaux pour la mise en œuvre progressive de la comptabilité analytique en collaboration avec les Hospices Cantonaux se poursuivent. Le modèle de comptabilité analytique H+ est à la base de celui utilisé. La modélisation que nous avons proposée (sur la base de notre structure du plan comptable) compte tenu de la spécificité ambulatoire du CePO a été en grande partie retenue. Pour réaliser le modèle nous avons réactualisé notre inventaire de biens et matériels et affecté les surfaces utilisées aux activités principales de soins, d'enseignement et de recherche. A cela s'ajoute une modification extra comptable de certaines écritures, tels nettoyage, loyers et service informatique, pour entrer dans un système permettant une répartition des coûts tenant compte d'unités de supports aux soins (infrastructure, accueil). Les résultats n'étant pas encore en notre possession pour 2000, nous les commenterons en 2002.

Pour conclure, l'année 2001, doit être qualifiée d'enrichissante et marque le rapprochement nécessaire des équipes administratives auparavant disséminées, dans un but d'amélioration notoire de la prestation logistique en général.

Organisation interne

Avec l'arrivée de M. Coendoz, la répartition des tâches entre Mme Fucina, S. Leyvraz a été quelque peu modifiée. Les responsabilités sont les suivantes :

Mme Fucina : responsable de l'ensemble des soins infirmiers

M. Leyvraz : responsable du corps médical attaché aux soins

M. Coendoz : responsable de l'équipe administrative

Cette répartition doit permettre d'améliorer le management du CePO au niveau administratif et de clarifier les tâches de chacun.

Collaboration avec le CHUV les Hospices Cantonaux

La collaboration avec le service de gestion administrative des patients de M. Fiaux a été intense. La mise en œuvre d'une facturation identique, l'élaboration de nouvelles fiches de prestations, l'utilisation du système de facturation central du CHUV ont nécessité de nombreuses adaptations pour tenir compte de nos spécificités. Nous avons toujours bénéficié d'une écoute attentive et relations sont toujours empreintes de cordialité.

Nous tenons également à relever la collaboration fructueuse que le CePO a eue avec l'office des finances dans le cadre de la préparation du budget et des travaux pour la mise en œuvre de la comptabilité analytique. L'étroite collaboration mise en place a permis d'améliorer la connaissance et la perception de notre institution. L'ensemble des relations s'est amélioré.

Informatique

Quelques ajustements ont été effectués à la suite de la mise en exploitation du CCO. Le parc a été mis à neuf en grande partie. Par la suite, le renouvellement devra être organisé avec les Hospices cantonaux tous les quatre ans. Une somme de fr. 40'000.-- doit être prévue pour les années à venir.

Agenda électronique

Dans le but de réguler le flux des patients dans le nouveau centre coordonné d'oncologie pour les 16 box de consultations, la salle de traitement (7 places) l'hôpital de jour (4 lits), la société LOGEM SA à Yverdon a développé un agenda électronique mis en réseau pour l'ensemble des intervenants du CCO. Ce projet a été piloté par notre ICS Mme Fucina et l'Office Informatique des Hospices Cantonaux. La force de logiciel réside aussi dans le fait qu'il intègre une base de données permettant d'analyser le profil des patients (âge, pathologie, etc.) et d'élaborer des statistiques non seulement épidémiologiques mais également sur notre activité en terme de traitements, de consultations générales et de consultations par spécialités médicales.

Cet outil est remarquable et satisfait l'ensemble des utilisateurs.

Liens financiers avec le CHUV

Le financement du CHUV est stabilisé à hauteur de fr. 800'000.-- par an. Il couvre une partie des activités déployées par nos collaborateurs au CHUV.

Personnel

Le personnel s'établit comme suit à fin décembre 2001 :

Médecins cadres	:	8.2
Médecins assistants	:	8.5
Personnel infirmier	:	12.4
Personnel médico-technique	:	12.4
Personnel administratif	:	9.3
Stagiaires	:	0

Le tableaux ci-dessous montre l'évolution des entrées et sorties en 2001

	Entrées	Départs
Personnel médical	10	9
Personnel infirmier	4	1
Personnel administratif	6	3
Personnel médico-technique	5	4

Statistiques

	1999	2000	2001
Nombre de salaires annuels	581	611	679
Nombre de variables saisies	379	430	448

Comptabilité

La comptabilité a été tenue par la PMU jusqu'au 31 juillet 2001. Nous profitons de remercier la PMU pour les services rendus tout au long de ces dernières années. Dès le mois d'août, le CePO a engagé Mme Chantal Vonlanthen, comptable brevetée qui assure l'ensemble des activités comptables. La volonté de rapprocher l'administration des activités cliniques, l'élargissement des prestations offertes dans le cadre du CCO, un nombre important de fonds à gérer de même que les mutations tarifaires importantes qui prendront effet en 2002 sont à l'origine de cette modification de procédure.

Statistiques

Quelques chiffres pour illustrer le travail administratif effectué:

	1999	2000	2001
Factures débiteurs	5772	7271	10272*
Factures fournisseurs	1602	1806	2024
Opérations comptables	635	682	945
Dossiers contentieux traités			

* dont 8598 factures débiteurs par le nouveau système CHUV.

Comptes 2001**Trésorerie (fr. 1'324'547.69)**

Il est intéressant de rappeler que les placements effectués principalement sous forme d'avance à terme fixe et de cash management on permis d'engranger fr. 41'296.--. Le compte cash a rapporté fr. 12'974.10 représentant un placement moyen sur 9 mois

de fr. 800'000.-- à 1,6 % . Les avances à terme ont rapporté fr. 28'322.--. A noter que les taux ont chuté après l'incident du 11 septembre.

Un compte bancaire a été ouvert pour gérer le nouveau fonds multi-centrique du cancer du sein.

Débiteurs (fr. 1'821'211.65)

La facturation ambulatoire des mois de novembre et décembre s'élève à fr. 441'092.44 et celle des HDJ à fr. 774'290.15.

Toute la facturation transite depuis 2001 par le système informatique du CHUV. Les factures sont adressées aux patients 5 semaines après que les prestations aient été effectuées. A ce délai, il s'agit d'ajouter le délai d'intégration des écritures comptables qui avoisine 4 semaines. Cette procédure explique le montant important enregistré en décembre.

Les versements de la centrale sont effectués environ 60 jours après réception des factures. Ceci explique le montant élevé du poste débiteur HDJ.

L'échéancier ambulatoire de fin décembre nous indique que le montant se découpe de la manière suivante :

■ 45 jours	fr.	721'503.50
■ 75 jours	fr.	176'567.00
■ 105 jours	fr.	146'581.70
■ au delà .	<u>fr.</u>	<u>1'856.75</u>
■ Total	fr.	1046'508.95

Le recouvrement des factures s'effectue rapidement. La provision pour pertes sur débiteurs de fr. 145'000.-- couvre les créances de plus de 76 jours à 68 % et de 46 jours à 75 jours à 25 %.

Actifs transitoires (Fr. 65'157.86)

Les actifs transitoires sont constitués pour l'essentiel des montants suivants :

■ Divers produits à recevoir	fr.	42'465.75
■ divers abonnement journaux	fr.	5'915.80
■ divers cotisations	fr.	2'331.01
■ Prime RC 2002	<u>fr.</u>	<u>14'445.30</u>
■ total	fr.	65'157.86

Avance à terme fixe (fr. 1'100'000.--)

A fin décembre le placement à terme fixe était inférieur de fr. 200'000.-- par rapport à fin 2001. Le compte cash est à l'origine de cette diminution car plus facile à utiliser pour les besoins courant de trésorerie.

Titres (fr. 540'721.48)

Les titres enregistrent une moins value de fr. 11'778.07 par rapport à fin 2001. Les placements sont constitués des titres suivants :

- Euro 77'531.-- soit	Sfr	114'614.08
- CHF	Sfr	83'310.00
- CHF	Sfr	83'580.00
- CHF	Sfr	138'382.40
- CHF	Sfr	120'835.00

Les placements actuels sont conformes à la législation en vigueur. Les pourcentages en monnaies sont les suivants :

- Euro 21.2 %
- CHF 78.8 %

Caisse de pension

Un contrôle approfondi a été effectué pour valider les soldes. Tous les comptes sont à jour et correspondent au décompte des différentes caisses.

Passifs transitoires (fr. 61'895.45)

Les passifs transitoires sont constitués pour l'essentiel des postes suivants :

■ provision pour factures diverses à recevoir	fr.	36'895.45
■ provision	fr.	<u>25'000.--</u>
■ total	fr.	61'895.45

Gestion des fonds**Dons (fr.153'814.35)**

Le montant des dons perçus en 2001 s'élève à fr. 7'455.--. Nous remercions tous nos donateurs.

Fonds d'investissement (fr.198'969.35)

Le compte a été mis à contribution pour fr. 162'030.65 afin d'amortir totalement les investissements consentis pour l'aménagement du laboratoire sis à l'Hôpital Orthopédique et les achats informatiques nécessaires pour la mise en exploitation du centre coordonné d'oncologie. Cette opération a été menée en accord avec notre organe de révision.

Le CePO sera soumis au système du crédit d'inventaire dès 2002. Une allocation de ressources quadriennale permettra outre les ressources du CePO de faire face aux investissements à réaliser. Les Hospices cantonaux adresseront une facture, comprenant amortissements et intérêts, qui sera intégrée aux comptes du CePO.

Résultat de l'exercice 2001

- Le résultat net de l'exercice 2001 présente un excédent de recettes de **fr. 5'757.52**. Il se décompose comme suit :

- résultat d'exploitation	fr. 30'543.47
- résultat hors exploitation	- <u>fr. 24'785.35</u>
- excédent de recettes	<u>fr. 5'758.12</u>

Nous vous proposons d'affecter le résultat comme suit :

- amortissement du solde de la perte reportée de	fr. 2'745.96
- alimentation de fonds de service de	fr. 3'011.56

Recettes hors exploitation (fr. 43'307.47)

Les recettes hors exploitation sont constituées pour l'essentiel des montants suivants :

■ Produits des titres	fr. 14'171.25
■ Produits extraordinaires (année précédente) *	fr. 23'327.82
■ Produits exceptionnels	<u>fr. 5'808.40</u>
	fr. 43'307.47

* dont le remboursement de la part de la prime de solidarité par l'Etat de fr. 17'603.90

Autres charges hors exploitation (fr. 68'092.82)

Les dépenses hors exploitation sont constitués pour l'essentiel des montants suivants :

■ Charges des titres	fr.	11'778.07
■ Charges extraordinaires (année précédente) *	fr.	56'206.10
■ Charges exceptionnels	fr.	<u>108.65</u>
	fr.	68'092.82

* dont des charges d'honoraires concernant 2000 pour fr. 36'727.65

Compte d'exploitation

Le tableau ci dessous présente l'évolution des charges et revenus sur trois ans. L'évolution des salaires est à mettre en regard de l'évolution du personnel.

S'agissant des autres charges on remarque que l'évolution est principalement liée à l'évolution du volume d'activité et des procédures de soins, en particulier l'utilisation d'agents thérapeutiques plus coûteux. L'évolution de l'infrastructure, de nouvelles obligations telle le codage des diagnostics, augmentation du personnel sont également à l'origine de l'augmentation des dépenses (téléphones, frais d'entretien des locaux, frais de codage notamment).

Le lien entre thérapies administrées et revenus est importante. Ils sont particulièrement sensibles au passage entre ambulatoire et hospitalisation d'un jour. Les revenus ont suivi l'évolution des charges. Ils sont également en nette augmentation.

Comparatifs des charges et revenus 1999/2000/2001 (en millier)

	1999	2000	2001	Ecart 2001/2000
Salaires	4'580	4'778	5'220	442
Autres charges	2'286	2'311	3'083	772
Revenus	6'865	7'090	8'347	1'257
Résultat d'exploitation	1	2	44	44
Charges hors exploitation			68	68
Produits hors exploitation			43	43
Pertes et profits	1	2	10	8

Recettes d'exploitation

Les recettes d'exploitation s'élèvent à fr. 8'321'749.-- soit une augmentation de fr. 608'595.-- (7,89 %) par rapport au budget prévu. Les principaux postes présentant une augmentation sont les suivants :

■ médicaments	fr.	2'265'550.--
■ matériel médical	fr.	76'844.--
■ laboratoire externe	fr.	86'238.--
■ facturation des activités de soins infirmiers	fr.	262'035.--
■ honoraires médicaux Chuv (hospitalisation de jour)	fr.	141'283.--
■ prélèvement des autres charges d'exploitation sur divers fonds	fr.	428'754.--
■ intérêts	fr.	41'296.--

Les recettes d'hospitalisation de jour liées à la prise en charge de l'hématologie ne se sont pas réalisées comme prévu initialement. Une partie de l'activité n'a en effet pas été transférée du CHUV. Les recettes aléatoires telle activité HDJ à l'étage, dissolution du fonds d'investissements, intérêts et refacturation des activités de soins d'hospitalisation à domicile n'ont volontairement pas été budgétées pour 2002.

des partenaires avaient été estimées à fr. 500'000.-- dont la moitié de l'hématologie. Sans connaissances précises des activités connexes liées à ces consultations, l'hypothèse de travail tenait compte qu'une consultation sur quatre générerait une prise en charge infirmière. Voici les premiers résultats :

	Recettes 2000	Recettes 2001	Ecart 2001/2000	Recettes de consultatio n CCO	Evolution recettes CePO
Hospitalisati on de jour	536800	720340	183540	1732	181808
Rapport et consiliums	65673	15061	50612	913	51525-
Autres prestations médicales	1878162	2438621	560459	20659	539800
Prestations spécialisées	99082	86542	12540	5427	17967-
Consultation s	947025	1213337	266312	84569	181743
Escomptes	52070-	200-	51870		51870
Intérêts	31428	41296	9868		9868
Prestations à des tiers	1994522	2066419	71897		71897
Participation s et subventions	1586409	1740334	153925		153925

Le tableau suivant présente les recettes de consultations enregistrées par les partenaires participant à l'exploitation du CCO. Nous notons que les recettes reflètent pour 2001 une activité partielle en raison de la mise en exploitation progressive du centre.

Il s'agit également de relever que les activités liées à des médecins cadres ne figurent pas dans les chiffres présentés. Il sont directement comptabilisés dans les fonds des honoraires de chaque spécialité sous rubrique établissement 59.

Hématologie	91170	Prof Schapira, Dr. Duchosal, Dr. Kovacsovics, Dr. Spertini
Gynécologie	1095	Prof De Grandi, Prof Delaloye
Neurochirurgie	120	Prof Villemure, Dr. Porchet, Dr Regli
Oto-rhino-laryngologie	228	Prof Monnier, Dr. Maire, Dr. Pasche
Radiothérapie	4184	Prof Coucke, Prof Mirimanoff, Dr. Ozsahin
Traumatologie		Prof Leyvraz
Chirurgie	16503	Prof Gillet, Prof Givel, Prof Ris, Dr. Mosimann, Dr. Suter

Salaires

Les dépenses salariales s'élèvent à fr. 5'203'782.-- soit un écart favorable de fr. 384'618.-- (6.88 %) par rapport au budget.

L'écart au budget s'explique essentiellement pour les raisons suivantes :

- | | | |
|---|----------------|---------------|
| - engagement d'un chef de clinique en formation retardé | fr. 129'000.-- | |
| - masse salariale universitaire moins importante que prévue | | fr. 76'000.-- |
| - engagement reporté de personnel infirmier | fr. 57'000.-- | |
| - engagement reporté de personnel administratif | fr. 79'000.-- | |
| - adaptation des charges salariales | fr. 38'000.-- | |

Autres charges d'exploitation

Les dépenses d'autres charges d'exploitation s'élèvent à fr. 3'082'848.-- soit un écart de fr. .808'093.-- (35,52 %) par rapport au budget. Le dépassement est lié principalement aux postes suivants :

- | | |
|---|----------------|
| ■ médicaments | fr. 361'143.-- |
| ■ autres matériels liés à l'activités | fr. 96'661.-- |
| ■ amortissements d'équipement | fr. 162'031.-- |
| ■ entretien des locaux CCO | fr. 86'708.-- |
| ■ complément d'équipement CCO | fr. 5'996.-- |
| ■ nouvelles modalités de comptabilisation | fr. 40'000.-- |

Les activités déployées sont à l'origine de la moitié du dépassement enregistré. Les amortissements effectués correspondent à 20 % de l'excédent de dépenses. Le solde est expliqué par la mise en exploitation du CCO ainsi que des modifications techniques améliorant la clarté et la lisibilité des comptes.

15 Remerciements

Nous remercions chaleureusement nos généreux donateurs :

Mme Arlette Schneider

Les travaux réalisés par le CEPO ont été soutenus par les institutions suivantes :

Fondation Leenaards
Fondation Medic
Fonds Charles Veillon
Fonds Gygy-Beguïn
Fonds National Suisse pour la Recherche Scientifique (FNSRS)
Ligue Suisse contre le Cancer
Ligue Vaudoise contre le Cancer
Loterie Romande
Recherche Suisse contre le Cancer

Nous remercions les firmes suivantes pour leur collaboration et leur aide :

Bender Med, Vienna
Boehringer Ingelheim
Boehringer Mannheim
Bristol-Myers-Squibb
Debiopharm
Farmitalia-Pharmacia
Glaxo-Wellcome
Hoffmann la Roche
Novartis
Servier
