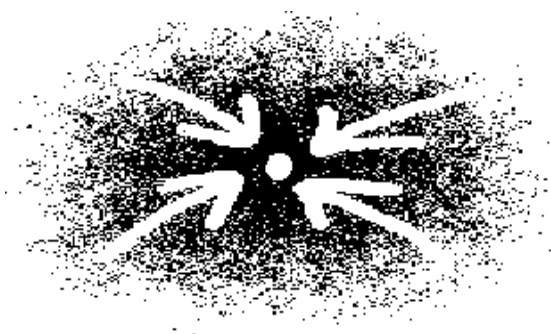


Fondation du Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie

Rapport d'Activité 2002



**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

	<u>Page</u>
1. Introduction	4
2. Organes du CEPO	5
2.1 Conseil de Fondation du CEPO	5
2.2 Commission scientifique du CEPO	6
2.3 Commission médicale du CEPO	6
2.4 Bureau de direction du CePO	6
3. Personnel et collaborateurs du CEPO en 2002	7
3.1 Personnel du CEPO	7
3.2 Collaborateurs médicaux et scientifiques	10
3.3 Nominations, prix et thèses	10
4. Activité clinique	11
4.1 Consultations ambulatoires.....	11
4.2 Activité hospitalière	17
4.3 Secteur des soins infirmiers.....	21
4.4 Data Managers	26
4.5 Assistance sociale	27
4.6 Hôpitaux de Morges et Nyon	28
5. Recherche clinique	29
5.1 Introduction	29
5.2 Etudes de phase I	29
5.3 Etudes de phase II	29
5.4 Etudes de phase III	31
5.5 Traitement régional du cancer	32
6. Recherche translationnelle et expérimentale	34
6.1 Angiogenèse tumorale	34
6.2 Mécanismes moléculaires d'invasion du mélanome	38
6.3 Hématopoïèse fœtale humaine.....	39
6.4 Immunologie et immunothérapie du cancer	40
7. Collaborations et sociétés	41
8. Fonds extérieurs	42
9. Publications	43
9.1 Articles publiés en 2002.....	43
9.2 Chapitres de livre	46
9.3 Articles sous presse.....	46
10. Congrès : abstracts des communications acceptées	47

11. Enseignement et relations avec l'extérieur	52
9.1 Cours et conférences.....	52
9.2 Participation à des congrès	53
9.3 Edition.....	59
12. Colloques et conférences.....	60
12.1 Colloques organisés par le CEPO	60
12.2 Colloques multidisciplinaires d'Oncologie	60
12.3 Séminaires à Epalinges	61
12.4 Colloques Vaud-Genève d'Onco-Hématologie	61
12.5 Conférences et congrès organisés par le CePO.....	61
13. Rapport du secteur logistique	62
14. Remerciements	73

1. Introduction

Les crises économiques ont ceci de bon qu'elles poussent à faire des choix, définir des priorités. Lausanne est dotée d'un centre d'excellence en oncologie avec le CHUV et son Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie et les institutions de recherche sur le cancer, ISREC et Institut Ludwig. Ces derniers sont consacrés par le Fonds National de la Recherche « centre national de compétence en recherche » (NCCR) avec un programme de « Molecular Oncology ». C'est ainsi que les autorités ont décidé la création d'un Pôle Prioritaire de Développement (PPD) en Oncologie. Dès l'an prochain et pour un quinquennat, va se construire entre les partenaires cliniques et de recherche un « Cancer Center » avec un centre de recherche translationnelle sur le site des hôpitaux. Voilà le moyen idéal, jamais réalisé en Suisse, de mettre ensemble dans une structure virtuelle, sans murs, toutes les compétences au service des patients atteints de cancer, depuis la prise en charge immédiate jusqu'à l'application des résultats de la recherche.

L'année 2002 a vu la mise en place de deux programmes impliquant le CePO dans le NCCR : 1) la recherche sur la formation des vaisseaux dans les tumeurs et leur destruction ; 2) l'immunothérapie du cancer par le transfert « adoptif » de globules blancs anti-cancéreux (les lymphocytes spécifiques cytotoxiques).

Sur le plan clinique, le succès du Centre Coordonné d'Oncologie est important : 25 % d'augmentation du nombre de consultations, où les patients sont pris en charge ensemble avec toutes les compétences des autres services cliniques du CHUV. L'Unité de Traitements Oncologiques a admis dans ses lits un nombre accru de patients.

Les efforts d'intégration, d'excellence tant sur le plan médical, qu'infirmier et paramédical donnent leurs fruits !

Je tiens à remercier tous les acteurs autant de l'intérieur que de l'extérieur, qui ont soutenu les efforts du CePO durant l'année écoulée, en particulier Mr Henri Corbaz qui fut durant tant d'années le Secrétaire-Trésorier de la Fondation du CePO.

Professeur Ferdy J Lejeune
Directeur

2. Organes du CEPO

2.1 Conseil de Fondation du CEPO

M. André Kudelski
Cheseaux/Lausanne

Président

Mr. José Rohrer
Administrateur CHUV - Lausanne

Secrétaire-Trésorier hors Conseil

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 Henri Corbaz
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

Mr. Eric Golaz
Président de la Ligue Vaudoise
contre le Cancer

Madame M. Tavel-De Preux
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 Kindgom

2.3 Commission médicale du CEPO

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

Prof. J.-C. Cerottini
Institut Ludwig
Epalinges

Prof. F. Bosman
Institut Universitaire de Pathologie
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

Prof. Serge Leyvraz

2.4 Bureau de direction du CePO

Mr. José Rohrer
Prof. Ferdy J. Lejeune
Prof. associé Serge Leyvraz
Prof. assistant Curzio Rüegg
Mme Nadia Fucina
M. Philippe Dosne

Secrétaire-trésorier de la Fondation
Directeur
Médecin-Chef
Chef des laboratoires
Infirmière cheffe de service
Responsable Gestion Administrative des
Patients (GAP)

3. Personnel et collaborateurs du CEPO en 2002

Personnel du CePO : Equivalents Plein Temps

	94	95	96	97	98	99	00	01	02
<i>Cadres, chefs de clinique, CDCadj.</i>	4	4	4	5	5	5	5	4.2	8
<i>Médecins assistants</i>	7.4	7.7	9	8	9.2	9.2	10.2	9.4	8.2
<i>Scientifiques</i>	5.3	7	9	9	9	9	8.5	8	9
<i>Techniciens</i>	2.5	3.2	4.5	4.5	3.7	3.7	4.3	4.8	6,5
<i>Infirmières</i>	3.45	3.35	5.25	4.48	5.5	6.4	6.3	8.4	9.4
<i>Administration (data man., secrétaires, réception, comptabilité)</i>	7.1	6.8	7.9	8.1	9.5	9.7	10	11.3	10.1
EPT	29.65	32.15	39.65	42.80	41.9	43	43.3	46.1	51.1

3.1 Personnel du CEPO

<u>Fonction</u>	<u>EPT</u>	<u>Nom</u>	[rémunération hors CEPO]
<u>Personnel médical</u>			
Directeur	1	Prof. Ferdy J. Lejeune	
Médecin-Chef	1	Prof. associé Serge Leyvraz	
Médecin Associé	1	Dr. Jean Bauer	
Médecin Associé	1	Dr. Danielle Liénard	[70 LICR*+30CHUV]
Chef de clinique	1	Dr. Roger Stupp	
Chef de Clinique	1	Dr. Razvan Popescu	→ 11/02
Chef de Clinique	1	Dr. Nicolas Ketterer	
Chef de Clinique	1	Dr. Christian Monnerat	(← 01.09.02)
Assistants	6	-Dr. Elisabeth Lecourt	1.1-31.3.02
		-Dr. Michel Beauverd	1.1-31.12.02
		-Dr. Fabrice Rapp	1.1-31.5.02
		-Dr. Violette Gribinski	1.1-31.3.02
		-Dr. Anne-Claude George	1.1-31.12.02
		-Dr. Michele Ciriolo	1.1-31.7.02
		-Dr. Olivier Michielin	1.1-31.12.02 [DMI]
		-Dr. Sophie Mariethoz	1.1-31.3.02 [DMI]
		-Dr. Alexander Aurora	1.4-30.9.02
		-Dr. Christophe Brossard	1.4-30.9.02
		-Dr. Pierre-Yves Rodondi	1.4-30.9.02
		-Dr. François Luthi	1.4-31.12.02
		-Dr. Zohra Mazouni	1.4-31.12.02
		-Dr. Christian Deriaz	1.10-31.12.02
		-Dr. Khalil Zaman	1.10-31.12.02
		-Dr. Sylvie Félix	1.10-31.12.02
		-Dr. Solange Peters	1.10-31.12.02 [DMI]
		-Dr. Rachel Cavassini	1.10-31.12.02
		-Dr. Vanessa de Bosset	1.1-31.3.02
	0,2	-Dr. Enrico Musumeci	1.1-31.3.02 [ORL]
		-Dr. Timothy Edney	1.4-30.9.02 [ORL]

	-Dr. Peter Hriko	1.10-31.12.02 [ORL]
Total	14,2 EPT	
Assistant non rémunéré	-Dr. M. Bakr	1.1-31.1.02

Personnel scientifique et de recherche

Chef du Laboratoire,	1	Dr. Curzio Rüegg, Médecin Adj.	Prof. Assist CePO
Cheffe de Projet	1	Dr. Agnese Mariotti	[Fonds privés]
Chef de Projet	1	Dr. Pierre Rollini	[Fonds privés]
Post-doctorant	1	Alessandro Foletti (->31/10)	[Fonds privés]
Post-doctorant	1	Monica Montes	[Fonds privés]
Doctorante	1	Manuela Bezzi	[Fonds privés/FNRS]
Doctorante	1	Meriem Hasmim	[FNRS]
Doctorante	1	(->1/9) Laetitia Pensier	[Fonds privés]
Associé de recherche 1		Gregory Bieler	[Fonds privés]
Première laborantine	0,6	Patricia Werffeli	[FNRS]
Laborantin	1	Robert Driscoll	NCCR
Laborantin	1	Severine Reynard	[Fonds privés]
Laborantine	1	Lionel Ponsonnet	[FNRS]
Laborantine	0,7	Eveline Faes	[Fonds privés]
Laborantin	1	Philippe Jaunin (31/3)	[Ligue suisse]
Infirmière de recherche	0,5	Sally Willcox	CePO
Sécretaire	0.1	Sophie Cherpillod	[Fonds privés]
Total	14,9 EPT		

Personnel infirmier**Gestion :**

ICS ai	0,8	Mme Nadia Fucina
Total gestion	0,8	

Soins :

1 ^{ère} infirmière	0,85	Mme Marie-Laure Moine (→ 31.03.2002)
1 ^{ère} infirmière	0,9	Mme Marie-Laure Moine (01.04.2002 →)
1 ^{ère} infirmière	0,8	Mme Nathalie Divorne-Formenton
Inf. spec.resp.formation	0,6	Mme Gisèle Locher
Infirmière de recherche	0,9	Mme Sally Willcox
Infirmier, en form. clinicien	niv1 0,8	M Hans-Peter Roth
Infirmière	0,6	Mme Eliska Libal (→ 30.07.2002)
Infirmière	0,6	Mme Gaétana Cosentino (01.07.2002 →)
Infirmière	0,25	Mme Anne-Marie Schlatter (→31.03.2002)
Infirmière	0,4	Mme Anne-Marie Schlatter (01.04.2002 →)
Infirmière	0,7	Mme Bénédicte Ruedin-Panes
Infirmière	0,9	Mme Armelle Even
Infirmière	0,9	Mme Sabine Jeannin
Total intermédiaire 1	7.5	
EHASI	0,7	Mme Maria-Adelina Alves Gomes
EHASI	0,6	Mme Marguerita Giaquinto
Total intermédiaire 2	1,1	
Total attribué aux soins	8,6	
Dotation finale SI :	9,4	(dotation du 01.04.2001 au 31.12.2001)

Assistance sociale

Assistante sociale

Mme Anita Droz [LVC] *
 Mme Ariane Vuilleumier
 Mme Linda Sprunger

Data-management

Data-managers

0,4 Mme Carmen Modoux
 0,6 Mme Julia Rengier
 0,6 Mme Béatrice Emaresi
 0,7 Mme Arlette Jordan-Delacrétaz

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

1.0 Mme Laurence Benoit

Secrétaire médicale

1.0 Mme Christiane Halliday

Total**3,7 EPT**Réception

Secrétaires Réceptionnistes

1.0 Mme Diamanda Di Santolo
 1.0 Mme Sandra Gabriel (depuis le 01/06/02)
 1.0 Mr Franklin Ayala (depuis le 15/07/02)
 1.0 Mr Thomas Adank (01/01/02 au 18/02/02 -
 01/05/02 au 30/09/02) 10/02 remplacé par Interim
 1.0 Mme Silvia Zahler (01/01/02 au 21/02/02) - 03/02 remplacé par Interim
 1.0 Mme Evelyne Perroud (01/10/02 - 28/10/02) - 11/02 remplacé par Interim
 1.0 Mme Nicole Wehren (jusqu'au 31/05/02)

Total permanent**4.0 EPT**Administration

0.5 Mme Liliane Casas, Secrétaire de facturation
 0.5 M. Stéphane Coendoz, Coordinateur administratif
 (jusqu'au 30/04/02)
 0,8 Mme Chantal Vonlanthen, Comptable
 1.0 M. Philippe Dosne, Responsable GAP / CCO
 (depuis le 01/05/02)

Total**2.3 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

	Dr. Michèle Stalder (H. de Sierre)	0,1
	Dr. Patricia Vuichard (H. de Riaz)	0,1
	Dr. Geneviève Michel	0,1
	Dr. Albéric Bressoud (H. des Cadolles)	0,1
	Dr. Sandro Anchisi (H. de Sion)	0,1
	Dr. Marc Gander	0,1
	Dr. Lucien Perey	0,2
Consultation de la Douleur	Dr. E. Buchser (Anesthésiologie CHUV et H. de Morges)	0,05

3.3 Nominations, prix et thèses

Mr Olivier Dormond, médecin, chercheur au laboratoire du CePO a défendu sa thèse et obtenu le titre de MD-PhD (Docteur en sciences et en médecine).

Mr Olivier Michielin, médecin chercheur à l'Institut Ludwig et assistant au CePO a défendu sa thèse et obtenu le titre de MD-PhD.

Tous deux ont reçu un prix de la Faculté de Médecine pour l'excellence de leur thèse.

Le Dr. Jean Bauer a été nommé Maître d'Enseignement dès le 1^{er} septembre 2002.

4. Activité Clinique

Avec le vieillissement de la population, on constate une augmentation toujours plus importante du nombre de patients souffrant d'un cancer. On admet qu'en Suisse, il y a chaque année environ 15'000 nouveaux patients dont 2'700 dans le canton de Vaud. Ces patients sont pris en charge par toutes les spécialités de la médecine, mais prioritairement par les chirurgiens. Récemment encore, les oncologues médicaux intervenaient le plus souvent lorsque la maladie échappait au contrôle et développait des métastases. Maintenant, la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer a évolué. C'est par une approche interdisciplinaire, dès le diagnostic, que l'on peut espérer les meilleurs résultats. Ce n'est plus dans les possibilités d'un seul médecin de maîtriser l'évolution et les changements rapides des différents traitements. Cela a été bien compris dans de nombreux pays qui ont su développer des centres spécialisés pour les soins de ces malades. Ensembles, le chirurgien, le radio-oncologue, l'oncologue médical mais aussi le radiologue, le pathologue, apportent le meilleur de leurs connaissances à un malade donné. Dès le début de sa prise en charge, le patient doit aussi pouvoir être soutenu de manière appropriée par des équipes psychosociales spécialisées. Il faut comprendre que l'interdisciplinarité est source de progrès. Chacun doit savoir s'adapter à une médecine de partage des connaissances et des responsabilités, et abandonner en partie ce qui fait l'aura de la médecine individualiste.

Par la création du Centre Coordonné d'Oncologie ambulatoire (CCO) en 2001, le CHUV a su créer l'environnement propice nécessaire à une amélioration des soins aux patients cancéreux. Même s'il reste encore du chemin à parcourir pour que tout nouveau malade qui entre au CHUV soit vu de manière interdisciplinaire, la direction est donnée. Outre ce rôle important de centre de traitements, il faut rappeler l'engagement du CCO comme le partenaire privilégié pour le développement de toute recherche clinique en oncologie et pour la mise sur pied d'un programme de recherche translationnelle avec les autres institutions que sont entre autres, l'ISREC, l'Institut Ludwig, l'Institut de pathologie, l'Institut de biochimie et l'EPFL. C'est en plus le meilleur lieu d'enseignement de l'oncologie, tant infirmier que médical, en suivant en cela les nouvelles réglementations de la FMH.

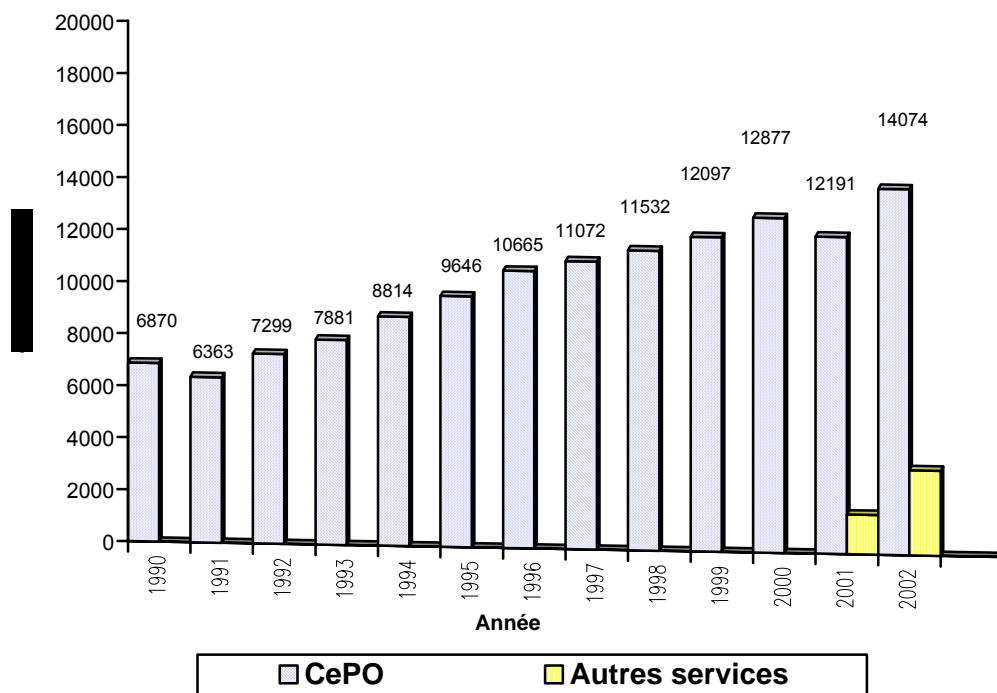
L'avenir va permettre de renforcer ce pôle clinique de compétences thérapeutiques, de recherche et d'enseignement. Il faudra aussi développer des connections fortes avec les différents centres oncologiques de Suisse, à travers Oncosuisse, mais aussi avec les centres cantonaux et régionaux, pour former un véritable réseau efficace qui donne à tous les patients une égalité de traitements dans l'ensemble du pays.

4.1 Consultations ambulatoires

L'activité ambulatoire est présentée dans sa globalité pour tout le Centre Coordonné d'Oncologie ambulatoire (CCO) mais aussi pour chaque partenaire que sont le CePO, l'Hématologie, l'ORL, l'Orthopédie, la Radiothérapie, la Chirurgie générale, la Chirurgie thoracique, la Neuro-chirurgie et la Gynécologie. En 2002, le CCO a eu **17'348** consultations, soit une augmentation de **26 %** par rapport à 2001. Cela s'explique par l'attrait que présente cette structure, tant pour les différents services du CHUV que pour les institutions et les médecins extérieurs. La prise en charge interdisciplinaire des malades est maintenant bien reconnue comme étant préférable à une approche individuelle.

En 2002, cette augmentation d'activité a touché autant le CePO que les différents autres partenaires. Ainsi, le CePO a eu **14'074** consultations, en augmentation de **15 %** par rapport à 2001, et les autres services, **3'274** consultations, en augmentation de **114 %** (Figure 1).

Figure 1: Evolution annuelle des consultations



Si l'activité des services (à l'exception du CePO) dans le CCO s'améliore, elle reste très insuffisante et en deçà de ce qui avait été prévu. Des difficultés sont apparues dans ces services pour assurer l'ensemble des consultations interdisciplinaires et organiser leurs consultations ambulatoires dans une perspective interdisciplinaire. Les habitudes de consultations individuelles ne se modifient pas si facilement. L'interdisciplinarité doit se vouloir et s'apprendre aussi, et il manque souvent des médecins cadres dans les services capables d'assurer les consultations CCO. La volonté du CHUV de développer dans les années à venir un pôle d'oncologie prioritaire va probablement aider à corriger cet état de fait.

Si l'on analyse les nouveaux patients, on en recense pour le CCO **904**, dont **625** pour le CePO et **279** pour les autres services. Ils sont adressés pour 64 % par les différents services du CHUV et pour 36 % par les médecins privés. Les pathologies des nouveaux cas sont rapportées dans la table 1. En raison de problèmes d'informatique, certains détails sur la pathologie de ces patients manquent dans environ 10 % des cas.

Table 1

Pathologie des nouveaux patients 2002 (904 nouveaux cas)**Diagnostics des Nouveaux Cas au CCO - 2002**

Localisation (908)		Histologie	
Poumon	98	adénocarcinome	40
		épidermoïde	22
		anaplasique	14
		indifférencié	14
		autres	8
Trachée	1	épidermoïde	1
Plèvre	3	mésothéliome	3
ORL	142	épidermoïde	129
		autres	11
		esthésioneuroblastome	2
Thyroïde	4	médullaire	1
		adénocarcinome	1
		bénigne	2
Oesophage	28	épidermoïde	18
		adénocarcinome	6
		indifférencié	3
		autres	1
Estomac	11	adénocarcinome	8
		GIST	2
		lymphome	1
Foie + voies biliaires	10	hépatocarcinome	3
		cholangiocarcinome	4
		autres	3
Pancréas	13	adénocarcinome	11
		autres	2
Grêle	4	GIST	2
		autres	2
Côlon-rectum	50	adénocarcinome	45
		autres	5
Canal anal	4	épidermoïde	3
		adénocarcinome	1
Péritoine	5	adénocarcinome	2
		autres	2
		pseudomyxome	1

Sein	116	canalaire invasif	90
		lobulaire invasif	6
		médullaire	2
		canalaire in situ	5
		lobulaire in situ	3
		tubulaire	2
		sarcome	1
		autres	7
Ovaire	12	adénocarcinome	9
		sarcome	1
		autres	2
Utérus	8	épidermoïde	7
		autres	1
Vessie	10	Ca à épithélium de transition	9
		autres	1
Rein + voies urinaires	14	adénocarcinome à cellules claires	9
		Ca à épithélium de transition	1
		autres	4
Prostate	17	adénocarcinome	15
		autres	2
Testicule	11	séminome	5
		tératome malin	3
		choriocarcinome	1
		autres	2
Peau	78	mélanome	62
		bénigne	6
		basocellulaire	2
		spinocellulaire	3
		annexes cutanées	1
		autres	4
Oeil	17	mélanome	16
		autres	1
Cerveau	42	glioblastome	25
		astrocytome	12
		oligodendrogliome	3
		épendymome	1
		dysgerminome	1
Tissus mous	51	sarcome	42
		autres	9

Os	23	ostéosarcome	7
		chondrosarcome	5
		chordome	2
		bénigne	2
		sarcome d'Ewing	1
		fibrosarcome	1
		lymphome	1
		ostéome ostéoïde	1
		autres	3
Ganglions lymphatiques	59	lymphome non hodgkinien	41
		maladie de Hodgkin	18
Tissus hématopoïétiques	38	myélome	26
		leucémie aiguë	7
		leucémie chronique	5
Origine inconnue	22	épidermoïde	4
		adénocarcinome	2
		autres	16
Pas de tumeur	16		

Par rapport à 2001, les modifications les plus marquantes sont l'augmentation des pathologies ORL, du sein, cutanées, cérébrales, des tissus mous et des os. Pour les autres pathologies, les chiffres sont peu modifiés par rapport à ceux de l'année précédente.

Globalement, il y a eu **3'010** patients qui sont venus en consultation au CCO en 2001 et leur pathologies se présentent comme suit (table 2) :

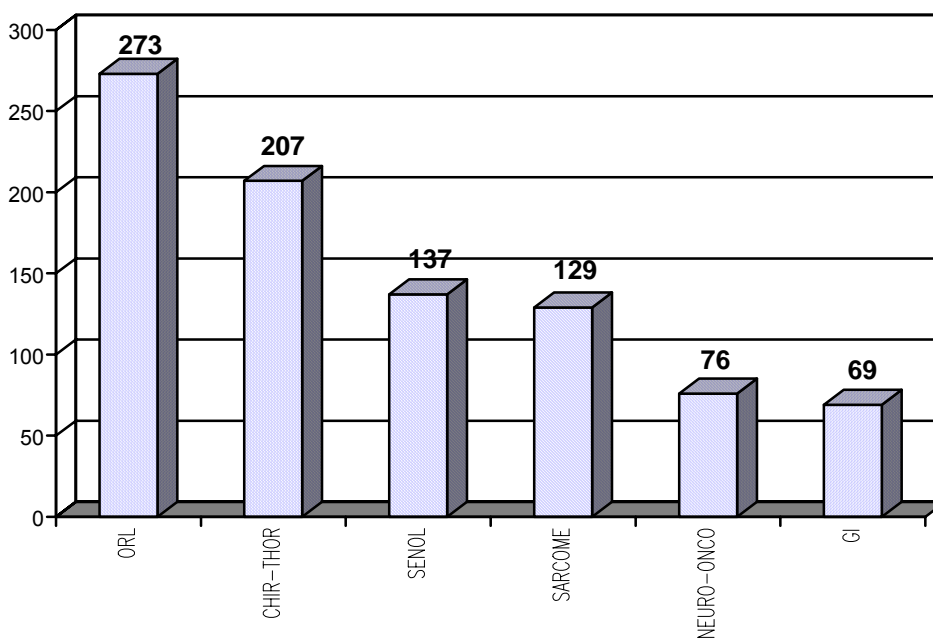
Table 2 : Répartition des patients du CCO selon les localisations tumorales

<i>Sphère anatomique</i>	Pourcentage
• GI	13.59
• GYN	2.82
• Leucémie	2.72
• Lymphome	12.59
• Œil	1.20
• ORL	8.47
• Peau	6.78
• Sarcome	4.68
• Sein	18.87
• SNC + nerfs périph.	3.02
• Thor.	6.05
• Uro-génital	4.78
• Autres	14.43
Total	100.00

Tumor-board

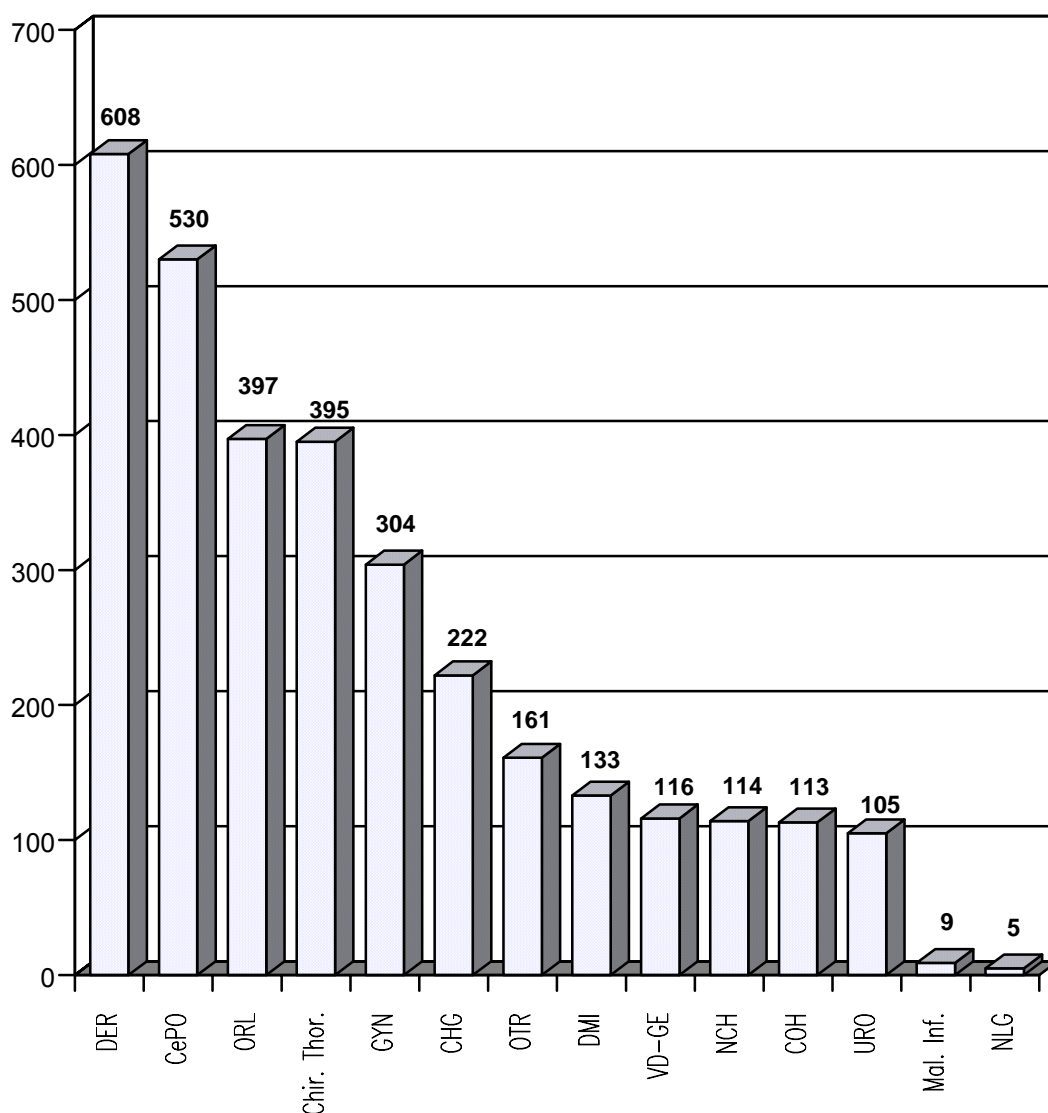
La création du CCO a permis la mise sur pied de réunions interdisciplinaires en présence du patient. Certains services ont ainsi préféré mettre leur énergie dans ces consiliums interdisciplinaires (tumor-board) réalisés dans le cadre du CCO (figure 2).

Figure 2 : **Consiliums interdisciplinaires (Tumor-board)**



Lorsque les patients ne sont pas vus dans des tumor-boards au CCO, ils sont souvent présentés sur dossier uniquement lors de colloques internes qui restent des lieux de discussions et d'échanges entre différents partenaires, que cela soit dans le cadre du CCO ou ailleurs dans le CHUV (figure 3).

Figure 3 : Colloques internes (3212)



4.2 Activité hospitalière

L'Unité des Traitements Oncologique (UTO) est le pendant hospitalier de la structure ambulatoire du CCO. Il existe une réelle collaboration entre l'UTO et le CCO. Cela donne une unité de fonctionnement qui rend ces 2 plateaux techniques indissociables. Ce sont presque toujours les mêmes malades qui passent d'un service à l'autre. Les médecins qui prennent en charge ces patients font partie de la même équipe et les infirmières de l'UTO et du CCO travaillent de manière collaborative avec des échanges journaliers, tant pour la prise en charge des malades que pour des programmes de formation. Des échanges de personnel entre ces 2 structures sont même prévus dans un avenir proche.

A l'UTO ont lieu les traitements de chimiothérapie lourds qui ne peuvent être faits ambulatoirement. Ils demandent une connaissance technique importante et aussi une capacité d'écoute qui font de l'équipe de l'UTO une équipe infirmière expérimentée, forte et motivée. Grâce à l'engagement personnel de Mme Valérie Champier, ICUS de l'unité qui vient de réussir avec succès sa formation à H+ et à celui de l'ICS, Mme Isabelle Lehn, l'équipe est actuellement très performante.

Le tableau 3 montre l'activité de l'Unité des Traitements Oncologiques (UTO).

Tableau 3 : **Occupation de l'UTO**

	2001	2002
Nbre de lits	1.1.01-30.6.01 : 15 1.7.01-31.12.01 : 20	20
Nbre de journées patients	3605	4222
Nbre de patients	1195	1124
- dont entrées par les Urgences	57	41
- dont entrées par les autres services du CHUV	93	64
- dont hosp de jour	405	202
Taux d'occupation %	1.1.01-30.6.01 : 67 1.7.01-31.12.01 : 81 Moyenne 74	85.5

On note une nette augmentation du taux d'occupation qui est à mettre en relation avec l'ouverture complète des 20 lits sur toute l'année, ainsi qu'une réorganisation de la répartition des lits entre le service de l'UTO et le service de l'ORL. Il est à noter que sur un total de 88 greffes de cellules souches autologues (appelées autrefois greffes de moelle) qui ont été faites à Lausanne en 2002, **39** ont eu lieu à l'UTO (alors qu'il n'y en avait eu que **14** en 2001). Les autres greffes de cellules souches autologues ont eu lieu à Beaumont. L'UTO, Beaumont, le service de Transfusion sanguine, le service des Maladies infectieuses, le service d'Hématologie et le CePO ont développé ces dernières années un programme de qualité devant conduire à une accréditation dans le cadre du groupe Swiss Transplant (STABMT).

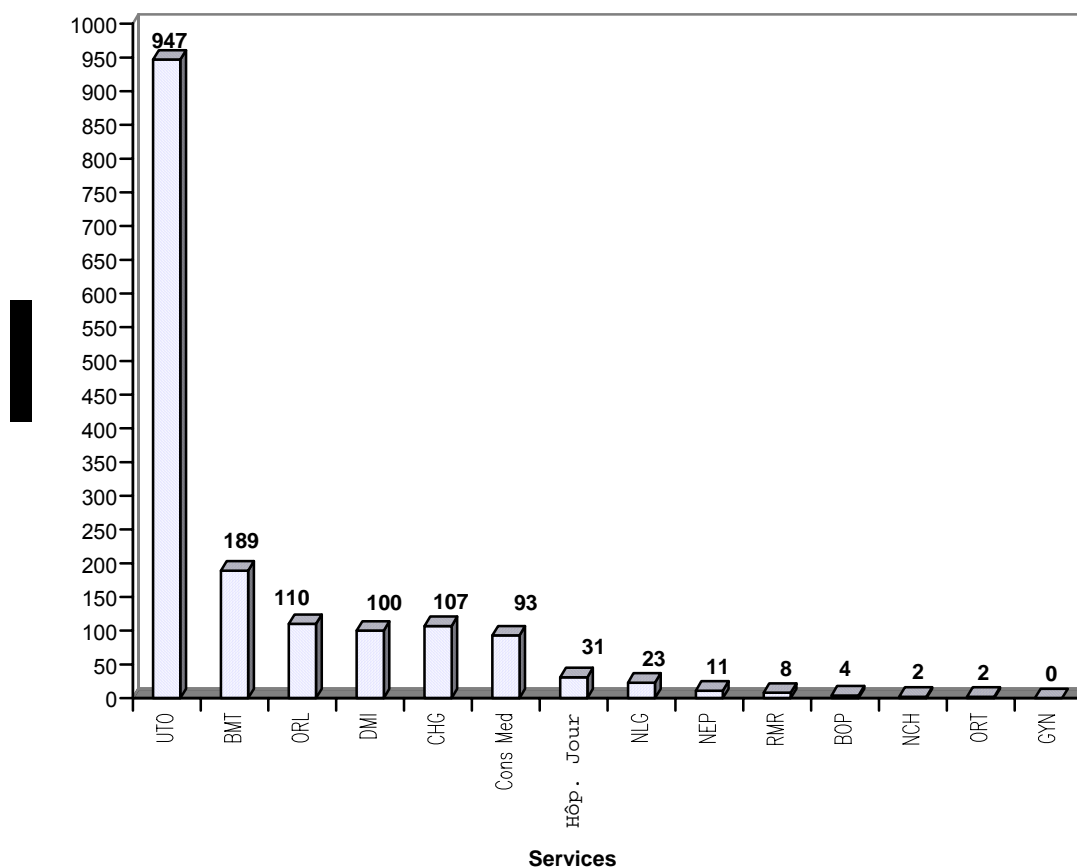
La responsabilité médicale des patients de l'UTO s'est partagée entre le CePO à 80 %, l'Hématologie à 10 %, la Médecine nucléaire et l'Endocrinologie à 7 % et la Radio-oncologie à 3 %.

En 1997, lors de la création de l'UTO, il avait été prévu qu'une grande majorité des chimiothérapies dans le CHUV se fassent dans ce service, ainsi qu'à l'hôpital Beaumont. Lorsque l'on regarde l'activité des traitements de chimiothérapies dans le CHUV, selon la Figure 4, on note cependant qu'un tiers de celles-ci ne se font pas dans ces unités.

La réorganisation entreprise par Mme I. Lehn entre l'ORL et l'UTO vont modifier en partie cet état de fait dans les années à venir. Cependant, en tout cas un quart des chimiothérapies sont effectuées dans des services comme le DMI, la Chirurgie, la Consultation de médecine par exemple. L'augmentation d'activités oncologiques au CHUV et la saturation de l'occupation de l'UTO et de l'hôpital Beaumont expliquent probablement ces chiffres.

L'activité des chimiothérapies dans le CHUV se répartit comme suit (figure 4).

Figure 4 : Traitements de chimiothérapie



Oncologie chirurgicale et traitement du mélanome malin

Tableau 4

ACTIVITE CHIRURGICALE – 2002

	93	94	95	96	97	98	99	00	01	2002
Bloc opératoire	31	41	61	64	67	61	62	80	94	99
Salle d'op. Dermatologie	52	73	42	37	30	25	31	28	32	29
Chirurgie ambulatoire				18	15	18	12	10	11	7
Total	83	114	103	119	112	104	105	118	137	135

La prise en charge des cas de mélanome est entièrement interdisciplinaire. Tout d'abord, les consultations ambulatoires sont faites au CCO et à la Clinique de Dermatologie. De ce fait, ce ne sont pas 62 nouveaux cas de mélanomes qui ont été pris en charge, mais bien 152. La totalité des traitements possibles du mélanome est couverte par les médecins et chirurgiens du CePO, avec la collaboration des dermatologues et chirurgiens du CHUV. De plus, l'activité de recherche sur l'immunothérapie du mélanome s'est poursuivie avec l'Institut Ludwig auquel est rattachée la Dresse Danielle Liénard.

Le traitement des mélanomes métastatiques des membres par l'administration de TNF (Tumour Necrosis Factor) en perfusion isolée sous circulation extracorporelle, se réalise en équipe avec le Dr Maurice Matter, du service de chirurgie. Ce traitement a été inventé par les chirurgiens du CePO et enregistré comme nouveau traitement pour toute l'Europe par l'EMA pour les sarcomes inopérables des membres.

Le tableau 4 montre que l'activité chirurgicale spécifique du CePO, qui avait augmenté en 2001, s'est maintenue au même niveau.

Sur un plan plus large, les activités de lutte contre le mélanome, qu'elles soient dans le domaine de la prévention, du diagnostic précoce et du traitement, sont coordonnées par le Groupe Mélanome Lémanique qui réunit Lausanne et Genève (site web : www.melanome.ch, en cours de développement)

4.3 Secteur des soins infirmiers

1. Equipe soignante et dotation

Dans le courant 2002, le développement du CCO a poursuivi son cours avec notamment le transfert des consultations ORL oncologiques en avril et provenant du service des consultations du CHUV (consultation ORL LVCA et consilium ORL, niv 07). Pour cette raison, la dotation des soignants a nécessité une légère augmentation de 0,2 ETP. La dotation attribuée aux soins est donc passée de 8,4 à 8,6. L'ouverture de la consultation multidisciplinaire de gastro-entérologie n'a pas généré de besoin supplémentaire en dotation infirmière.

L'activité ORL représente la prise en charge d'une centaine de patients par mois en moyenne. La spécificité des soins requis par cette population de patients a nécessité de la part de l'équipe soignante une mise à jour de ses compétences en la matière. Nous tenons ici à remercier Mme Catherine Mozzi (infirmière, niv 07) pour son encadrement et sa disponibilité lors de la phase initiale de ces consultations, ainsi que Mme Armelle Even (infirmière du CePO) qui nous a fait bénéficier de sa grande expérience des soins ORL acquise dans son ancien poste. Par ailleurs, elle se voit attribuer, au CePO/CCO, un rôle de référente pour ce secteur.

M. Hans Peter Roth a débuté une formation professionnelle complémentaire de clinicien, niveau I, depuis avril 2002. Formation qui prendra fin début 2004. Nous avons souhaité lui confier un mandat à but formatif avec pour objectif d'amener l'équipe soignante à identifier sa propre conception de soins. Ce mandat constitue un premier jalon dans la poursuite d'un projet institutionnel plus large qui doit aboutir au choix et à l'application d'un modèle conceptuel de soins infirmier. Ce mandat est en cours d'élaboration avec le principal intéressé, sa référente dans le service et en collaboration avec le service de la Formation Continue du CHUV (lieu de formation).

Retraite

Pour la première fois depuis la création du CePO, une collaboratrice a fait valoir son droit à la retraite ; il s'agit de Mme Eliska Libal qui s'est consacrée durant 22 ans au service des patients atteints d'affections oncologiques. Elle l'a fait avec beaucoup de compétence et de chaleur, qu'elle en soit ici et au nom du comité de direction du CePO, vivement remerciée.

2. Activité

Avec l'ouverture de la grande majorité des consultations prévues pour le CCO, nous avons enregistré une progression très nette du total des **consultations annuelles**, soit **17'348**, ce qui représente **+26%** respectivement à l'année précédente. Nous avons quasiment atteint, en moins de deux ans, les prévisions faites avant l'ouverture du CCO. Environ 2/3 de ces consultations ont été prises en charge par le secteur des soins infirmiers (environ 11'000, traitements ou prélèvements biologiques).

Actuellement, les **traitements réalisables au CePO/CCO** sont au nombre 129. Ils sont répartis en 4 groupes selon leur durée. Ces groupes sont :

Type	Caractéristique/durée	Nb
Traitements courts	jusqu'à 1h30	73
Traitements longs	de 1h30 à 4h	30
Traitements lit	de 4h à 8h	20
Autres traitements		6
Total		129

Cette année, nous avons réalisé **5138 traitements oncologiques** (chimiothérapeutiques ou non), ils totalisent une progression de **+61%** respectivement à l'année 2001. Ce taux de progression est d'importance et il s'explique essentiellement par trois facteurs :

- une évolution des traitements oncologiques qui tend actuellement à privilégier les traitements à fréquence hebdomadaire au détriment des traitements mensuels, et cela pour des pathologies oncologiques les plus fréquentes (colon, sein, poumon, prostate = grand collectif de patients, env 30%).
- par l'activité sur 12 mois de l'hôpital de jour en 2002 versus sur 9 mois en 2001.
- enfin, par une meilleure saisie et valorisation des activités infirmières grâce au programme de gestion des rendez-vous (Agenda CCO).

Répartition par type	
Traitements courts	2865
Traitements longs	1277
Traitements en lits*	637
Autres actes infirmiers	344
Non défini	15
Total	5138

Le **taux d'occupation de notre hôpital de jour*** a été de **87,5%**. Il totalise **637** prises en charge (**+50%** respectivement à 2001). Son activité se répartit comme suit :

Types	
Chimiothérapies	381
Traitements onco. non chimiothérapeutiques	136
Investigations (PL, PBM)	95
Autres	25
Total	637

Enfin, l'activité des chimiothérapies par pompes portables initiées au CCO et poursuivies en **maintien à domicile** totalisent **1311 journées (+18%)**.

Le nombre de cas confiés à **l'hôpital de jour du service d'Endoscopie** (niv 07) a été de **41 (- 44%)**. Cette diminution, fortement amorcée en 2001 grâce à l'ouverture de plusieurs lits au CCO, va dans le sens de la poursuite de l'objectif général d'une prise en charge CePO/CCO ne se limitant pas aux chimiothérapies, mais également à certains traitements de supports (par ex : transfusions, ponction d'ascite) et aux investigations (PBM, PL).

Recherche clinique : activité de l'infirmière de recherche

Notre infirmière de recherche a suivi 231 patients, dont 94 sont des nouveaux cas 2002, inclus dans 18 études de phase I ou II.

3. Projets

A. Hospitalisation à domicile en oncologie

Le Conseil d'Etat, suite aux résultats favorables d'une étude menée entre 1996 et 1999 au niveau cantonal sur l'économicité et la faisabilité de l'hospitalisation à domicile dans divers domaines de soins (entre autres la réalisation de chimiothérapies intensives) et à l'adoption du rapport final du COPIL HAD, a décidé, en février 2002, de soutenir la création de cette nouvelle offre de soins dans les domaines de l'oncologie et des soins palliatifs. Le Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie (CePO), et sous l'impulsion du réseau de soins de la région lausannoise (ARCOS), a souhaité développer et professionnaliser, en collaboration avec divers partenaires, un nouveau programme HAD-Oncologie pour Lausanne et ses environs. Ce projet a été l'objet d'un travail réalisé par Mme N. Fucina (ICS) dans le cadre de sa formation de gestion (niveau 2). L'objectif institutionnel principal était de préparer un dossier de présentation de cette filière, fruit d'un groupe de travail qui devait être constitué par les partenaires concernés, en vue de l'obtention de l'approbation du Service de la Santé Publique (SSP). Vu les dimensions de ce projet et compte tenu de la nécessaire implication de partenaires/institutions indispensables à sa réalisation, celui-ci a connu divers freins. En effet, dans le contexte sanitaire actuel, plusieurs partenaires remettent en question la mobilisation de ressources pour des projets avant-gardistes, ceci d'autant plus qu'ils rencontrent des difficultés à honorer leurs missions principales (augmentation des demandes), auxquelles s'ajoutent des problèmes plus urgents comme la pénurie de lits B et C. On peut comprendre dès lors que cette filière devra probablement attendre des jours meilleurs, s'il en est, avant de se concrétiser. Cela dit, et au vu du contexte sanitaire tel que décrit précédemment, les demandes de prise en charge de soins de tous ordres et techniquement plus complexes à domicile pourraient bien être une tendance qui devrait s'accroître dans un relativement proche avenir. HAD-Oncologie, bien que répondant aux besoins d'une catégorie de patients relativement restreinte, entre déjà dans la ligne de cette tendance. Depuis quelques années, d'autres cantons ont répondu à ces nouveaux besoins en créant des équipes soignantes spécialisées qui couvrent un territoire impliquant plusieurs centres médico-sociaux (équipe volante). Celles-ci prennent en charge des soins techniques divers à domicile. Cela démontre que la tendance est déjà amorcée, pour ne pas dire la pression. Ce type d'organisation sera peut-être celui qui permettra la concrétisation de la filière HAD-Oncologie pour la région lausannoise à moyen terme.

Dans le même temps, le CePO a été sollicité par le comité scientifique HAD (nommé par le Conseil d'Etat et dépendant du SSP) pour participer à un groupe de travail d'experts avec mission de formaliser un protocole cadre destiné à tout partenaire de soins désirant mettre sur pied une telle filière dans le canton de Vaud. Ce groupe était constitué de Mme N. Fucina (ICS, soins infirmiers spécialisés), le Dr F. Luthi (oncologue CePO) et le Dr N. Paschoud (oncologue installé). En décembre 2002, ce protocole était en voie de finalisation.

B. Concept de soins

Dans le cadre d'une réflexion débutée depuis l'automne 2002 et dans le but d'améliorer notre réponse aux besoins spécifiques des patients atteints d'affections oncologiques, la direction du CePO a souhaité mettre sur pied un projet de soins infirmiers avec pour but de promouvoir la référence à un modèle conceptuel de soins et, par-là, de guider et harmoniser nos démarches de soins au sein de l'équipe infirmière.

Ce projet se décline en trois volets :

1. L'équipe infirmière identifie sa propre conception de soins.
2. L'équipe infirmière explore, repère et choisit un modèle conceptuel de soins existant correspondant à sa conception des soins.
3. L'équipe infirmière intègre et applique le modèle conceptuel de soins choisi.

Nous avons souhaité confier la gestion de la première étape à M Hans Peter Roth, actuellement en formation de clinicien, sous la forme d'un mandat à but formatif. Des démarches ont été entreprises avec le service de la formation continue du CHUV et en collaboration avec la référante sur le lieu de formation afin de discuter des modalités du mandat. Nous avons prévu l'atteinte de ce premier jalon en été 2003.

Par une forte implication de tous les membres de l'équipe, nous escomptons que ce projet apportera un certain nombre de bénéfices, comme par exemple :

- ✓ développer les potentialités du personnel soignant en augmentant son niveau de compétences.
- ✓ développer le rôle propre de l'infirmière.
- ✓ motiver par la participation à un projet commun, à la recherche de valeurs communes.
- ✓ favoriser une saine dynamique relationnelle au sein de l'équipe soignante.
- ✓ favoriser et développer le sentiment d'identité institutionnelle (culture d'entreprise) et professionnelle (culture professionnelle).

C. Participation à une étude d'évaluation de l'exposition du personnel aux cytostatiques

En automne 2002, nous avons été contactés par l'Institut de Santé au Travail (IST) qui souhaite mener une étude sur les mesures de l'exposition des collaborateurs impliqués dans la préparation des cytostatiques dans le cadre d'un travail de diplôme. Cette étude sera également réalisée à l'unité de préparation des cytostatiques de la Pharmacie du CHUV. Nous y avons répondu favorablement de principe. Ce projet, qui doit encore être formalisé et soumis à la commission d'éthique, se concrétisera dans le courant 2003.

4. Enseignement

Gisèle Locher

Cours aux étudiants en soins infirmiers de 3^{ème} année de Bois-Cerf (3h)
18 mars 2002. Lausanne.

Cours aux infirmières en soins infirmiers de 3^{ème} année de St-Loup (6h)
4 et 6 juin 2002. Pompaples.

5. Formation professionnelle

Nadia Fucina

Cours Interdisciplinaire de Direction (CID)
H+ Formation, Cully.
Obtention du certificat en décembre 2002

Hans Peter Roth

Formation de clinicien niveau I
Service de la Formation Continue du CHUV
Depuis avril 2002 (en cours). Lausanne.

6. Formation continue

Nadia Fucina

European Oncology Nursing Society

3rd EONS Spring Convention

Leading the way in cancer care. Power of information and knowledge

11 au 13 avril 2002 (3 jours). Venise, Italie.

Marie-Laure Moine

Formation à la conduite d'entretien, module 1

Association Suisse des Infirmières (ASI)

25 au 27 mai 2002 (3 jours). Genève.

Gestion des conflits

H+ Formation

29 au 31 mai 2002 (3 jours). Cully.

Gisèle Locher

European Oncology Nursing Society

3rd EONS Spring Convention

Leading the way in cancer care. Power of information and knowledge

11 au 13 avril 2002 (3 jours). Venise, Italie.

Cours de formation en nutrition clinique

Société Suisse de Nutrition Clinique (SSNC)

Unité de Nutrition Clinique, CHUV

7 et 8 octobre 2002 (2 jours). Lausanne.

Sally Willcox

Séminaire « Mieux communiquer »

Ligue Suisse contre le Cancer

21 au 23 mars 2002 (2 jours). Neuchâtel.

Bénédicte Panes-Ruedin

Séminaire « Mieux communiquer »

Ligue Suisse contre le Cancer

29 au 31 août 2002 (2 jours). Les Diablerets.

Anne-Marie Schlatter et Sabine Jeannin

22^{ème} Conférence suisse des soins en oncologie

Le développement des nouvelles thérapies en oncologie - Quels défis ?

21 mars 2002 (1jour). Berne.

4.4 Data Managers

Le Data Management de la recherche clinique du CEPO est assurée par 4 personnes à temps partiel : une à 70%, deux à 60% et une à 40%. Ce qui donne une dotation de 2,3 ETP. Ce service assure la gestion de 115 études d'Oncologie et Onco-hématologie, dont 48 études sont ouvertes et 67 études fermées, mais nécessitant toutefois un suivi du patient jusqu'au décès. Elles sont coordonnées par la SAKK, l'EORTC et l'Industrie pharmaceutique. Les exigences de la recherche clinique ayant particulièrement augmenté ces dernières années, dues à Swissmedic, à l'application plus stricte du " Good Clinical Practice", et aux demandes accrues de l'Industrie, notre charge de travail a particulièrement augmenté. La création d'un nouveau poste de Data Manager a été récemment décidée et ainsi notre équipe va s'agrandir.

Formation continue, autres

Arlette Jordan-Delacrétaz

- One day Introduction SAKK ,Bern 2 Mai 2002
- One day Introduction EORTC , Bruxelles 27 Septembre 2002

Julia Rengier

- SAKK semi-annual meeting, Lausanne 22 Novembre 2002
- Lausanne : New perspectives in the Treatment of Small Cell Lung Cancer 5-6-7 Sept 2002

Béatrice Emaresi

- SAKK semi annual meeting , Bern 21 Juin 2002
- SAKK semi annual meeting , Lausanne 21-22 Novembre 2002
- Swissmedic Informations sur les essais cliniques 5 Novembre 2002
- Lausanne : New perspectives in the Treatment of Small Cell Lung Cancer 5-6-7 Sept 2002

Carmen Modoux

- Annual Training for Data managers, SAKK Bern 11-12 Février 2002
- One day Introduction SAKK Bern 22 Mai 2002
- One day Introduction EORTC Bruxelles 27 Sept 2002

4.5 Assistance sociale

Le service social du Centre Coordonné d'Oncologie (CCO) est toujours assuré par la Ligue Vaudoise contre le Cancer (LVC), qui met à disposition trois assistantes sociales pour un taux d'activité de 160%.

L'année 2002 a été marquée par le départ de Mme Christiane Brouyère, qui après plusieurs années au service de l'oncologie ambulatoire, se consacre désormais principalement à ses tâches de directrice-adjointe à la LVC. Lui ont succédé Mmes Anita Droz et Ariane Vuilleumier Fellrath. Depuis novembre 2001, l'équipe de l'Unité de Traitement Oncologique Hospitalière (UTOH) peut compter sur la collaboration de Mme Linda Sprunger.

Dans un souci de continuité, l'assistante sociale peut suivre la personne atteinte d'un cancer et ses proches, tout au long de la maladie, fréquemment dès l'annonce du diagnostic et jusqu'à la guérison ou au décès. L'accompagnement est possible pendant l'hospitalisation ou le traitement ambulatoire, ainsi qu'à domicile. Un soutien post-mortem peut être apporté aux proches si nécessaire.

Les prestations sont accessibles à toute personne domiciliée dans le canton de Vaud et sont gratuites.

Les assistantes sociales ont pour tâche notamment :

- d'offrir un soutien psycho-social et un espace d'écoute.
- d'informer le patient de ses droits et devoirs.
- de défendre les acquis sociaux de la personne.
- d'évaluer la situation administrative et financière, et si nécessaire procurer une aide matérielle.
- de distribuer diverses brochures d'information relatives à la maladie, aux traitements, à l'alimentation, etc.
- de collaborer avec d'autres réseaux de santé, d'autres établissements de soins et d'autres acteurs sociaux.
- d'organiser une prise en charge adéquate telle que retour à domicile, suite de traitement, convalescence, soins palliatifs, etc, pour le patient au terme d'une hospitalisation (UTOH), ou pour un patient suivi ambulatoirement dont le maintien chez lui n'est plus possible.

La qualité de vie, l'autonomie du patient et la mobilisation de ses ressources restent au centre des préoccupations des assistantes sociales.

La LVC apporte également une aide financière en faveur des patients, sous forme d'aide directe ou indirecte. Ce montant s'élève pour 2002 à Fr. 216'418.-, auquel se sont ajoutés des dons par des Fondations privées extérieures.

Pour l'année 2002, le nombre global de malades suivis par les assistantes sociales s'élève à 200. Si ce chiffre est sensiblement inférieur aux années précédentes, il s'explique certainement pour deux raisons :

- La première est celle d'un changement interne au niveau de la saisie des nouveaux patients. En effet, jusqu'ici tous ceux rencontrés étaient enregistrés dans la statistique LVC. Désormais, seuls les patients suivis régulièrement le sont.
- La deuxième est celle de la complexité toujours plus importante des situations socio-économiques des personnes et/ou de leurs proches.

Dans un souci de prise en charge globale, le travail en équipe interdisciplinaire est, aux yeux des assistantes sociales, une nécessité et une richesse pour le patient et ses proches.

4.6 Hôpitaux de Morges et Nyon

HOPITAL DE ZONE DE MORGES :

L'année 2002 a été marquée par une augmentation de l'activité du Dr L. Perey et du service d'Oncologie de l'Hôpital de Morges. Il s'agit d'une augmentation globale de tous les paramètres de cette activité. La situation est déjà marquée par des délais pour voir les nouveaux patients. L'activité pour l'année 2002 se répartit de la façon suivante :

Consultations ambulatoires et hospitalières :	1987
Traitements ambulatoires et hospitaliers :	1587
Nombre de nouveaux cas :	98
Consiliums oncologiques (colloque du mardi) :	231

L'augmentation de l'activité se manifeste principalement par une augmentation de 31% du nombre de consiliums (176 en 2001) et de 21% du nombre des consultations (1641 en 2001), de 10% du nombre des traitements (1442 en 2001), et finalement de 13% des nouveaux cas (87 en 2001).

L'activité est importante à Morges puisque le Dr Perey n'y consacre que 50% de son temps. Il consacre 10% à l'hôpital d'Aubonne comme consultant d'oncologie pour le service des Soins palliatifs ce qui complète son activité à l'Ensemble Hospitalier de la Côte et optimise la prise en charge des patients en fin de vie dans les 2 sites.

HOPITAL DE ZONE DE NYON :

L'année 2002 a été marquée par une augmentation de l'activité du Dr Perey et de l'unité d'Oncologie. Si le nombre de consultations est à nouveau stationnaire, ce qui témoigne d'une activité maximale concentrée sur un jour entier de présence à l'HZN par semaine, on note une augmentation substantielle du nombre de traitements et de consiliums

L'activité pour l'année 2002 se répartit de la façon suivante :

- Consultations ambulatoires et hospitalières:	1054
- Traitements ambulatoires et hospitaliers:	556
- Nombre de nouveaux cas :	35
- Consiliums oncologiques (colloque du lundi) :	127

L'augmentation de l'activité se manifeste principalement par une augmentation de 40% du nombre des traitements (396 en 2001) et de 49% du nombre de consiliums (85 en 2001)

Comme les années précédentes, plusieurs patients de ces 2 hôpitaux ont participé à des études conduites 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 translationnel 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.

Patients avec une tumeur cérébrale récidivante : cette étude établit la meilleure manière d'associer le Témazolomide et l'Irinotécan. Vingt-neuf patients ont été inclus dans cette étude dont l'analyse est en cours. Les résultats seront la base d'une étude de phase II future.

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 témazolomide 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 témazolomide. 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.

TUMEURS CEREBRALES

Notre groupe de collaborateurs pour la recherche clinique et translationnelle sur les tumeurs cérébrales a grandi. Du côté clinique, nos partenaires ont été la neurochirurgie, la radio-oncologie et la neuropathologie. Pour les patients souffrant de tumeurs cérébrales récidivantes, nous avons initié une nouvelle étude qui investit l'association de deux agents différents de chimiothérapie : le témozolomide et l'irinotecan.

Au laboratoire, qui est coordonné par Monika Hegi, chef du laboratoire de neurochirurgie, il y a une étroite collaboration avec l'oncologie médicale, la radio-oncologie, la neuropathologie et le laboratoire de génétique, de même que l'ISREC et à l'étranger le Weizmann Institute de Rehovot, en Israël. Les résultats initiaux sur le profil d'expression de gènes a été présenté au congrès annuel de l'association américaine de recherche sur le cancer (ASCO).

Nous avons également continué la collaboration avec le laboratoire de pharmacologie clinique du CHUV. Les résultats préliminaires de la pharmacocinétique de témozolomide dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien a été présenté au congrès annuel de l'ASCO.

Pour les patients souffrant de métastases cérébrales d'un cancer pulmonaire, une étude phase I randomisée a été mise sur pied, testant la meilleure combinaison avec le Témzolomide, la radiothérapie ou la radiothérapie et un inhibiteur du récepteur EGF.

TUMEURS PULMONAIRES

Les patients avec un diagnostic d'un cancer du poumon avancé sont aujourd'hui vus régulièrement à notre clinique multidisciplinaire pour les cancers pulmonaires qui comportent un chirurgien thoracique, un radio-oncologue et un oncologue médical (voir la philosophie de travail du CCO au début de ce rapport).

Les patients avec un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé peuvent participer à notre étude conduite sous l'égide de la SAKK. Tous les patients sont évalués par médiastinoscopie et ensuite traités par une chimio-radiothérapie néo-adjuvante avant la chirurgie définitive. De même, pour le mésothéliome, une chimiothérapie d'induction est pratiquée avant la chirurgie.

CANCERS GASTRO-INTESTINAUX

La collaboration du CePO avec le Département de Chirurgie et le service de Radio-oncologie ont permis de réaliser une étude pré-opératoire de radiothérapie hyperfractionnée accélérée (HART) associée à une chimiothérapie par camptothécine concomitante dans les cancers rectaux avancés. Cette étude, en cours de publication, montre sa faisabilité et que la toxicité dose limitante est le lâchage d'anastomose rendant indispensable l'iléostomie prophylactique.

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.

TUMEURS PULMONAIRES : CHIMIOThERAPIE INTENSIVE SEQUENTIELLE AVEC REINFUSION DE CELLULES SOUCHES PERIPHERIQUES 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 (investigateur principal : Prof. S. Leyvraz).

TUMEURS CÉRÉBRALES

Les études de phase II développées au CePO dans les années passées ont permis la mise sur pied d'une étude EORTC 26981-22-981 qui randomise les patients avec un glioblastome multiforme pour être traités avec de la chimiothérapie seule ou un traitement associant la radiothérapie et le Témazolomide (investigateur principal : Dr R. Stupp). Cette étude a permis de randomiser 573 patients extrêmement rapidement. L'analyse clinique est en cours et les résultats seront disponibles dans 1-2 ans selon la rapidité de maturation des résultats. Cependant, Lausanne a pu coordonner une revue du matériel pathologique et la collection de matériel tumoral frais ou en paraffine pour les études biologiques qui seront dirigées par le Prof. R. Janzer de l'Institut de Pathologie et par Dr M. Hegi du laboratoire de Neuro-oncologie de Lausanne. Il est prévu d'étudier le profil d'expression génique sur le matériel tumoral et de le corréler au devenir clinique des patients, dont le but est d'identifier des marqueurs pronostiques.

Une nouvelle étude randomisée prospective est en train de se mettre en place en collaboration entre l'EORTC et le NCI Canada qui pour but de préparer une approche thérapeutique de radiothérapie associée à la Témazolomide chez les patients avec des gliomes de bas grade, mais à haut risque de progression.

5.5 Traitement régional du cancer

Perfusion de membre isolé avec TNF et chimiothérapie

The discovery of TNF and its use in Isolated Limb Perfusion for melanoma in-transit metastases.

International Congress of Anticancer Treatment (ICACT), Paris, février 2002

Ferdy J. Lejeune, Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie, CHUV, Lausanne, Switzerland

Tumour Necrosis Factor (TNF) is a recombinant trimeric cytokine with pleiotropic effects. It is proapoptotic and induces biological effects ranging from vasoplegia and increased blood vessels permeability to destruction of angiogenic vessels in tumours.

Because of its systemic toxicity, we designed a protocol for regional administration of TNF, using Isolated Limb Perfusion (ILP) for regionally advanced tumours. TNF was associated to melphalan, with (TIM-ILP) or without (TM-ILP) Interferon gamma.

Worldwide experience on melanoma in-transit metastases includes 6 studies with 295 patients. A complete response (CR) rate of 72-90% was obtained after TIM-ILP and of 61-87% after TM-ILP. Data from two studies with 155 patients treated with melphalan alone in ILP show a CR rate of 52-58%. Recent results suggest that ILP with TNF is especially efficient in bulky metastases. Toxicity is minimal if this treatment is performed by experienced team using continuous leakage monitoring.

The average median survival was 2.5 years, indicating that this highly effective regional treatment does not impact on survival.

Angiographic studies have clearly shown that TNF produces an elective destruction of small vessels associated with the tumor, leaving intact normal quiescent vessels. PET can demonstrate the selective disappearance of tumor hypermetabolic area linked to hypervascularisation. It was found in vitro and in vivo that this phenomenon is due to a specific deactivation of an integrin only expressed in angiogenic vessels ($\alpha V\beta 3$) within tumors. Another property of TNF is that it increases intratumoral vessel permeability facilitating drug penetration in tumours. Thus, there is a dual targeting : TNF induces apoptosis of endothelial cells in angiogenic vessels and melphalan in melanoma cells. This is the first evidence for an effective anti-angiogenic treatment in the clinic.

Melanoma : treatment for loco-regional recurrences

European Society of Surgical Oncology: congress in Lille, April 2002

Ferdy J. Lejeune, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland.

Melanoma in-transit metastases, when limited, can be treated by excision, LASER or cryosurgery. When multiple and/or bulky, they are rarely eradicated by surgery. Isolated limb perfusion (ILP) with high dose melphalan can produce around 50 % Complete Responses (CRs) and 90% overall responses, whilst the best systemic treatments offer less than 5% and 35% respectively.

Cancer growth depends on angiogenesis which is promoted by angiogenic factors secreted by tumor cells. We designed an ILP protocol with double targeting Melanoma in-transit metastases, when limited, can be treated by excision, LASER or cryosurgery. When multiple and/or bulky, they are rarely eradicated by surgery. Isolated limb perfusion (ILP) with high dose melphalan can produce around 50 % Complete Responses (CRs) and 90% overall responses, whilst the best systemic treatments offer less than 5% and 35% respectively.

Cancer growth depends on angiogenesis which is promoted by angiogenic factors secreted by tumor cells. We designed an ILP protocol for melanoma and sarcoma with double targeting (Lienard,D. et al : J Clin Oncol, 10: 52-60., 1992) : the combination of melphalan

(M) to Tumour Necrosis Factor (T) and Interferon gamma (I). Melphalan induces apoptosis of melanoma cells and TNF apoptosis of angiogenic vessels (Ruegg C. et al : Nature Med, 4: 408-414, 1998). A multicentric randomized phase II showed 79% CRs with TIM-ILP and a trend of 10 % drop of CR rate with TM-ILP (Lienard, D. et al : Melanoma Res, 9: 491-502., 1999). A comparison with matched cases from a databank confirmed that melphalan only results in 52 % CRs. Other european teams evaluated TM-ILP and found a complete response rate ranging from 60 to 70% and overall response of 80 to 90% (reviewed in Lejeune F.J. et al : Curr Opin Immunol, 10: 573-580., 1998). It was recently found that TIM or TIM-ILP is most efficient on bulky metastases which resist to melphalan alone. Therefore, ILP with TNF is indicated for bulky disease or after recurrence post melphalan alone.

ILPs are regional treatments and have no impact on survival , although long survivors are frequent in spite of recurrences, suggesting that patients with only in-transit metastases carry a favourable tumour phenotype. As a single high dose therapy, ILP should be considered as induction therapy. Current studies suggest that specific immunotherapy with peptides and antiangiogenic treatments could be good candidates as maintenance therapies.

Infusion intraartérielle hépatique

Prolonged survival of patients with liver metastases from ocular melanoma : multicentric experience with fotemustine hepatic arterial infusion.

ASCO (American Society of Clinical Oncology), Orlando, mai 2002

Serge Leyvraz, Wanda Bosshard, Remy Salmon, Giammaria Fiorentini, Ulrich Keilholz, Michel Gillet, Leonidas Zografos, Razvan Popescu, Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie, Lausanne, Switzerland; Institut Curie, Paris, France; Ospedale Civile, Ravenna, Italy; Freie Universität, Berlin, Germany; Dept of Surgery, University Hospital, Lausanne, Switzerland; Dept of Ophthalmology, University Hospital, Lausanne, Switzerland.

Metastatic ocular melanoma has a marked liver tropism, and median survival is less than 6 months in historical series. Fotemustine, a nitrosourea with high hepatic extraction rate showed promise in an earlier single institution study (S Leyvraz et al, JCO 1997, 15, 2589). We report here multi-centric results for 66 patients, 31 male, with ocular melanoma metastatic only to the liver after a median 2.5 years from initial diagnosis (range 3 months- 27 years). Patients had hepatic artery catheters implanted surgically or by interventional radiology. Chemotherapy consisted in hepatic arterial fotemustine 100 mg/m² over 4 hours weekly for 4 weeks, then following a 5 weeks break every 3 weeks until progression, side effects or patient refusal. Treatment was given as an outpatient and was well tolerated. A total of 623 cycles were administered. Grade III/IV hematological toxicity was moderate: leukopenia occurred in 12% of patients during induction and 3% during maintenance, thrombocytopenia in 21% and 11% respectively. Transient gamma-GT elevations > 5xULN were noted in 19% of patients during induction and 48% during maintenance. Nausea, vomiting and abdominal pain were rare. Among the 62 evaluable patients, 22 patients (35.5%) achieved an objective response (7 complete and 15 partial remissions, median response duration 10,3 months), 29 had stable disease (median duration 5,6 months) and 11 progressed in spite of treatment . Median follow up is 45 months. Median survival from diagnosis of liver metastases was 14.8 months (95% confidence interval 11,9-17,8 months) , 2-yr survival 27%. Intra-arterial hepatic fotemustine is an active regimen against liver metastases from ocular melanoma with only minimal toxicity. To examine the importance of the intra-hepatic administration route, the EORTC is planning a randomized phase III trial of intravenous vs. intra-arterial fotemustine.

6 Recherche translationnelle et expérimentale

Les chercheurs et cliniciens du CePO se sont fait connaître sur la scène oncologique internationale par leurs travaux expérimentaux et cliniques sur l'angiogénèse. En d'autres mots : l'attaque thérapeutique des vaisseaux qui nourrissent la tumeur. L'exemple en est le traitement des tumeurs des membres par le TNF (Tumour Necrosis Factor) et la découverte, dans les laboratoires du CePO, des mécanismes moléculaires sous-jacents. Dans le but de favoriser le transfert d'informations entre chercheurs et cliniciens, un groupe de travail « TASC » [Tumour Angiogenesis Study Committee] a été créé, qui réunit chercheurs et cliniciens de tous horizons autour d'un programme de recherche clinique sur l'angiogénèse tumorale.

Les activités de recherche expérimentale et translationnelle du CePO sont optimales grâce à, d'une part l'installation des laboratoires à l'ISREC et, d'autre part, la synergie entre la division d'immuno-oncologie clinique de l'Institut Ludwig et les cliniciens du CePO en charge du mélanome.

6.1 Angiogenèse tumorale

Clinical use of recombinant TNF as antivasular therapy of cancer.

*Ferdy J. Lejeune (1), Curzio Rüegg (1), Timo ten Hagen (2), Alexander M.M. Eggermont (2).
1 : Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie, CHUV, Lausanne, Switzerland ; 2 : Daniel Den Hoed Cancer Clinic and University Hospital, Rotterdam, The Netherlands.*

Tumour Necrosis Factor (TNF) is a trimeric cytokine with pleiotropic effects. It is proapoptotic in vitro, and induces biological effects ranging from vasoplegia and increased blood vessels permeability to destruction of angiogenic tumour vessels in vivo. Because of its systemic toxicity it cannot be used as a systemic antitumour treatment. We designed a protocol for regional administration of recombinant TNF, using Isolated Limb Perfusion (ILP) which allows to administer efficient local TNF concentration with minimal systemic side effects. This treatment proved to be ideal for tumours located on a limb and that are irresectable because of their number and/or their dimension such as melanomas, soft tissue sarcomas (STS) and carcinomas. Because of antitumour synergistic effects, TNF was associated to chemotherapy (melphalan), with (TIM-ILP) or without (TM-ILP) Interferon gamma.

World-wide experience on melanoma in-transit metastases included 6 studies with 295 patients. A complete response (CR) rate of 72 to 90% was obtained after TIM-ILP and of 61 to 87% after TM-ILP. Data from two studies with 155 patients treated with melphalan alone in ILP showed a CR rate of 52 to 58%. Recent results suggest that ILP with TNF is especially efficient in bulky metastases.

The European experience of 260 patients with irresectable STS treated in 4 studies consisting in TIM-ILP and TM-ILP showed an objective (complete + partial) response rate of 56.5 to 82.6 %. The proportion of patients who had a durable limb salvage from amputation ranked from 74 % to 87 %.

Angiographic studies showed that TNF produces an elective destruction of tumour vessels, leaving intact normal quiescent vessels. PET-scan demonstrated the selective disappearance of tumour hypermetabolic area linked to hypervascularisation. Tumour vascular disruption parallels the induction of endothelial cell apoptosis *in vivo* and the suppression of endothelial cell adhesion *in vitro* mediated by $\alpha V\beta 3$, an integrin critically involved in controlling survival of angiogenic endothelial cells. Another property of TNF is that it increases intratumoural vessel permeability and reduces interstitial pressure, facilitating drug penetration in tumours. Thus, the potent antitumour activity of ILP with TNF and melphalan is due to a dual targeting effect: TNF hits tumour vessels and melphalan hits tumour cells. Considering that angiogenic vessels consist of normal host endothelial cells, one may expect that all tumours located on a limb can be treated regardless of their origin and histology.

TIM/TM-ILP for melanoma and STS is the first clinical treatment based on the administration of TNF and the first clinical anti-cancer therapy in which disruption of the tumor vasculature is an essential component of the anti-tumor activity.

Modulation of CDK2, cyclin D1, P16^{INK4A}, P21^{WAF} and P27^{KIP1} expression in endothelial cells by TNF/IFN γ .

Olivier Dormond, Ferdy J. Lejeune and Curzio Rüegg

Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie (CePO), University of Lausanne Medical School, Lausanne, Switzerland

Background. Regional administration of high doses tumor necrosis factor (TNF) and interferon γ (IFN γ) to metastatic melanoma patients causes selective disruption of the tumor vasculature. This effect is paralleled by decreased endothelial cell proliferation and suppressed integrin $\alpha V\beta 3$ -mediated adhesion *in vitro*. Overexpression of the cyclin dependent kinase (cdk) inhibitory protein p16^{INK4a} was reported to interfere with integrin $\alpha V\beta 3$ -dependent melanoma cell adhesion. Materials and methods. TNF and IFN γ -treated HUVEC were analyzed for cell cycle progression and for protein expression by flow cytometry and Western blotting, respectively. p16^{INK4a} was overexpressed by transient transfection, and HUVEC adhesion tested in short term adhesion assays. Results. TNF and IFN γ synergistically induced a G1 arrest associated with reduced levels of cyclin D1 and cdk2, increased expression of the cdk inhibitors p16^{INK4a}, p21^{WAF} and p27^{Kip1}. p16^{INK4a} overexpression, however, had no effect on $\alpha V\beta 3$ -mediated adhesion. Conclusion. These results implicate the down-regulation of cyclin D1 and cdk-2, and up-regulation of p16^{INK4a}, p21^{WAF} and p27^{Kip1} in the suppression of endothelial cell proliferation induced by TNF/IFN γ and demonstrate that increased p16^{INK4} levels is not sufficient to suppress $\alpha V\beta 3$ -mediated endothelial cell adhesion.

Prostaglandin E₂ promotes integrin α V β 3-dependant endothelial cell adhesion, RAC-activation and spreading through AND CAMP/PKA-dependant signaling

Olivier Dormond, Manuela Bezzi, Agnese Mariotti and Curzio Rüegg‡

From the Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie (CePO), University of Lausanne Medical School, CH-1011 Lausanne, Switzerland

Inhibition of endothelial cell COX-2 by non steroidal anti-inflammatory drugs suppress α V β 3-dependent Rac activation, endothelial cell spreading, migration and angiogenesis (Dormond et al., (2001) *Nature Med.* 7, 1041-1047). Here we investigated the role of the COX-2 metabolites PGE₂ and TXA₂ in regulating human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) adhesion and spreading. We report that PGE₂ accelerated α V β 3-mediated HUVEC adhesion and promoted Rac activation and cell spreading while the TXA₂ agonist U46619 retarded adhesion and inhibited spreading. We show that the cAMP level and the cAMP-regulated protein kinase A (PKA) activity are critical mediators of these PGE₂ effects. α V β 3-mediated adhesion induced a transient COX-2-dependent rise in cAMP levels, while the cell permeable cAMP analogue 8-brcAMP accelerated adhesion, promoted Rac activation and cell spreading in the presence of the COX-2 inhibitor NS-398. Pharmacological inhibition of PKA completely blocked α V β 3-mediated adhesion. A constitutively active Rac mutant (L61Rac) rescued α V β 3-dependent spreading in the presence of NS398 or U46691, but did not accelerate adhesion, while a dominant negative Rac mutant (N17Rac) suppressed spreading without affecting adhesion. α 5 β 1-mediated HUVEC adhesion, Rac activation and spreading were not affected by PGE₂, U46691, 8-brcAMP or by the inhibition of PKA. In conclusion, these results demonstrate that PGE₂ accelerates α V β 3-mediated endothelial cell adhesion through the cAMP-dependent PKA activation and induces α V β 3-dependent spreading via cAMP- and PKA-dependent Rac activation.

Essential role of integrins in survival of quiescent endothelial cells revealed by adenovirus-mediated expression of a transdominant negative integrin in vivo

Giuseppe Vassalli^{1,2}, Jeannine Bamat³, Grégory Bieler⁴, Claude Bonnard³, Cécile Paroz^{4, #}, Delphine Oguey^{4, ¶}, and Curzio Rüegg^{3,4}

(1) Division of Cardiology, (2) Division of Experimental Surgery, University of Lausanne Medical School, CH-1011 Lausanne, Switzerland; (3) Swiss Institute for Experimental Cancer Research, CH-1066 Epalinges, Switzerland, (4) and Multidisciplinary Oncology Center, University of Lausanne Medical School, CH-1011 Lausanne, Switzerland

Experimental evidence indicates that integrin adhesion receptors are critically involved in promoting endothelial cell survival during angiogenesis. In contrast, little is known on the requirement for integrins for the survival of non-angiogenic endothelial cells in quiescent vessels. We previously showed that expression of an isolated integrin β subunit cytoplasmic domain in endothelial cells *in vitro* disrupted integrin-mediated cell adhesion through a transdominant negative effect, resulting in cell detachment and apoptosis. To evaluate the role of integrins for survival of quiescent endothelial cells *in vivo*, we instilled a recombinant adenovirus expressing a transdominant negative integrin consisting of the β 1 cytoplasmic domain fused to the extracellular domain of murine CD4 (L3T4) (AdCMV-CH1) into rat carotid

arteries. Control arteries were instilled with a recombinant adenovirus expressing an inactive construct lacking the $\beta 1$ cytoplasmic tail (AdCMV-CH2). Construct expression was monitored by double immunofluorescence staining using anti-L3T4 and anti-von Willenbrand factor antibodies. Both CH1 and CH2 constructs were expressed in a majority of endothelial cells. At 24 hours post-infection, CH1-expressing endothelial cells rounded up and detached from the vessel wall. No CH1-expressing cells were detectable 48 hours post-infection. In contrast, CH2-expressing cells retained their flattened morphology, did not detach, and were detected up to 6 days post-infection. DNA fragmentation (TUNEL assay) and active caspase-3 were demonstrated in CH1-, but not CH2-, expressing endothelial cells. Cleavage of procaspase-3 was also observed in AdCMV-CH-1-, but not AdCMV-CH-2-, infected cultured endothelial cells. These results demonstrate that functional integrins are essential for survival of quiescent arterial endothelial cells *in vivo*.

Essential role of integrin-dependent Akt activation for suppressing tumor necrosis factor-induced endothelial cell apoptosis

Grégory Bieler (1), Timo L.M. ten Hagen (2), Olivier Dormond (1), Jeanine Bamat (3), Maya Ameyar (4), Salem Chouaib (4), Alexander M.M. Eggermont (2), Matthias Grell (5), Simon L. Goodman (5), Ferdy Lejeune (1) & Curzio Rüegg (1)*

1) Laboratory of the Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie (CePO), School of Medicine, University of Lausanne, Switzerland, 2) Laboratory for Experimental Surgical Oncology, Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands, 3) Swiss Institute for Experimental Cancer Research (ISREC), Epalinges, Switzerland, 4)INSERM UNIT U487, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France, 5) Preclinical Research Oncology, Merck KGaA, Darmstadt, Germany

Tumor necrosis factor (TNF) is a potent modulator of endothelial cell function. Depending on the vascular context it induces endothelial cell activation and survival, or apoptosis. The physiological extracellular cues determining which response will prevail have remained elusive. Here we report that survival of endothelial cells exposed to TNF is critically dependent on integrin ligation and Akt activation. It is associated with enhanced FKHR phosphorylation, increased MDM2 levels, and suppressed MEK, p38 and JNK phosphorylation. Activation of Nuclear Factor- κ B by TNF is also necessary for survival, but it does not depend on integrin ligation. Furthermore, the pharmaceutical compound EMD121974, an α V β 3/ α V β 5 integrin antagonist, sensitizes endothelial cells to TNF-induced apoptosis *in vitro* and enhances TNF anti-tumor activity *in vivo*. These findings demonstrate the critical role of integrin-dependent signaling in suppressing TNF-induced apoptosis with broad implications to TNF biology and therapy.

A microarray-based screening for the identification of genes induced by tumor necrosis factor through a integrin/pkb-akt-dependent pathway in endothelial cells.

Grégory Bieler and Curzio Rüegg

Laboratory of the Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie (CePO), Swiss Institute for Experimental Cancer Research (ISREC), Epalinges, Switzerland

Tumor Necrosis Factor (TNF) is a pleiotropic regulator of endothelial cell function. In normal tissues TNF acts as a potent endothelial cell activator and inducer of inflammation, while in tumors it causes endothelial cell apoptosis and tumor necrosis. The physiological cues that regulate this dual response are not fully understood. Suppression of TNF-induced apoptosis requires concomitant activation of the NF- κ B and PKB/Akt signaling pathways. Importantly,

basal and TNF-induced PKB/Akt activation depends on integrin ligation and signaling. To date little is known on integrin and PKB/Akt-regulated genes mediating endothelial cell survival in response to TNF.

Here we propose the use of DNA microarray technology to identify genes regulated by TNF which are modulated by integrin/PKB-dependent signaling in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). To this purpose HUVEC are exposed to TNF under conditions of integrin ligation (i.e. as a monolayer plated on fibronectin), in the absence or presence of pharmacological or molecular inhibitor of PKB/Akt signaling, or under conditions of non-integrin ligation (e.g. as cell aggregates). Identification of TNF and PKB-dependent genes will contribute to further understanding of the regulation of endothelial cell survival and death in response to TNF with potentially relevant therapeutic implications.

We have obtained the gene expression profile of HUVEC plated on fibronectin under serum free conditions and stimulated by TNF for 0.5, 2 and 6 hours. Time course experiments revealed a trend toward the downregulation of gene expression in the absence of TNF, and a trend toward the upregulation in the presence of TNF. 17/20 top upregulated genes were confirmed in a duplicate experiment, while only 9/20 top downregulated genes were confirmed in a duplicate experiment at 6 hour TNF stimulation. Most of the top 20 upregulated genes are known TNF-target genes.

Gene down regulation in the absence of TNF was an unexpected result possibly due to the lack of serum during the experiment or to the fact that HUVEC were detached and plated before the experiment. These hypotheses will be tested in future experiments.

We are currently analyzing the TNF effect on up/down gene regulation by considering the relative level of expression of each individual gene. We have already obtained expression data on HUVEC aggregates cultured in the absence or presence of TNF. These data are currently being analyzed. To specifically identify genes induced by TNF through the PKB/Akt pathway, we will use pharmacological (Ly294002 or wortmannin), molecular (antisense, siRNA or DN-AKT constructs) inhibitors of PKB/Akt activation or expression. Candidate genes will be validated by independent methods and their functional relevance tested in cell culture and in vivo experiments.

We are indebted to J. Wyniger, O. Hagenbüchle (DAF) for printing the DNA microarray technical support, M. Delorenzi, V. Jagannathan, P. Farmer, E. Feytmans (BCF) for helping in experimental design and data analysis. This work is supported by the MEDIC 2000/NCCR program on gene expression in cancer.

6.2 Mécanismes moléculaires d'invasion du mélanome

Curzio Rüegg Laetitia Pansier and Agnese Mariotti

Laboratory of the Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie (CePO), University of Lausanne Medical School, and Swiss Institute for Experimental Cancer Research (ISREC), 155 Chemin des Boveresses, CH-1066 Epalinges,

Cellular malignant transformation results from the deregulation of multiple signaling pathways. Growth factor receptors, integrins and cell-cell adhesion receptors activate signaling cascades that cooperate to promote the appearance and establishment of a malignant phenotype in cancer cells. Understanding how different receptors functionally

interact and how the signaling pathways that they activate are integrated in tumor cells is of primary importance in order to identify new molecular targets for therapeutic intervention. Melanoma malignant progression usually correlates with increased expression of the integrin $\alpha V\beta 3$, the cell-cell adhesion receptor N-cadherin, the neurotrophin receptor p75^{NTR}. There is evidence that these proteins activate signaling pathways that promote melanoma invasion and metastasis formation. Our goal is to study the regulation of the adhesive and signaling properties of $\alpha V\beta 3$ and N-cadherin by growth factors in malignant melanoma. In particular we are analyzing whether abnormal formation and activation of signaling complexes involving adhesion- and growth factor- receptors in membrane rafts can contribute to melanoma malignant progression. In an effort to define the molecular mechanisms of the cross-talk between these different receptor systems and to identify key signaling components, we will analyse protein patterns present in distinct membrane domains (proteomics) during cell invasion.

6.3 Hématopoïèse foetale humaine

Long-term ex-vivo expansion of human fetal liver primitive hematopoietic progenitor cells in stroma-free cultures.

Rowayda Peters (1), Serge Leyvraz (1), Eveline Faes-van't Hull (1), Philippe Jaunin (1), Stefan Gerber (2) and Pierre Rollini (1).

1) Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie, and 2) Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital, CH-1011 Lausanne, Switzerland

Successful expansion of hematopoietic cells in *ex-vivo* cultures will have important applications in transplantation, gene therapy, immunotherapy and potentially also in the production of non-hematopoietic cell types. Hematopoietic stem cells (HSC), with their capacity to both self-renew and differentiate into all blood lineages, represent the ideal target for expansion protocols. However, human HSC are rare, poorly characterized phenotypically and genotypically, and difficult to test functionally. Defining optimal culture parameters for *ex-vivo* expansion has been a major challenge. We devised a simple and reproducible stroma-free liquid culture system allowing long-term expansion of putative hematopoietic progenitors contained within frozen human fetal liver (FL) crude cell suspensions. Starting from a small number of total nucleated cells, a massive hematopoietic cell expansion, reaching $>10^{13}$ fold the input cell number after ~300 days of culture, was consistently achieved. Cells with a primitive phenotype were present throughout the culture and also underwent a continuous expansion. Moreover, the capacity for multilineage lympho-myeloid differentiation, as well as the recloning capacity of primitive myeloid progenitors, were maintained in culture. With its better proliferative potential as compared to adult sources, FL represents a promising alternative source of HSC, and the culture system described here should be useful for clinical applications.

6.4 Immunologie et immunothérapie du cancer

Le **CePO** conduit un programme important d'étude de l'immunologie du mélanome et d'immunothérapie avec la division d'Onco-immunologie clinique de l'Institut Ludwig (Profs Jean-Charles Cerottini et Pedro Romero).

7. Collaborations et sociétés

- Groupe suisse d'étude sur le cancer (SIAK et SAKK). Groupe Sarcome, 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).
- European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (S. Leyvraz, member of the scientific committee of the Solid Tumour Working Group).
- International Society for Regional Cancer Therapy (ISRCT), President Prof. Ferdy J. Lejeune
- GELA (Groupe international 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

- Cellular and molecular analysis of the anti-tumor vasculature activity of Tumor Necrosis Factor
- Transcriptional targeting of replicating adenoviruses for cancer gene therapy.
- Design, study and biomedical applications of coiled oligomers (programme SCOPE)
- Tumor-Host interaction: diagnostic and therapeutic aspects of tumor angiogenesis (Project A4 of the NCCR Molecular Oncology Program)

8.2 Programmes européens

- Le CePO 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

- **Fondation Muchamp** Modulation of endothelial cell progenitor mobilization, differentiation and homing to sites of angiogenesis: a novel therapeutic approach to cancer and cardiovascular disease
- **MEDIC 2000**. A microarray-based screening for the identification of genes induced by tumor necrosis factor through a integrin/pkb-akt-dependent pathway in endothelial cells
- **CORE Pharmacia**: Molecular and functional analysis of the anti-angiogenic activity of Celecoxib: Identification and validation of surrogate markers of angiogenesis in experimental breast and colon cancer
- **Fondazione San Salvatore**: Integrin-dependent Akt activation protects endothelial cells against TNF-induced apoptosis: analysis of the mechanisms of activation of Akt activation and identification of Akt target genes
- **ONCOSUISSE**: Inactivation of endothelial cell integrin alpha-V-beta-3 by targeting its cytoplasmic domain as a strategy to disrupt the tumor vasculature.
- **LSCC**: Analysis of the molecular events associated with the inactivation of integrin alphaVbeta3 function in endothelial cells induced by high doses 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 alphaVbeta3".
- **Ligue Vaudoise contre le Cancer** : caractérisation et expansion des cellules souches hématopoïétiques périphériques.
- **Fond'Action contre le cancer** : Immunothérapie adoptive pour le traitement des tumeurs par l'utilisation de lymphocytes-T cytotoxiques spécifiques.

9. Publications du CEPO en 2002

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	02	TOTAL
Own clinical research	2	7	4	3	2	3	10	4	2	2	3	
Reviews & chapters (clinical)	3	4	4	8	3	5	11	4	5	2	12	
Own experimental research	0	0	0	4	1	5	6	2	3	3	5	
Collaboration with LICR	0	2	0	1	3	3	4	6	5	9	6	
Collaboration in CH	0	3	1	4	3	3	3	6	8	5	4	
International collaboration	11	11	6	6	6	6	14	10	3	6	9	
TOTAL	16	27	15	26	18	25	48	32	26	27	39	

9.1 Articles publiés en 2002 (par ordre alphabétique)

1. Bakr M., N. Ketterer, S. Leyvraz, J. Bauer : High-dose chemotherapy and autologous blood test stem cell support in male patients with germ-cell tumors. Société Suisse de Médecine interne, 25-27.4.2002, Genève
2. Borner MM, Dietrich D, Stupp R, Morant R, Honegger H, Wernli M, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin in first- and second-line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1759-66.
3. Delbaldo C, Faivre S, Monnerat C, Le Chevalier T. [New drugs in bronchial cancer]. *Presse Med* 2002;31(17):802-9.
4. Dormond O, Lejeune FJ, Ruegg C. Modulation of cdk2, cyclin D1, p16INK4a, p21WAF and p27Kip1 expression in endothelial cells by TNF/IFN gamma. *Anticancer Res* 2002;22(6A):3159-63.
5. Dormond O, Bezzi M, Mariotti A, Ruegg C. Prostaglandin E2 promotes integrin alpha Vbeta 3-dependent endothelial cell adhesion, rac-activation, and spreading through cAMP/PKA-dependent signaling. *J Biol Chem* 2002;277(48):45838-46.
6. Dutoit V, Rubio-Godoy V, Doucey MA, Batard P, Lienard D, Rimoldi D, et al. Functional avidity of tumor antigen-specific CTL recognition directly correlates with the stability of MHC/peptide multimer binding to TCR. *J Immunol* 2002;168(3):1167-71.
7. Eggermont AM, Keilholz U, Autier P, Ruiter DJ, Lehmann F, Lienard D. The EORTC Melanoma Group: a comprehensive melanoma research programme by clinicians and scientists. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer* 2002;38 Suppl 4:S114-9.
8. Faivre S, Le Chevalier T, Monnerat C, Lokiec F, Novello S, Taieb J, et al. Phase I-II and pharmacokinetic study of gemcitabine combined with oxaliplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer and ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 2002;13(9):1479-89.

9. Freymond D, Guignet R, Lhote P, Passaquin AC, Ruegg UT. Calcium homeostasis and glucose uptake of murine myotubes exposed to insulin, caffeine and 4-chloro-m-cresol. *Acta Physiol Scand* 2002;176(4):283-92.
10. Givel JC, Aellen S, Moubayed H, Michetti P, Dorta G, Popescu R. [Colorectal cancer: curative treatment and surveillance]. *Rev Med Suisse Romande* 2002;122(9):417-9.
11. Guggisberg D, Cerottini JP, Krischer J, Braun R, Dietrich PY, Lienard D. [Recommendations for the management of melanoma]. *Rev Med Suisse Romande* 2002;122(1):5-8.
12. International Breast Cancer Study Group (IBCSG) (Lausanne : S. Levyraz) : Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer : a randomized trial. *J. Natl Cancer Inst.* 94, 14 : 1054-1065, 2002.
13. Keilholz U, Martus P, Punt CJ, Kruit W, Mooser G, Schadendorf D, et al. Prognostic factors for survival and factors associated with long-term remission in patients with advanced melanoma receiving cytokine-based treatments: second analysis of a randomised EORTC Melanoma Group trial comparing interferon-alpha2a (IFNalpha) and interleukin 2 (IL-2) with or without cisplatin. *Eur J Cancer* 2002;38(11):1501-11.
14. Lejeune FJ. Clinical use of TNF revisited: improving penetration of anti-cancer agents by increasing vascular permeability. *J Clin Invest* 2002;110(4):433-5.
15. Lejeune FJ. The impact of surgery on the course of melanoma. *Recent Results Cancer Res* 2002;160:151-7.
16. Lejeune FJ, Liénard D. Who should we consider for isolated limb perfusion? In: Newton Bishop J, A., Gore M, editors. *Melanoma: critical debates*. Oxford: Blackwell Science; 2002. p. 230-237.
17. Monnerat C. Chimio-prévention et oncogénétique – Extraits de la 2è conférence de Saint-Gall. *Lettr Cancerol*, 10, 4, 2002.
18. Monnerat C. Carcinogénèse – Quelle est la part des facteurs héréditaires ? *Lettr Cancerol*, 11, 1, 2002.
19. Monnerat C, Faivre S, Temam S, Bourhis J, Raymond E. End points for new agents in induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancers. *Ann Oncol* 2002;13(7):995-1006.
20. Monnerat C, Bressac-De Paillerets B, Demenais F. Interactions entre gènes : L'exemple du mélanome familial. *Lettr Cancerol*, 11, 2 : 58-60, 2002.
21. Morant R, Hsu Schmitz SF, Bernhard J, Thurlimann B, Borner M, Wernli M, et al. Vinorelbine in androgen-independent metastatic prostatic carcinoma--a phase II study. *Eur J Cancer* 2002;38(12):1626-32.
22. Moubayed H, Popescu R, Aellen S, Givel JC, Michetti P, Dorta G. [Detection and prevention of colorectal cancer]. *Rev Med Suisse Romande* 2002;122(9):413-6.
Oosterman S, Decosterd LA, Buclin T, Stupp R, Leyvraz S, Csajka C : Population pharmacokinetic of Temozolomide (TMZ) in plasma and CSF in malignant glioma patients. Journée d'interaction des groupes de recherche des facultés de médecine de Genève et Lausanne, Changins 10.10.2002
23. Peters R, Leyvraz S, Faes-Van't Hull E, Jaunin P, Gerber S, Rollini P. Long-term ex vivo expansion of human fetal liver primitive haematopoietic progenitor cells in stroma-free cultures. *Br J Haematol* 2002;119(3):792-802.
24. Raymond E, Campone M, Stupp R, Menten J, Chollet P, Lesimple T, et al. 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;38(10):1348-50.
25. Romero P, Valmori D, Pittet MJ, Zippelius A, Rimoldi D, Levy F, et al. Antigenicity and immunogenicity of Melan-A/MART-1 derived peptides as targets for tumor reactive CTL in human melanoma. *Immunol Rev* 2002;188:81-96.

26. Rosti G, Ferrante P, Ledermann J, Leyvraz S, Ladenstein R, Koscileniak E, et al. High-dose chemotherapy for solid tumors: results of the EBMT. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;41(2):129-40.
27. Ruegg C, Dormond O, Foletti A. Suppression of tumor angiogenesis through the inhibition of integrin function and signaling in endothelial cells: which side to target? *Endothelium* 2002;9(3):151-60.
28. Rüegg C. Targeting the tumor vasculature as an anti-cancer therapy : emerging paradigms and open questions. *Swiss Medical Forum*, 14 : 317-323, 2002.
29. Sessa C, Cuvier C, Caldiera S, Bauer J, Van Den Bosch S, Monnerat C, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic studies of the taxoid derivative RPR 109881A administered as a 1-hour or a 3-hour infusion in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2002;13(7):1140-50.
30. Speiser DE, Lienard D, Pittet MJ, Batard P, Rimoldi D, Guillaume P, et al. In vivo activation of melanoma-specific CD8(+) T cells by endogenous tumor antigen and peptide vaccines. A comparison to virus-specific T cells. *Eur J Immunol* 2002;32(3):731-41.
31. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1375-82.
32. Valmori D, Dutoit V, Schnuriger V, Quiquerez AL, Pittet MJ, Guillaume P, et al. Vaccination with a Melan-A peptide selects an oligoclonal T cell population with increased functional avidity and tumor reactivity. *J Immunol* 2002;168(8):4231-40.
33. Valmori D, Scheibenbogen C, Dutoit V, Nagorsen D, Asemissen AM, Rubio-Godoy V, et al. Circulating Tumor-reactive CD8(+) T cells in melanoma patients contain a CD45RA(+)CCR7(-) effector subset exerting ex vivo tumor-specific cytolytic activity. *Cancer Res* 2002;62(6):1743-50.
34. Zippelius A, Pittet MJ, Batard P, Rufer N, de Smedt M, Guillaume P, et al. Thymic selection generates a large T cell pool recognizing a self-peptide in humans. *J Exp Med* 2002;195(4):485-94.
35. Zouhair A, Weber D, Belkacemi Y, Ketterer N, Dietrich PY, Villa S, et al. Outcome and patterns of failure in testicular lymphoma: a multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(3):652-6.

9.2 Chapitres de livre

D. Hauzenberger, C. Rüegg and J. Klominek Role of Tenascin-C for inhibition of T cell adhesion, migration and activation. (In Press) Landes Bioscience Publishers (Book Chapter)

Leyvraz S. : Mélanomes oculaires métastatiques.

Dans : Tumeurs intraoculaires. Leonidas Zografos, Société Française d'Ophtalmologie. Masson Eds, pp 212-229, 2002.

Stupp R, Vokes EE: Head and Neck Tumors. In: Oncologic Therapies, Editors: Vokes EE, Golomb HM. 2nd edition, Springer, Berlin and Heidelberg, 2002

9.3 Articles sous presse

M.-A. Doucey, D. F. Legler, M. Faroudi, N. Bucheron, D. Naeher, D. Hudrisier, C. Rüegg, E. Palmer, L.-C. Cerottini, S. Valitutti, C. Bron and I. Luescher. Convergence of integrin and TCR/CD8-mediated signals is required for cytotoxic T lymphocyte activation. *J. Cell Biol.* (*in press*)

C. Rüegg (2003) Vascular integrins in angiogenesis. *Cell Molec Life Sci* (*in press*)

C. Rüegg, R. Driscoll, P. Werffely-George and R. Stupp Translational research in tumor angiogenesis: from bench to bedside and back to the bench. *Bulletin Suisse du Cancer* (*in press*)

Voelter V*, Stupp R*, Matter M, Gillet M, Bouzourene H, Leyvraz S, Coucke P. Preoperative Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy (HART) and Concomitant CPT-11 in Advanced Rectal Carcinoma. A phase I Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003 (*in press*)

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

(Faslodex) as hormonal treatment in postmenopausal patients with advanced breast cancer (ABC) progressing after treatment with tamoxifen and non-steroidal aromatase inhibitors : an ongoing phase II SAKK trial.

L. Perey et al, on behalf of the SAKK.

Fulvestrant 18-22 Octobre ESMO Nice : Poster presentation. Abstract no 172

Fulvestrant ('faslodex') as hormonal treatment in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing after treatment with tamoxifen and aromatase inhibitors.

L. Perey et al, on behalf of the SAKK.

11-14 Décembre 25th Annual Symposium San Antonio (Breast Cancer symposium) Poster presentation. Abstract no 249

Modulation of CDK2, CYCLIN D1, P16INK4A, P21WAF AND P27KIP1 expression in endothelial cells by TFN/IFN γ .

Olivier Dormond, Ferdy J. Lejeune and Curzio Rüegg

Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie (CePO), University of Lausanne Medical School, CH-1011 Lausanne, Switzerland

Prostaglandin E2 promotes α V β 3-dependent endothelial cell adhesion, RAC-activation and spreading through CAMP/PKA-dependent signalling.

Olivier Dormond, Manuela Bezzi, Agnese Mariotti and Curzio Rüegg

From the Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie (CePO), University of Lausanne Medical School, CH-1011 Lausanne, Switzerland

Suppression of tumor angiogenesis through the inhibition of integrin function and signalling in endothelial cells : wich side to target ?

Rüegg C., Dormond O., and Foletti A.

Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie (CePO), University of Lausanne Medical School, CH-1011 Lausanne, Switzerland

Une nouvelle cible pour la thérapeutique anticancéreuse : la vascularisation tumorale. Nouveaux paradigmes et questions non résolues.

Curzio Rüegg

Vascular integrins : pleiotropic adhesion and signalling molecules in vascular homeostasis and angiogenesis.

Curzio Rüegg+ and Agnese Mariotti

Essential role of integrins in survival of quiescent endothelial cells revealed by adenovirus-mediated expression of a transdominant negative integrin in vivo

Giuseppe Vassalli^{1,2}, Jeannine Bamat³, Grégory Bieler⁴, Claude Bonnard³, Cécile Paroz⁴, #, Delphine Oguey⁴, ¶, and Curzio Rüegg^{3,4}

(1) Division of Cardiology, (2) Division of Experimental Surgery, Lausanne, Switzerland; (3) Swiss Institute for Experimental Cancer Research, Epalinges, Switzerland, (4) and Multidisciplinary Oncology Center, Lausanne, Switzerland

Integrins suppress tumor necrosis factor-induced endothelial cell apoptosis through the phosphoinositide-3 kinase/AKT signalling pathway.

Grégory Bieler¹, Olivier Dormond¹, Jeanine Bamat², Maya Ameyar³, Salem Chouaib³, Matthias Grell⁴, Simon L. Goodman⁴, Ferdy Lejeune¹ & Curzio Rüegg^{1*}

1) Laboratory of the Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie (CePO), School of Medicine, University of Lausanne, Epalinges, Switzerland, - 2) Swiss Institute for Experimental Cancer Research, Epalinges, Switzerland – 3) INSERM UNIT U487, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France – 4) Preclinical Research Oncology, Merck KGaA, D-64271 Darmstadt, Germany

Long-term ex-vivo expansion of human fetal liver primitive hematopoietic progenitor cells in stroma-free cultures.

Rowayda Peters, 1 Serge Leyvraz, 1 Eveline Faes-van't Hull, 1 Philippe Jaunin, 1 Stefan Gerber 2 and Pierre Rollini 1

1Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie, and 2Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital, CH-1011 Lausanne, Switzerland

Preliminary results of a phase II study of a 3-hour infusion ET-743 in ovarian cancer (OC) in patients failing platinum-taxanes.

F. De Braud, N. Colombo, J. Bauer et al.

IVth National Congress of Medical Oncology. *Annals of Oncology*, Suppl. 3, Vol. 13, pp. 77 poster A 37.

Oxaliplatin (OXA) combined with Irinotecan (CPT-11) and 5 FU/Leucovorin (OCFF) in metastatic colo-rectal cancer (MCRC) : Phase I-II study.

A.-D. Roth, Y. Seium, T. Ruhstaller, J. Bauer et al.

ASCO Meeting, Vol. 21, 2002, No. 570.

Phase II and Pharmacokinetics study of 3-hour infusion ET-743 in ovarian cancer patients failing platinum-taxanes.

N. Colombo, G. Capri, J. Bauer et al.

Proceedings of ASCO, Vol. 21, 2002, Poster No. 880.

High dose chemotherapy and autologous blood stem cells support in patients with aggressive T-cell lymphomas.

M. Bakr, N. Ketterer, A. Rosselet, T. Kovacovics, V. Frossard, R. Stupp, J. Bauer et al.

Proceedings of ASCO, Vol. 21, 2002, Poster No. 1147.

Capecitabine hormone refractory metastatic prostate cancer. Phase II trial of the SAKK

R.H.J. Morand, D. Dietrich, S. Glesen, M. Bonomo, M. Borner, J. Bauer et al.

Proceedings of ASCO, Vol. 21, 2002, Abstract 2442.

Phase II study of Salvage ET-743 given in a 3-hour infusion in ovarian cancer patients.

C. Sessa, N. Colombo, J. Bauer et al.

Annals of oncology XIII (Suppl. 5), p. 109, Abstract 397 : présentation orale.

High dose chemotherapy and autologous blood stem cells support in male patients with germ cell tumors

M. Bakr, N. Ketterer, S. Leyvraz, J. Bauer.

70ème Assemblée annuelle de la Société Suisse de Médecine Interne.

Poster 367 in Forum, Suppl. 8, 10 avril 2002.

Clinical results from a phase II trial of pemetrexed + gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer (abstract 483PD).

Monnerat, C., Le Chevalier, T., Novello, S., Rusthoven, J., Nguyen, B., Liepa, A., Brahmer, J., Kelly, K., Bunn, P., and Ettinger, D.
Ann.Oncol 13(Suppl 5), 132. 2002.

Phase II trial of pemetrexed + gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer: importance of survival over response.

Ettinger, D., Monnerat, C., Kelly, K., Novello, S., Brahmer, J., Readett, J., Rusthoven, J., and Bunn, P.
Proceedings.of the American Society of Clinical Oncology 21(1), 311a. 1-1-2002.

Prolonged survival of patients with liver metastases from ocular melanoma : multicentric experience with fotemustine hepatic arterial infusion.

S. Leyvraz, W. Bosshard, R. Salmon, G. Fiorentini, U. Keilholz, M. Gillet, L. Zografos, R. Popescu
ASCO Annual meeting, Orlando, May 18-21, 2002.

Managing overt clinical metastases from uveal melanoma. S. Leyvraz :
24th Ophthalmic Oncology Task Force meeting, Alicante, 4.10.2002.

Use of a combined in-line PET-CT scanner to assess the efficiency of STI-571 for the treatment of gastro-intestinal stromal tumor (GIST).

G. Barghouth, S. Leyvraz, G.K. von Schulthess, A. Bischoff Delaloye, P. Schnyder, G.W. Goerres.
Société Suisse de Médecine Nucléaire, 6-8 juin 2002, Aarau.

Use of CT-Scan to assess the efficiency of STI-571 for the treatment of gastro intestinal stromal tumor.

O. Matzinger, S. Leyvraz, G. Goerres, P. Schnyder, G. Barghouth.
Société Suisse de Médecine Nucléaire, 6-8 juin 2002, Aarau.

Long-term expansion of transplantable human fetal liver hematopoietic stem cells in stroma-free culture.

P. Rollini, E. Faes-van't Hull, S. Kaiser, U. Kapp, S. Leyvraz.
Proc. ASH meeting, Philadelphia, Dec. 6-10, 2002.

Full-dose chemotherapy with cisplatin/5-FU and concomitant boost accelerated radiotherapy for locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck.

Jürg Kutter, Mahmut Ozsahin, Philippe Pasche, Roger Stupp.
Proc ESMO, Ann Oncol 13 (suppl. 5), 154 {abstract # 566P}, 2002

Preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) and concomitant CPT-11 in advanced rectal carcinoma.

Verena Volter, Roger Stupp, Maurice Matter, Michel Gillet, Hanifa Bouzourene, Serge Leyvraz, Philippe Coucke.
A phase I trial. Proc ESMO, Ann Oncol 13 (suppl. 5), 90 {abstract # 324}, 2002

EORTC Brain Tumor Group study 26971: First line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors. A phase II study.

Van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Brandes AA, Menten J, Stupp, R, Frenay M, van der Rijt CCD, Kros JM, Allgeier A, Gorlia, T.

Neuro-Oncology 4, 378 {abstract # 255}, 2002

Maintenance treatment with 2-monthly rituximab after standard weekly x 4 rituximab induction significantly improves event-free survival in patients with follicular lymphoma.

Ghielmini 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

8th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano 12-15. June 2002

High-dose chemotherapy and autologous blood stem cell support in patients with aggressive T-cell lymphomas.

Mohammad Bakr, Nicolas Ketterer, Anne Rosselet, Tibor Kovacsovics, Valerie Frossard, Roger Stupp, Jean Bauer, Françoise Delacretaz, Serge Leyvraz.

Proc Am Soc Clin Oncol 21: 287a {abstract # 1147}, 2002

Oxaliplatin (OXA) combined with irinotecan (CPT-11) and 5FU/leucovorin (OCFL) in metastatic colorectal cancer (MCRC): a phase I-II study.

Arnaud D Roth, Yodit Seium, Thomas Ruhstaller, Jean Bauer, Claudio Soravia, Gilles Mentha, Christelle Trembleau, Rudolf Morant, Roger Stupp.

Proc Am Soc Clin Oncol 21: 143a {abstract # 570}, 2002

EORTC brain tumor group study 26971: first line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors; a phase II study.

Martin J van den Bent, M J Taphoorn, A A Brandes, J Menten, R Stupp, M Frenay, C C van der Rijt, J M Kros, A Allgeier, T Gorlia,.

Proc Am Soc Clin Oncol 21: 72a {abstract # 285}, 2002

Phase II study on glufosfamide administered as a 60 minute infusion every 3 weeks in recurrent glioblastoma multiforme.

Van den Bent Martin, Maja De Jonge, Thierry Lesimple, Bruno Coudert, Alba Brandes, Roger Stupp, Christian Dittrich, Wolfgang Grisold, Marc Frenay, Jean-Yves Delattre, Jean-Pierre Droz, Philippe Chollet, Joao Oliveira, Rene Selvais, Denis Lacombe, Peter Bachmann, Pierre Fumoleau.

Proc Am Assoc Cancer Res 2002 {abstract # 3710}

Phase II and pharmacokinetic multicentre study of RFS 2000 (9-Nitro-Camptothecin) administered orally as a 5-day-on 2-day-off schedule in patients with glioblastoma multiforme.

Eric Raymond, Mario Campone, Roger Stupp, Johan Menten, Philippe Chollet, Thierry Lesimple, Xavier Paoletti, Denis Lacombe, Pierre Fumoleau.

Proc Am Assoc Cancer Res 2002 {abstract # 3709}

The discovery of TNF and its use in Isolated Limb Perfusion for melanoma in-transit metastases.

*Ferdy J. Lejeune, Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie, CHUV, Lausanne, Switzerland
International Congress of Anticancer Treatment (ICACT) Paris février 2002*

Clinical use of recombinant TNF as antivasular therapy of cancer.

*Ferdy J. Lejeune (1), Curzio Rüegg (1), Timo ten Hagen (2), Alexander M.M. Eggermont (2).
1 : Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie, CHUV, Lausanne, Switzerland ; 2 : Daniel Den Hoed
Cancer Clinic and University Hospital, Rotterdam, The Netherlands.
International Conference on Angiogenesis Fondazione Stefano Franscini Monte Verita,
Ascona, June 2-7 :*

Endothelial cell integrins as a target of anti-tumor angiogenesis strategies

*Curzio Rüegg, Olivier Dormond, Alessandro Foletti, Grégory Bieler, Patricia Werffely,
Delphine Oguey and Ferdy J. Lejeune.*

*Laboratory of the Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie at ISREC, School of Medicine,
University of Lausanne, CH-1066 Epalinges.*

*International Conference on Angiogenesis Fondazione Stefano Franscini Monte Verita,
Ascona, June 2-7 :*

Prolonged survival of patients with liver metastases from ocular melanoma: multicentric experience with fotemustine hepatic arterial infusion.

*Serge Leyvraz, Wanda Bosshard, Remy Salmon, Giammaria Fiorentini, Ulrich Keilholz,
Michel Gillet, Leonidas Zografos, Razvan Popescu, Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie,
Lausanne, Switzerland; Institut Curie, Paris, France; Ospedale Civile, Ravenna, Italy; Freie
Universität, Berlin, Germany; Dept of Surgery, University Hospital, Lausanne, Switzerland;
Dept of Ophtalmology, University Hospital, Lausanne, Switzerland.*

*American Society of Clinical oncology (ASCO) , San Francisco, May 2002, Selected oral
presentation*

Melanoma : treatment for loco-regional recurrences

*Ferdy J. Lejeune, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland.
European Society of Surgical Oncology: congress in Lille, April 2002*

Sentinel lymph node dissection (SLND) and elective lymph node dissection (ELND) in melanoma patients.

*Matter M, Willi JP, Bischof Delaloye A, Guggisberg D, Cerottini JP, Lemoine R, Lejeune F,
Liénard D, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland
International Conference of Sentinel Node, Yokohama, Oct 2002*

11. Enseignement et relations avec l'extérieur

Abréviations 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 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).

Cours postgradué : 22^{ème} Cours de Chimiothérapie des Cancers, Institut Gustave Roussy, Paris-Villejuif : « Le mélanome », 18 janvier 2002

Prof. associé Serge Leyvraz

Cours intégré d'oncologie, 6^e année (organisé par les Prof. F. Lejeune et F. Bosman), 10 heures.

Cours coordonné de sénologie, 4^e année (organisé par le Prof. P. de Grandi), 1 heure.

Cours de la Polyclinique Médicale, 4^e année (organisé par le Prof. A. Pécoud), 1 heure.

Enseignement au lit du malade (organisé par le Prof. P. Nicod), 8 heures.

Enseignement post-gradué

Participation au colloque de formation post-graduée du Département de Médecine, 1 heure par année, et aux colloques de formation post-graduée du Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie.

Formation continue

Chairman aux Colloques Romands d'Oncologie Clinique.

Le 14.3.2002 à Yverdon : "Néo-angiogenèse tumorale".

Supervision de thèses

En cours, thèse de M. F. Luthi : "Chimiothérapie intensive à domicile, étude pilote".

En cours, thèse de M. A. Bressoud : "Long term survivors after osteosarcoma : a psychological and functional evaluation".

Prof. assistant Curzio Rüegg

Cours de Privat-Docent au CePO : "Adhésion cellulaire dans l'angiogenèse et le cancer".

- Base moléculaire de l'adhésion cellulaire.
- La signalisation des intégrines et rôle dans le cancer
- L'angiogenèse tumorale
- Les mécanismes de l'angiogenèse
- Les thérapies anti-angiogéniques
- Présentation des travaux en cours au laboratoire

Dr. Jean Bauer

24.06.02 et 02.12.02: « Introduction à la cancérogénèse », Ecole des soins infirmiers de Chantepierre

Dr. Lucien Perey

18 Janvier 2002 : Cours au CREP, Lausanne :
Le cancer du sein comme modèle d'une prise en charge oncologique multidisciplinaire

20 Mars 2002 : Cours aux assistants HZM et GHOL, Morges
Cancer du poumon : staging et approches thérapeutiques

24 Avril 2002 : Forum de sénologie, HUG, Genève
Cancer du sein métastatique : stratégie thérapeutique

Dr. Nicolas Ketterer

29/01/2002 « RIT in Non-Hodgkin Lymphoma », service de radio-oncologie, Hôpital Universitaire, Zürich
7/03/2002 : formation post-graduée des infirmières (CREP) : « Chimiothérapie intensive et autogreffe »
25/03/2002 : coll. post-grad. DMI : « Lymphomes non hodgkiniens »
11/10/2002 : cours aux infirmières UTO/Beaumont : « Chimiothérapie intensive et greffe »
08/11/2002 : cours aux infirmières: « Immunothérapie des lymphomes par le rituximab »
27/11/2002 conférence : « Place du rituximab dans les lymphomes agressifs » (réunion des onco-hématologues du canton de Vaud)

Dr. Roger Stupp

Postgraduate teaching within the department of medicine, CHUV, Nurses School, Lausanne,

11.2 Participation à des congrès

Prof. Ferdy Lejeune

Cours de chimiothérapie anti-tumorale, Institut Gustave Roussy, Villejuif
18 janvier 2002.

Institut Européen d'Oncologie, Milan, Session mélanome,
30-31 janvier 2002.

Semaine anti-cancéreuse, Paris.
1-6 février 2002

4e Colloque Romand d'Oncologie Clinique

Yverdon, 14 mars 2002.

EORTC Melanoma Group, Spring Meeting
Padova, 11-13 avril 2002

European Society of Surgical Oncology (ESSO)
17-20 avril 2002

Symposium on Malignant Melanoma
CHUR, Kantonsspital, 1er mai 2002

Malignant Melanoma
Pamplona, Univ. Navarre, 9-11 mai 2002

Lausanne Sarcoma Days. (organisateur)
Lausanne, 28-29.6.2002.

International Conference on Angiogenesis Fondazione Stefano Franscini Monte Verita,
Ascona, June 2-7 2002. Co-organisateur avec Curzio Rüegg et Kari Alitalo (Helsinki)

UICC International Congress
Oslo 29 juin au 5 juillet 2002

EORTC Melanoma Group, Autumn Meeting
Lausanne, 27-28 septembre 2002

Cancer Vaccine
New-York, 30.09 – 03.10.2002

SITILLO, Milan
23-25.10.2002

Société Suisse d'Oncologie
Lausanne, le 15 novembre 2002

Organisation de congrès
Lausanne Sarcoma Days, Lausanne, 28-29 juin 2002

Prof. associé Serge Leyvraz

EBMT
Basel, 11 janvier 2002

4e Colloque Romand d'Oncologie Clinique
Yverdon, 14 mars 2002.
Modérateur invité, session Néo-angiogenèse tumorale.

Chairman et orateur invité.
28th Annual meeting EBMT.
Montreux, 24-27.3.2002.

Société Française d'Ophtalmologie
Paris, 14 mai 2002.
Présentation orale du rapport annuel.
Orateur invité.

ASCO Annual meeting.
Orlando, 17-20.5.2002.

Systemic chemotherapy in metastatic soft tissue sarcoma.
Lausanne Sarcoma Days.
Lausanne, 28-29.6.2002.
Orateur invité.

Management of small cell lung cancer.
18th UICC International Cancer Congress.
Oslo, 30.6.-5.7.2002.
Orateur invité.

Chairman et organisateur.
2nd International conference on New perspectives in the treatment of small cell lung cancer.
Lausanne, 5-7.9.2002.

Journée de la recherche
Changins, 10.10.2002.

Managing overt clinical metastases from uveal melanoma.
24th Ophthalmic Oncology Task Force meeting.
Alicante, 4.10.2002.
Orateur invité.

Conférence-débat : La manne du sang.
Lausanne, 6.11.2002.

NDDG EORTC : New drug development.
Francfort, 18-19.2002.

Organisation de colloques et congrès

2nd International Conference on New perspectives in the treatment of small cell lung cancer.
Lausanne, 5-7.9.2002.

Vulgarisation grand public

Conférence-débat : La manne du sang. Avec le Prof. S. Leyvraz, oncologue, CHUV, et le Prof. Denis Müller, éthicien et théologien, Université de Lausanne, Palais de Rumine.
Lausanne, 6.11.2002.

Prof. assistant Curzio Rüegg

Friedrich Miescher Institute Basel, January 10	Invited Seminar
Brain Research Institute, Zürich, January 16	Invited Seminar
Transbugnon Seminar, CHUV Lausanne, March 12	Invited Seminar
3 rd Colloque Romand d'Oncologie Clinique (CROC) Yverdon, March 14	Invited Lecture
Paul Scherrer Institute (PSI) Villigen, March 27	Invited Seminar
International Conference on Angiogenesis	Meeting-Coorganizer
Fondazione Stefano Franscini Monte Verita, Ascona, June 2-7	Oral Presentation and Session chair
Laboratory based network, SIAK Bern, June 21	Invited Presentation
Gordon Research Conference Signaling by adhesion receptors Connecticut College, New London, CT, July 14-19	Invited Presentation
2 nd International Conference on Small Cell Lung Cancer Lausanne, September 5-7	Invited Lecture and Session Chair
EORTC melanoma group, Semi annual meeting Lausanne, September 27	Invited Presentation
Annual meeting of the Swiss Connective Tissue Society chair Lausanne, October 4	Co-organizer, Session and oral presentation
COX-2 Pharmacia-Pfizer Consultant Meeting, West Palm Beach, FL, October 11-12	Attendance
Molecular Diagnosis and Therapy of Cancer Mauno Koivisto Centre, Turku, Finland, November 5	Invited Presentation
Molecular/Cancer Biology Laboratory Haartman Institute University of Helsinki Helsinki , November 6	Invited Seminar
Institute of Biochemistry and Molecular Genetics University of Basel, Basel, November 8	Invited Seminar

Annual Meeting of the Swiss Society of Oncology
Lausanne, November 15

Session Chair and Local
Organizer

EORTC Radiotherapy-Glioma Expert Group
Geneva, December 12-13

Invited Presentation

Dr. Jean Bauer

- 14.03.2002 IV^{ème} Colloque Romand d'Oncologie Clinique
05. au 07.09.02 New Perspective in Treatment of Small Cell Lung Cancer
à Lausanne
- 25 au 27.04.02 70^{ème} Assemblée annuelle de la Société Suisse de Médecine Interne, à
Genève
- 11.06.2002 Débat télévisé : Cancer et qualité de vie, à Lausanne
- 16 au 19.11.02 Chemotherapy Fondation Symposium XX, à New York
- 18 au 19.11.02 NDDG de l'EORTC, à Francfort

Dr. Lucien Perey

18-22 Octobre ESMO Nice : Poster presentation. Abstract no 172 L. Perey et al, on behalf of the SAKK : Fulvestrant (Faslodex) as hormonal treatment in postmenopausal patients with advanced breast cancer (ABC) progressing after treatment with tamoxifen and non-steroidal aromatase inhibitors : an ongoing phase II SAKK trial.

11-14 Décembre 25th Annual Symposium San Antonio (Breast Cancer syposium) *Poster presentation. Abstract no 249* - L. Perey et al, on behalf of the SAKK : Fulvestrant ('faslodex') as hormonal treatment in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing after treatment with tamoxifen and aromatase inhibitors.

Dr. Roger Stupp

Workshop on Primary CNS lymphoma and 8th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, 11-14 June, 2002

2nd International Conference on Small-cell Lung Cancer, Lausanne, 5-7 September, 2002 (Organizing Committee)

European Association of Neuro-Oncology, Bi-Annual Meeting, Florence, 7-10 September, 2002 (Invited Speaker & Faculty)

European Society of Medical Oncology (ESMO), Bi-Annual Meeting, Nice, 18-21 October, 2002 (Invited Speaker & Faculty)

European Society for Medical Oncology (ESMO) Annual Meeting: Discussant and chair poster session "Brain Tumors & Melanoma, Nice, 20 October 2002

The evolving role of chemotherapy in the management of brain tumors. Symposium University of Bonn: Molecular Neuro-Oncology and Clinical Brain Tumor Management: Visions and Disappointments. Bonn, 14-15 June, 2002

Chemotherapy for high-grade glioma. An update. Scandinavian Neuro-Oncology Group, Lejondals Slott, 3-5 May 2002

Métastases pulmonaires : Valeur de la chimiothérapie. Poumon et Métastases: Colloque interdisciplinaire semestriel de pathologie thoracique. Lausanne, 28 Novembre 2002

Organisation de colloques et de congrès

Co-organisation avec Prof. S. Leyvraz de : 2nd International Conference on New perspectives in the treatment of small cell lung cancer. Lausanne, 5-7.9.2002.

Organisation d'une réunion du groupe EORTC : Brain tumor. Décembre 2002, Genève, en collaboration avec le Prof. R.O. Mirimanoff.

Dr. N. Ketterer

24-25.5.2002	Assemblée générale IFM, Toulouse
11-15.6.2002	8th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano
5-7.9.2002	2 nd International Conference on Small Cell Lung Cancer. Lausanne
19-20.9.2002	Réunion des investigateurs protocole Zevalin, Paris
1-2.11.2002	Cours de perfectionnement de la Soc. Suisse d'Hématologie, Genève
15-17.11.2002	European MCL Network Meeting, Leiden, NL

Dr. Ch. Monnerat

Christian Monnerat. ESMO Young Medical Oncologists Forum in collaboration with the Flims Alumni ClumClinical - Situation 3 : Management of hereditary risk of breast cancer.

Dr. Danielle Liénard

EORTC Strategy Meeting, Bruxelles
25-28 mars 2002

EORTC Melanoma Group, Spring Meeting
Padova, 11-13 avril 2002

EORTC Melanoma Group, Autumn Meeting
Lausanne, 27-28 septembre 2002

Organisation de congrès

EORTC Melanoma Group, Autumn Meeting
Lausanne, 27-28 septembre 2002

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 12 avec 6 numéros et 1 supplément. L'impact factor a continuellement monté et est stable à 1.862 depuis 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

- 01.02 Dr. David Sebag-Montefiore, Hôpital de Leeds, UK : "Adjuvant radiotherapy and chemoradiotherapy – who, what and why ?"
- 15.02 Dr. Danila Valmori, Ludwig Institute, Lausanne Branch : "Analysis of spontaneous CD8+ T-cell response to NY-ESO-1 peptides in breast cancer patients."
- 22.02 Prof. R.-O. Mirimanoff, Radio-Oncologie CHUV : "Radiothérapie stéréotaxique : dose unique ou fractionnée ?"
- 08.03 Dr. Henning Mouritsen, Head Dept Oncology, RIGS Hospitalet, Copenhagen DK : « Aromatase inhibitors in breast cancer : news from San Antonio and the EBCC. »
- 15.03 Dr. Nicolas Ketterer, Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie : "Les lymphomes rares".

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)

12.3.3 *Orateurs invités par le Prof. assistant Curzio Rüegg*

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 Conférences et congrès organisés par le CePO

Colloque Romand d'Oncologie Clinique

Le 4^{ème} CROC s'est tenu le 14 mars 2002 à Yverdon. Il a été organisé par le Dr. Jean Bauer, CePO, en collaboration étroite avec le service d'Oncologie de Genève.

Le thème principal portait sur le traitement du cancer du sein et du cancer de l'ovaire.

Lausanne Sarcoma Days

Ce symposium, s'est tenu à Lausanne les 28 et 29 juin 2002, organisé par le Prof. Ferdy J. Lejeune

2^e Conférence internationale sur : New perspectives in the treatment of small cell lung cancer

Cette conférence s'est tenue à Lausanne du 5 au 7 septembre 2002, organisée par le Prof. S. Leyvraz et le Dr R. Stupp.

EORTC Melanoma Group, Autumn Meeting

Cette réunion bi-annuelle du groupe mélanome de l'EORTC a été organisée les 27 et 28 septembre 2002 à Lausanne, par la Dresse Danielle Liénard

13. Rapport annuel du secteur logistique

Réflexions sur l'année écoulée

Avant d'entamer une modeste réflexion sur l'année écoulée, c'est un sincère remerciement à notre ancien mais toujours présent secrétaire-trésorier Henri Corbaz, que nous souhaitons adresser. Durant ces 14 années passées au sein du Centre d'oncologie puis de la Fondation du Centre pluridisciplinaire d'Oncologie, il a sans relâche défendu notre Institution même lorsque le chemin était des plus étroit. La rigueur qu'il nous a transmise en matière de suivi des dossiers (fourre plastique et petite date à son sommet) constitue pour beaucoup d'entre nous une base d'organisation et gestion utile pour l'avenir.

Notre Institution de par la nature même de ses activités doit pouvoir présenter une image de marque irréprochable. Rester une référence en matière d'oncologie nécessite un engagement permanent sur un nombre de fronts importants. Il faut être les meilleurs sur le plan clinique, sur le plan de l'enseignement et n'oublions pas la recherche. Les défis qui nous sont proposés sont nombreux. Comment accueillir un nombre plus grand de patients sans que l'extérieur nous perçoive comme un pillier d'activité ? Comment faire face à la demande des patients sans créer de frustrations lorsque l'on ne peut y répondre ? Comment améliorer le fonctionnement du réseau ? Comment intégrer les nouvelles règles de formation de la FMH sans que le nombre de patients pris en charge diminue ? Comment répondre aux besoins en personnel alors que les ressources ne sont pas infinies ? Comment intégrer les nouvelles conditions contractuelles pour les médecins assistant ? Ce sont en partie ces questions qui nous ont préoccupés au cours des mois écoulés. Les nombreuses mutations que nous vivons ont été à la fois une source de satisfactions mais également d'inquiétudes. L'accroissement du système de contrôle institutionnel, les mutations profondes dans le domaine du financement des Institutions de soins, l'augmentation de l'exigence des patients, le souhait des partenaires à une participation plus grande aux décisions ont été perçus comme des opportunités ou des chicanes supplémentaires au gré de nos activités. L'administration du CePO, dans un esprit de service accru, a apporté sa contribution à la mise en œuvre progressive de changements technologiques et relationnels nécessaires pour passer d'une administration à une gestion

C'est ainsi que notre nouvel environnement, une demande de disponibilité constante, un besoin de responsabilisation et de solidarité ainsi que l'accroissement des tâches administratives ont été autant d'éléments qui ont concouru à un renouvellement des forces de travail sur le plan administratif. Une restructuration nécessaire du personnel administratif a été réalisée. M. Stéphane Coendoz, qui nous a quitté pour des fonctions supérieures au CHUV, a été l'initiateur de la démarche. Qu'il en soit ici également remercié ! L'expérience positive nous a poussés à proposer un renforcement de l'encadrement et de la coordination des équipes administratives. Avec l'arrivée de M. Philippe Dosne, une nouvelle organisation et surtout un nouvel état d'esprit salué par nos patients ont été créés. Favoriser une adaptation constante des procédures organisationnelle, améliorer l'accueil, favoriser le partenariat à tous les niveaux sont autant de défis qui lui ont été proposés. C'est à ce prix que les relations entre corps professionnels, le fonctionnement optimal des structures existantes, la prise en charge de responsabilités complémentaires pourront se réaliser. Le travail ne manquera pas en 2003.

Organisation interne

Le traditionnel petit bureau, essentiellement axé sur les thèmes administratifs, a été transformé en un comité de direction. Il a été élargi avec l'arrivée du responsable de la gestion administrative des patients ce qui permet d'aborder les besoins des patients sous d'autres angles. Un procès verbal de chaque séance est tenu assurant ainsi la mémoire de l'Institution.

Bien que présidé par le secrétaire-trésorier, chaque membre y exerce ses responsabilités. Cette nouvelle structure permet de partager l'ensemble des problématiques liées à la gestion du CePO. Une information plus globale y transite favorisant un meilleur management dans tous les domaines. Une preuve de plus que l'union fait la force même lorsque l'on parle de sujets professionnellement spécifiques.

Collaboration avec le CHUV et les Hospices Cantonaux

Le transfert d'activité entre le CHUV et le CCO a encore renforcé les collaborations existantes notamment au niveau de la gestion administrative des patients et du service des finances. Le besoin de transparence au plan des activités, de la facturation et des résultats économiques nécessitent une communication permanente. A noter que l'organisation mise en place au niveau de la préparation des budget, associée à une écoute plus importante que par le passé, a permis au CePO de faire valoir des besoins spécifiques en cours d'année. Il s'agit en particulier de l'apport de personnel médical supplémentaire et de la prise charge de l'augmentation du coût d'achat des médicaments.

L'information aux partenaires du CCO reste un point à développer. Bien que plus détendue, la communication reste empreinte de méfiance. Il s'agira de dépasser le cap de l'obligation administrative pour arriver au stade de développement commun. L'effort concernera tout un chacun.

Accueil et secrétariat médical

L'équipe des réceptionnistes actuellement en place est une équipe qui tend à trouver le chemin vers la sérénité, indispensable à un accueil de qualité. Les efforts entrepris au cours de 2002 ont payé et continueront à être maintenus l'année prochaine. Un sourire, un clin d'œil, un regard, autant de petites attentions qui contribuent à la bonne prise en charge de nos patients, tel est la philosophie mise en œuvre dans le but de contribuer à l'image de marque du CePO. Toujours dans cette perspective un planning pour la formation du personnel administratif a été mis en place. C'est le début d'une stratégie qualité.

L'augmentation des consultations de 40% (12'000 à 17'000) en 2002 par rapport à 2001 et l'arrivée d'un nouveau chef de clinique cette année ont considérablement alourdi le travail des secrétaires médicales. Cela explique le fort accroissement des dépenses en personnel intérimaire. Une meilleure coordination des activités, le développement progressif de l'interdisciplinarité depuis le milieu de l'année ont amélioré sensiblement les procédures et les conditions de travail. Les efforts se poursuivront dans ce sens l'année prochaine. Malgré ces efforts, l'engagement d'une secrétaire devra être envisagé pour 2003.

Pour conclure, l'année 2002 a été marquée par une forte augmentation de la consultation, ce qui a amené les équipes du CePO à juste titre à un fort rapprochement. La collaboration et la communication sont deux atouts à développer encore pour optimiser le fonctionnement et l'utilisation des ressources à notre disposition. La continuité dans l'effort reste de mise pour 2003.

Facturation

L'introduction d'un complément de module à l'Agenda CCO permettant d'assurer la facturation des consultations a permis de renforcer l'exhaustivité de la facturation. Un contrôle facturation a également été mis en place afin de vérifier que toutes les fiches de prestations aboutissent effectivement à une saisie de prestation.

S'agissant de la pluridisciplinarité, le personnel de desk va être formé et responsabilisé à la saisie des prestations pour parer aux éventuels pics d'activités ainsi qu'au remplacement futur de notre responsable, Mme Liliane Casas, qui a fait valoir son droit à la retraite pour 2003.

Afin de sensibiliser l'ensemble du personnel et de faciliter la facturation, un guide a été élaboré. Son but essentiel est de mieux informer le personnel médical ainsi que les partenaires CCO. Ce guide sera remis désormais à chaque nouveau collaborateur à son arrivée au CePO. Il pourra être consulté dans chaque box de consultation.

L'exhaustivité de la facturation n'est cependant pas encore complètement assurée. Les efforts devront continuer.

Informatique

Le CePO travaille depuis le début de l'année 2002 avec le système de gestion administrative des patients Axya. Le changement de logiciel s'est déroulé sans grosses difficultés malgré un ré-enregistrement de tous nos patients. Relevons que ce résultat a été obtenu grâce à une préparation importante des différents acteurs et d'un support informatique renforcé pendant la période de transition.

Les modifications liées au système de facturation des hospitalisations, des semi-hospitalisations et les prestations ambulatoires ont été sources d'inquiétudes importantes tant pour les responsables de facturation que pour les informaticiens. S'agissant de la facturation, le CePO a été totalement tributaire du nouveau logiciel, raison pour laquelle le suivi des revenus n'a pas été possible avant le deuxième semestre 2002. La complexité de nos systèmes de facturations n'a pas été comprise et maîtrisée par le fournisseur des programmes. Ainsi de multiples adaptations ont été nécessaires. Si la saisie a été mise en place rapidement, il n'en a pas été de même pour le transfert d'informations vers la comptabilité. Heureusement que l'année se termine inexorablement sur un bouclage des comptes !

Liens financiers avec le CHUV

Le financement du CHUV est inférieur à 2001 soit sfr. 675'000.-- au lieu de sfr. 800'000.--. La diminution estimée correspond à la perte de marge prévisible sur médicaments que devrait enregistrer le CHUV à la suite du transfert de l'activité d'hospitalisation de jour au CePO. A noter que le montant exact ne pourra être déterminé que lors du bouclage des comptes du CHUV en 2003.

Personnel

Le personnel s'établit comme suit à fin décembre 2002 en comparaison avec 2001:

	2001	2002
Médecins cadres	: 8.2	8,2
Médecins assistants	: 8.5	8,5
Personnel infirmier	: 12.3	11,9
Personnel médico-technique	: 12.4	12,4
Personnel administratif	: 9.0	9,0
Stagiaires	: 0.0	0.0

Le tableau ci-dessous montre l'évolution des entrées et sorties en 2002

	Entrées 2001	Entrées 2002	Départs 2001	Départs 2002
Personnel Médical	10	9	9	7
Personnel infirmier	4	2	1	2
Personnel administratif	6	8	3	7
Personnel médico-technique	5	3	4	3

Statistiques de l'application des salaires

	1999	2000	2001	2002
Nombre de salaires mensuels	581	611	679	684
Nombre de variables saisies	379	430	448	650

Comptabilité

La volonté de rapprocher l'administration en 2001 s'est poursuivie. Mme Vonlanthen s'est bien intégrée au personnel du CePO. Les conseils qu'elle est à même de fournir sont appréciés. De plus en plus de collaborateurs font référence à ses services pour des questions relatives aux salaires ou à la comptabilité.

Le contrôle du travail de la comptabilité est assuré par notre organe de contrôle BDO Visura 4 fois par an. En plus des contrôles usuels en matière d'exactitude des soldes et leurs justifications par des pièces comptables. Des contrôles relatifs à la gestion, peuvent être opérés de manière inopinée. Ils ont pour buts de vérifier si les consignes et processus sont respectés ainsi que de limiter les risques de fraudes au maximum.

Sur le plan de la formation, Mme Vonlanthen a débuté la deuxième série de cours sur trois ans en vue d'obtenir son titre d'expert en finance et en *controlling* avec diplôme fédéral.

Statistiques d'activité de la comptabilité

Quelques chiffres pour illustrer le travail administratif effectué:

	1999	2000	2001	2002
Factures débiteurs	5772	7271	10272*	**
Factures fournisseurs	1602	1806	2024	1500
Opérations comptables	635	682	945	590

* dont factures débiteurs par le nouveau système CHUV.

** intégré à la facturation du CHUV.

Comptes 2002

Trésorerie (sfr. 2'804'058.29)

Le manque de trésorerie lié aux délais de facturation n'a pas permis de gérer les liquidités en vue d'obtenir quelques intérêts, toujours bienvenus.

Débiteurs (sfr. 1'787'517.42)

Les débiteurs sont intégralement gérés par les Hospices/CHUV de même que le recouvrement des factures. La provision pour pertes sur débiteurs de sfr. 245'000.-- représentant 3.75 % du chiffre d'affaire de l'année.

Actifs transitoires (Sfr. 31'729.21)

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

■ divers abonnements journaux	sfr. 976.60
■ diverses cotisations	sfr. 1'561.81
■ diverses charges payées d'avance	sfr. 14'745.50
■ prime RC 2002	<u>sfr. 14'445.30</u>
■ total	<u>sfr. 31'729.21</u>

Titres (sfr. 541'812.66)

Les titres enregistrent une moins plus-value de sfr. 1'091.18 par rapport à fin 2001. Les placements sont constitués des titres suivants :

		2001		2002
- Part Fds placement : obligation	EURO	Sfr 114'614.08	EURO	Sfr 116'374.66
- Part Fds monétaire : mixte	CHF	Sfr 83'310.00	CHF	Sfr 84'324.00
- Part Fds universels	CHF	Sfr 83'580.00	CHF	Sfr 70'740.00
- Part Fds placement : mixte action/obl.	CHF	Sfr 138'382.40	CHF	Sfr 144'924.00
- Part Fds placement : obligation	CHF	<u>Sfr 120'835.00</u>	CHF	<u>Sfr 125'450.00</u>
- Total		<u>Sfr 540'721.48</u>	CHF	<u>Sfr 541'812.66</u>

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

- Euro 21.47 %
- CHF 78.53 %

Charges sociales

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 (sfr. 147'800.35)

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

■ provision pour factures diverses à recevoir	sfr. 28'523.35
■ divers versements reçus d'avances	sfr. 47'277.00
■ provisions	<u>sfr. 72'000.00</u>
■ total	<u>Sfr. 147'800.35</u>

Gestion des fonds**Dons et dons lithos (sfr.161'378.35)**

Le montant des dons perçus en 2002 s'élève à sfr.7'464.--. Nous remercions tous nos donateurs.

Fonds d'investissement (sfr. 314'029.75)

Le solde du compte fonds d'investissement cytofluorometre a été transféré soit sfr. 35'060.40.

Recettes hors exploitation (sfr. 107'598.25)

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

■ Produits des titres	sfr. 15'792.93
■ Produits extraordinaires (année précédente) *	sfr. 76'708.55
■ Produits exceptionnels	<u>sfr. 15'096.77</u>
	<u>sfr. 107'598.25</u>

Autres charges hors exploitation (sfr. 61'582.65)

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

■ Charges des titres	sfr. 574.75
■ Charges extraordinaires (année précédente) *	sfr. 52'580.90
■ Charges exceptionnelles	<u>sfr. 8'425.00</u>
	<u>sfr. 61'582.65</u>

* résultat net de sfr 24'127.65 provenant pour l'essentiel de versement APG LAA 2001, de la prime d'assurance 2001 inférieur à la provision.

Résultat de l'exercice 2002

■ Le résultat net de l'exercice 2002 présente un excédent de recettes de **sfr. 49'596.08**. Il se décompose comme suit :

• résultat d'exploitation	sfr. 3'580.48
• résultat hors exploitation	<u>sfr. 46'015.60</u>
• excédent de recettes	<u>sfr. 49'596.08</u>

Nous vous proposons d'affecter le résultat comme suit :

- | | | |
|---|------|-----------|
| 1. alimentation de la réserve pour exercices déficitaires | sfr. | 40'000.00 |
| 2. alimentation de fonds de service du CCO | sfr. | 9'596.08 |

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 telles le codage des diagnostics et l'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 important. 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 2000/2001/2002 (en millier)

	2000	2001	2002	Ecart 2002/2001
Salaires	4'778	5'250	6'281	1'031
Autres charges	2'311	3'092	5'108	2'016
Revenus	7'090	8'347	11'393	3'046
Résultat d'exploitation	2	31	4	-27
Charges hors exploitation		68	61	-7
Produits hors exploitation		43	107	64
Pertes et profits	2	6	50	44

Recettes d'exploitation

Les recettes d'exploitation s'élèvent à sfr. 6'412'590.-- soit une augmentation de sfr. 1'760'120.-- par rapport au budget prévu. Les principaux postes présentant une augmentation sont les suivants :

- | | | |
|---|------|--------------|
| ■ médicaments | sfr. | 1'237'971.-- |
| ■ matériel médical | sfr. | 262'646.-- |
| ■ laboratoire externe | sfr. | 345'403.-- |
| ■ facturation des activités de soins infirmiers | sfr. | 3'498.-- |
| ■ honoraires médicaux, | sfr. | 642.-- |
| ■ autres prestations, escomptes et pertes sur débiteurs | sfr. | -100'030.-- |
| ■ intérêts | sfr. | 9'990.-- |

Les recettes aléatoires telle que l'activité 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.

Les recettes des partenaires avaient été estimées à sfr. 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 2001	Recettes 2002	Ecart 2002/2001	Recettes de consultatio n CCO	Evolution recettes CePO
Hospitalisation de jour	727877	*			
Rapport et consiliums	15'061	20'642	5'578		20'642
Autres prestations médicales	2'458'451	4'000'617	1'542'166	25'276	3'975'340
Prestations spécialisées	101'640	430'403	328'763	25'980	403'423
Consultations	1'213'337	2'050'968	837'631	182'015	1'868'953
Escomptes/ Prov. s/Déb.	-200	-100'030	99'830		-100'030
Intérêts	41'296	9'990	-31'306		9'990
Prestations à des tiers	2'075'408	2'567'709	492'301		2'567'709
Participations et subventions	1'740'334	2'412'442	672'108		2'412'442

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 2002 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. Elles sont directement comptabilisées dans les fonds des honoraires de chaque spécialité sous rubrique établissement 59 BHIS et nouvellement 70 AXYA.

Partenaires	Recettes
Hématologie	120'740
Oto-rhino-laryngologie	78'758
Radiothérapie	17'727
Chirurgie	10'140
Gynécologie	3'897
Neurochirurgie	1'003
Traumatologie	532
Dermatologie	474
Total	233'271

Salaires

Les dépenses salariales s'élèvent à sfr. 6'280'916.-- soit un écart défavorable de sfr. 27'916.- - (0.45 %) par rapport au budget.

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

- engagement d'un chef de clinique en formation retardé sfr. -209'160.--
- engagement de personnel infirmier et médico-technique sfr. 125'867.--
- engagement de personnel administratif sfr. -4'073.--
- adaptation des charges salariales sfr. 6'154.--
- adaptation des charges d'honoraires privés sfr. 107'647.--
- adaptation des autres charges de personnel sfr. 1'481.--

Nouveau mode de comptabilisation des honoraires privés : antérieurement, les honoraires privés étaient comptabilisés directement dans le compte médecins-créanciers. En 2002, nous avons intégré les honoraires privés tant dans les charges salariales que dans les revenus d'exploitation.

Autres charges d'exploitation

Les dépenses d'autres charges d'exploitation s'élèvent à sfr. 5'108'244.-- soit un écart de sfr. 2'284'244.-- (80.89 %) par rapport au budget. Le dépassement est lié principalement aux postes suivants :

■ médicaments	sfr.1'079'918.--
■ autres matériels liés à l'activités	sfr. 34'571.--
■ produits alimentaires	sfr. 16'740.--
■ autres charges ménagères	sfr. 161'307.--
■ entretien et réparation locaux équipements	sfr. 10'785.--
■ achats / amortissements d'équipement	sfr. 224'535.--
■ charges d'énergie	sfr. 55'977.--
■ autres charges des fonds (<i>Cancer du Sein</i>)	sfr. -700'411.--

Les activités déployées sont à l'origine de la moitié du dépassement enregistré. Les amortissements effectués correspondent à 9.8 % 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.

14 Remerciements

Nous remercions chaleureusement nos généreux donateurs :

Aegerter G.	Grob Valérie
Anonyme	IMD Alumini Club Zürich
Armes Réunies du Léman	Jaccoud Alice
Association des Fonctionnaires de Police	Kesler Y.
Benzençon Francis	Marguerat Hélène et Benjamin
Berlie André	Mayor Alfred
Besençon Willy	Milliard Pierre
David Pierre	Oberson R. et O.
Fleck Arnold	Schelling M.
Freymond Etienne	Tissot Romain
Geminioni Famille	Turrian Marcel

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

Fond'Action

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
