

Fondation du Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie

Rapport d'Activité 2005



**Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne - Suisse
Tel +41-21-314.01.50 - Fax +41-21-314.01.81
e-mail : Serge.Leyvraz@chuv.hospvd.ch**

Table des Matières

| | <u>Page</u> |
|----|--|
| 1 | Introduction3 |
| 2 | Activité Clinique4 |
| | 2.1 Consultations ambulatoires4 |
| | 2.2 Activité hospitalière.....9 |
| | 2.3 Soins infirmiers12 |
| | 2.4 Unité d'Investigation Clinique13 |
| | 2.5 Service social15 |
| | 2.6 Biobanque16 |
| 3 | Recherche clinique18 |
| | Etudes en phase I, II, III18 |
| | Programme de recherche clinique spécifique19 |
| 4 | Recherche Expérimentale et Translationnelle22 |
| | 4.1 Introduction.....22 |
| | 4.2 Thèmes principaux de recherche23 |
| | Angiogenèse tumorale.....24 |
| | Invasion et métastase.....25 |
| | Inflammation et immunologie du cancer25 |
| 5 | Congrès, cours et conférences26 |
| 6 | Publications du CePO en 200530 |
| | 6.1 Articles.....30 |
| | 6.2 Abstracts.....33 |
| | 6.3 Editorial Board36 |
| 7 | Personnel36 |
| 8 | Organes du CePO37 |
| | 8.1 Conseil de Fondation.....37 |
| | 8.2 Commission scientifique du CePO38 |
| | 8.3 Commission médicale du CePO38 |
| | 8.4 Bureau de direction du CePO.....38 |
| 9 | Rapport annuel du secteur logistique39 |
| 10 | Remerciements51 |

1. Introduction

Le cancer nous touche tous. Il est admis qu'entre 25 à 35 % de la population suisse atteignant l'âge de 75 ans en souffrira. Cela se traduit par 31'000 nouveaux cas chaque année, dont 250 enfants. Beaucoup en guérissent grâce aux thérapeutiques modernes, ou vivent avec elle comme avec une maladie chronique pour un nombre estimé de 85'000 personnes. A ces chiffres impressionnants, il faut ajouter l'impact énorme sur tout l'entourage et plus particulièrement les membres de la famille du malade.

L'enjeu de santé publique est majeur et pour y répondre, les Hospices/CHUV, à travers le canton de Vaud, a décidé de faire de la lutte contre le cancer un de ses objectifs prioritaire. Il faut répondre aux besoins des patients et de leur famille qui sont multiples et légitimes. Ainsi, nous devons pouvoir offrir les meilleures compétences diagnostiques et thérapeutiques, une prise en charge humaine et adaptée à chacun, une écoute attentive, un soutien psycho-social plus important et un accès facilité à toutes les informations nécessaires. Mais à côté des demandes de soins, nous devons aussi pouvoir garantir un accès rapide aux nouveaux médicaments et aux thérapeutiques innovatrices. Dans ce sens, il faut être des acteurs présents dans le domaine de la recherche clinique. Notre rôle universitaire doit s'étendre à un recherche plus fondamentale appliquée au patient (translationnelle) ou non. La présence sur la place lausannoise de partenaires comme l'EPFL, l'ISREC, le LICR et l'UNIL garantissent la qualité de la recherche fondamentale et permet aussi de bâtir de manière très naturelle des passerelles entre les chercheurs et les cliniciens avec comme objectif principal que cela bénéficie au malade.

C'est ainsi que le Centre du Cancer de Lausanne est né. Le premier accord de collaboration pour le Centre de Cancérologie a été signé entre les différents acteurs en février 2004. C'est en 2005 que le projet s'est concrétisé. Ce centre sera sur deux sites : l'un à Dorigny/Ecublens pour la recherche fondamentale en oncologie et en génie biomédicale et l'autre au Bugnon sur le site des Hospices/CHUV pour les soins, la recherche clinique et translationnelle. Le service d'oncologie est maintenant en place avec la nomination d'un chef de service et la recherche translationnelle du CePO l'est aussi avec son médecin chef. Le Centre du Cancer avait besoin d'un directeur. Il est entré en fonction en janvier 2006. C'est grâce au soutien actif de tous les acteurs politiques, hospitaliers, universitaires et des laboratoires, que maintenant le Centre du Cancer existe et va devenir rapidement opérationnel.

Mais déjà en 2005 un modèle collaboratif identique de l'oncologie lausannoise a pu présenter le résultat de huit années de recherche clinique et translationnelle en neuro-oncologie. La collaboration fructueuse entre les cliniciens et les chercheurs a permis de définir un nouveau standard pour le traitement des tumeurs cérébrales, qui est accepté dans le monde entier. L'ensemble de ces travaux a pu être partagé à large échelle grâce à deux publications dans le prestigieux journal médical « The New England Journal of Medicine. » Partis de Lausanne, les protocoles de recherche dans ce domaine sont désormais coordonnés au niveau international.

Ainsi, c'est le rassemblement de toutes les forces vers un même but qui permet des développements décisifs dans la lutte contre le cancer. Le Centre du Cancer de Lausanne va être depuis 2006 le garant que ces progrès continuent.

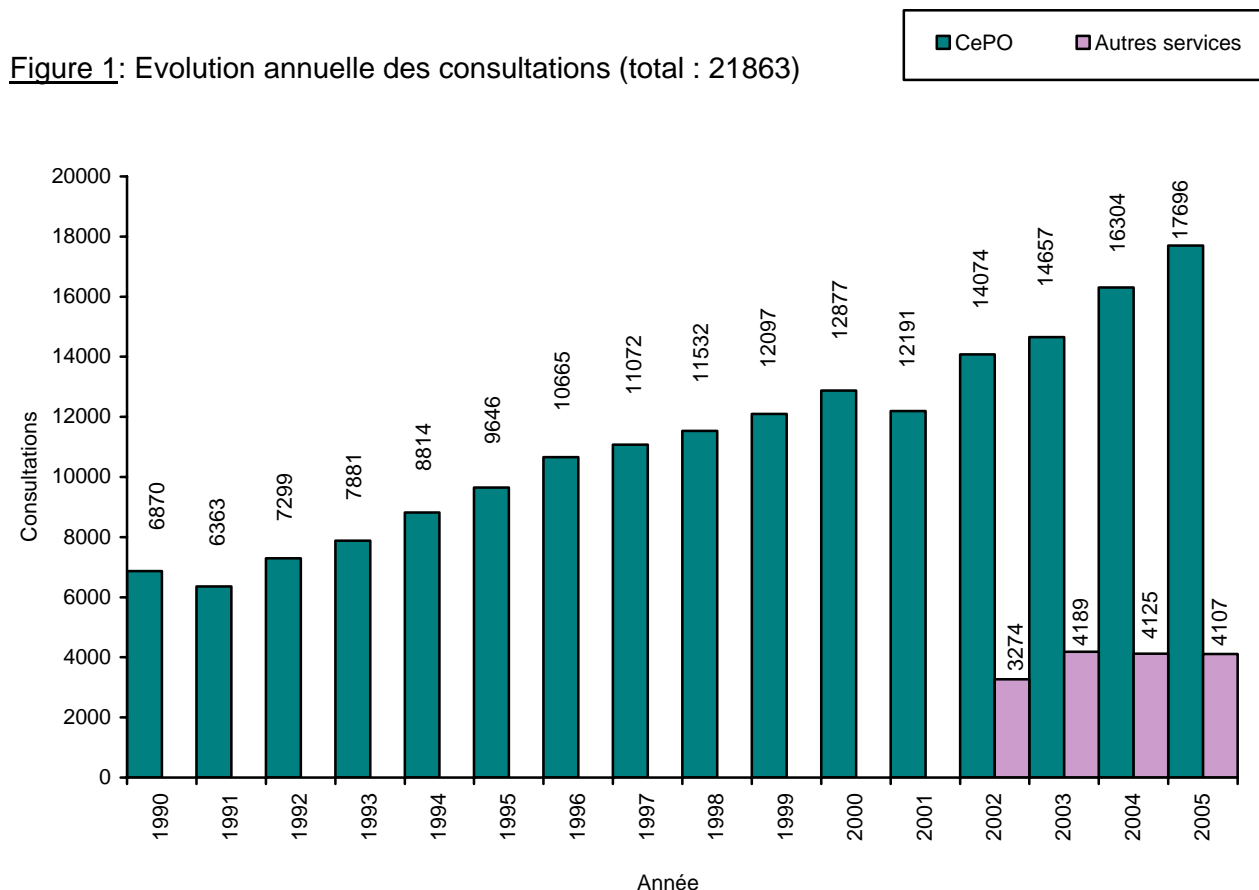
Prof. S. Leyvraz

2. Activité Clinique

L'activité clinique tient compte de l'activité ambulatoire dans le cadre du Centre Coordonné d'Oncologie ambulatoire (CCO), l'activité hospitalière à l'Unité de Traitements Oncologiques (UTO) ainsi que du nombre de consiliams en présence ou en l'absence du patient.

2.1 Consultations ambulatoires

La figure 1 rapporte l'évolution annuelle des consultations avec un total de **21803** en 2005, soit en augmentation de 7,2 % par rapport à 2004. L'augmentation des consultations a surtout été due à plus de patients pris en charge par le CePO. Le nombre de consultations par les partenaires est resté stable.



Le nombre de nouveaux cas a augmenté de **30,7 %** pour l'ensemble de la consultation ambulatoire dont 34,2 % pour le CePO et 22 % pour les partenaires. Il y a eu au CCO **1405** nouveaux cas en 2005 (Table 1), contre 1076 en 2004.

Table 1 : Activité au CCO

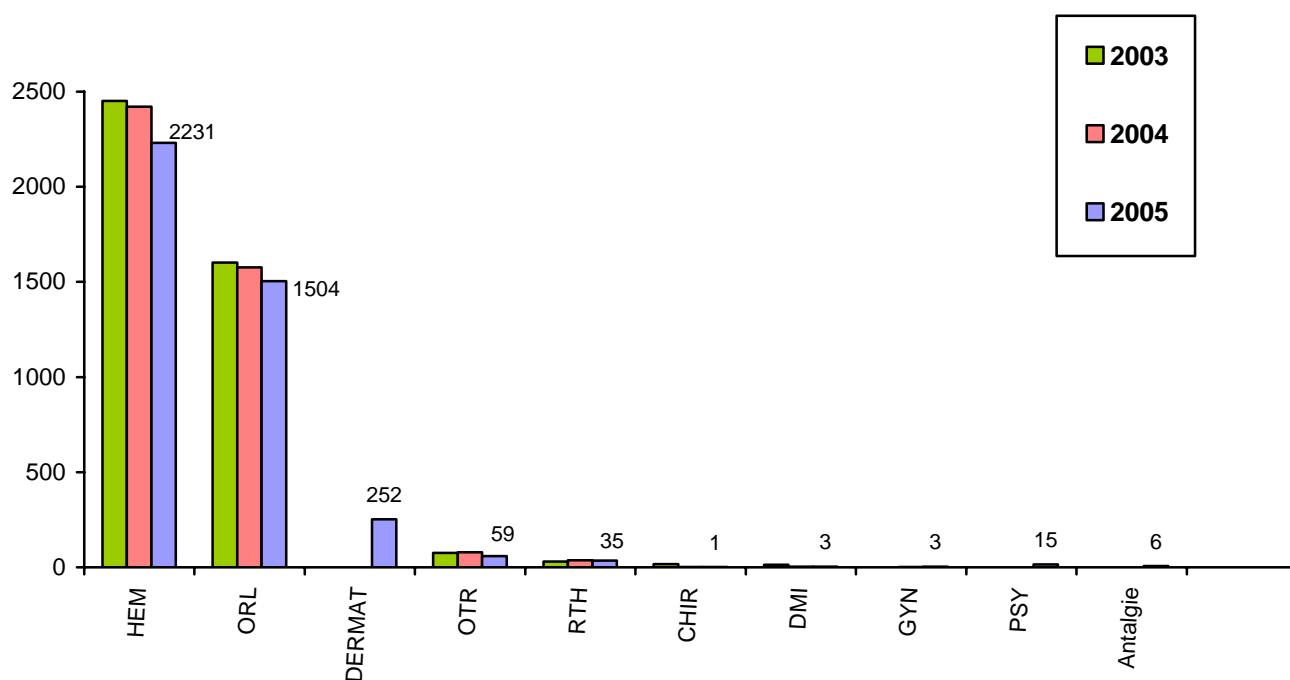
| | 2005 | 2004 | 2003 | 2002 |
|----------------------------|------|------|------|------|
| Nouveaux cas (total) | 1407 | 1076 | 1016 | 904 |
| Nouveaux cas (CePO) | 1007 | 750 | 668 | 625 |
| Nouveaux cas (partenaires) | 398 | 326 | 348 | 279 |
| Patients ayant consulté | 3738 | 3285 | 3328 | 3010 |

Si on regarde l'activité des consultations des partenaires dans le CCO, 81,2 % correspondent aux cas d'oncologie médicale. L'activité hématologique représente 10,2 %, celle de l'ORL 6,8 %, celle de l'orthopédie 0,3 % et celle de la radiothérapie 0,2 % (Fig 2). Ces chiffres montrent qu'il existe quelques partenaires privilégiés que sont l'hématologie, l'ORL, la chirurgie orthopédique, et depuis 2005 la dermatologie. La plupart des autres services n'utilisent pas du tout la structure du CCO pour voir leurs patients oncologiques de manière multidisciplinaire. Ils ont privilégié soit les consiliums interdisciplinaires en présence du patient (tumour boards), soit en l'absence du patient.

Les consultations d'hématologie et maintenant d'hématologie oncologique sont partagées de manière égale entre le CePO et le spécialiste avec une supervision par des cadres communs aux deux services.

Ce sera une priorité pour le nouveau Centre du Cancer de Lausanne d'offrir à tous les patients du CHUV, et quelle que soit leur pathologie oncologique, une approche combinée interdisciplinaire dès le début de leur prise en charge. Certains obstacles devront être levés pour convaincre l'ensemble de l'institution du bien fondé de cette approche, comme l'accès à des locaux adaptés ou la mise à disposition de postes supplémentaires.

Figure 2 : consultations des partenaires (n = 4107) au CCO



Une consultation d'onco-génétique est assurée par le Dr Christian Monnerat dans le cadre du service de génétique médicale. En 2005, 71 nouvelles familles ont été vues (35 en 2004) pour un total de 107 consultations, 45 tests génétiques

Les pathologies des nouveaux cas sont rapportées dans la Table 3.

Table 2

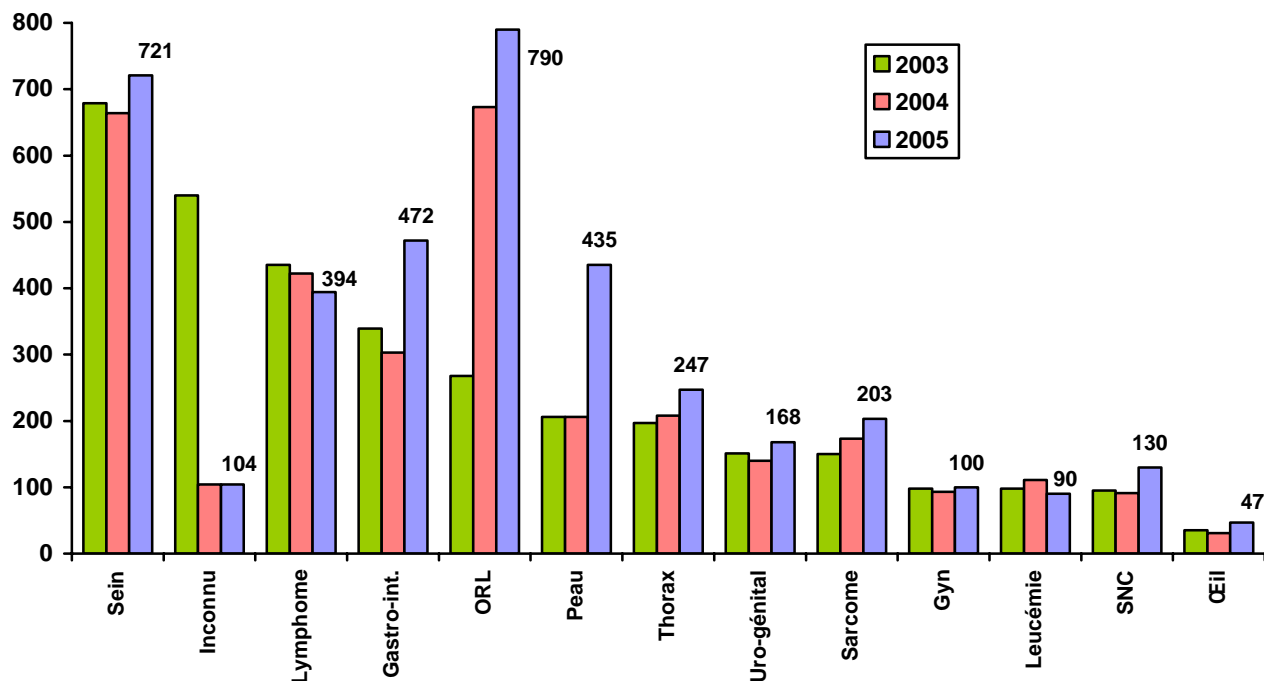
Pathologie des nouveaux patients 2005 (n= 1406)

| <u>Localisation</u> | | <u>Histologie</u> | |
|----------------------------|-----|-----------------------------|-----|
| Poumon | 116 | adénocarcinome | 34 |
| | | épidermoïde | 29 |
| | | anaplasique | 23 |
| | | indifférencié | 17 |
| | | autres | 13 |
| Plèvre | 2 | mésothéliome | 2 |
| Thymus | 6 | thymome malin | 5 |
| | | Teratocarcinome | 1 |
| ORL | 193 | épidermoïde - indifférencié | 171 |
| | | autres | 14 |
| | | lympho-épithéliome | 6 |
| | | adénocarcinome (salivaire) | 2 |
| Thyroïde | 9 | Adénocarcinome | 3 |
| | | Anaplasique | 1 |
| | | Médullaire | 4 |
| | | Autres | 1 |
| Oesophage | 22 | épidermoïde | 15 |
| | | adénocarcinome | 7 |
| Estomac | 18 | adénocarcinome | 9 |
| | | GIST | 8 |
| | | autres | 1 |
| Foie + voies biliaires | 61 | hépatocarcinome | 45 |
| | | cholangiocarcinome | 12 |
| | | autres | 4 |
| Pancréas | 13 | Adénocarcinome | 11 |
| | | Carcinoïde | 1 |
| | | Autres | 1 |
| Grêle | 12 | GIST | 8 |
| | | Carcinoïde | 4 |
| Côlon-rectum | 70 | adénocarcinome | 69 |
| | | carcinoïde | 1 |
| Canal anal | 8 | épidermoïde | 8 |
| Péritoine | 3 | adénocarcinome | 3 |
| Sein | 159 | canalaire invasif | 136 |
| | | lobulaire invasif | 13 |
| | | Tubulaire | 3 |
| | | In situ | 2 |
| | | autres | 5 |

| | | | |
|--|-------|---|----------------------------------|
| Ovaire + trompes | 11 | adénocarcinome autres | 7 4 |
| Utérus + vulve + vagin | 23 | adénocarcinome épidermoïde môle mélanome | 12 9 1 1 |
| Vessie | 9 | Ca à épithélium de transition Ca anaplasique autres | 6 1 2 |
| Rein + voies urinaires + surrénales | 17 | adénocarcinome à cellules claires autres | 8 9 |
| Prostate | 26 | adénocarcinome autres | 26 1 |
| Testicule | 7 | séminome choriocarcinome | 4 2 |
| Peau | 313 | mélanome Kaposi Basocellulaire Spinocellulaire Autres | 291 1 8 2 11 |
| Oeil | 30 | mélanome | 30 |
| Cerveau – moelle épinière | 64 | glioblastome astrocytome médulloblastome Oligodendrogliome Autres Lymphome tumeur bénigne | 43 6 2 8 2 2 1 |
| Tissus mous | 44 | sarcome autres | 35 9 |
| Os | 14 | ostéosarcome chondrosarcome chordome tumeur d'Ewing autres chondrome | 4 1 1 1 6 1 |
| Ganglions lymphatiques | 65 | lymphome non hodgkinien maladie de Hodgkin Histiocytome Tumeur bénigne | 55 8 1 1 |
| Tissus hématopoïétiques | 35 | myélome leucémie aiguë leucémie chronique | 19 12 4 |
| Origine inconnue | 8 | indifférencié Épidermoïde autres | 2 3 3 |
| Pas de tumeur/pas de pathologie | 16/39 | | |

Globalement, il y a eu **3'738** patients qui sont venus en consultation au CCO en 2005 et leurs pathologies se présentent comme suit (Fig 3) :

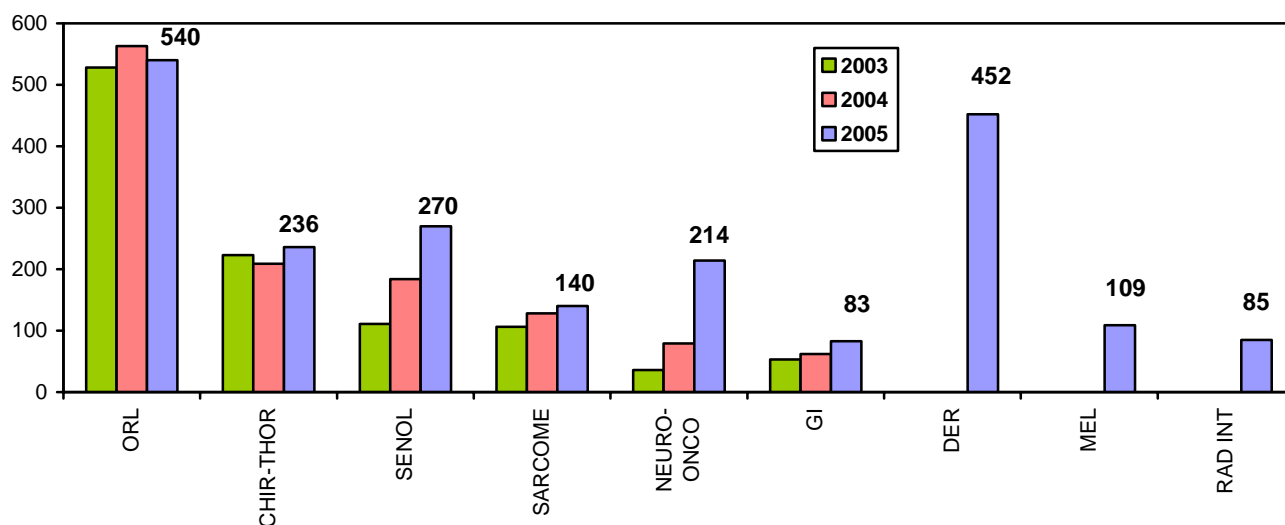
Figure 3 : patients ayant consulté en 2005 (n=3'738)



Tumor-board

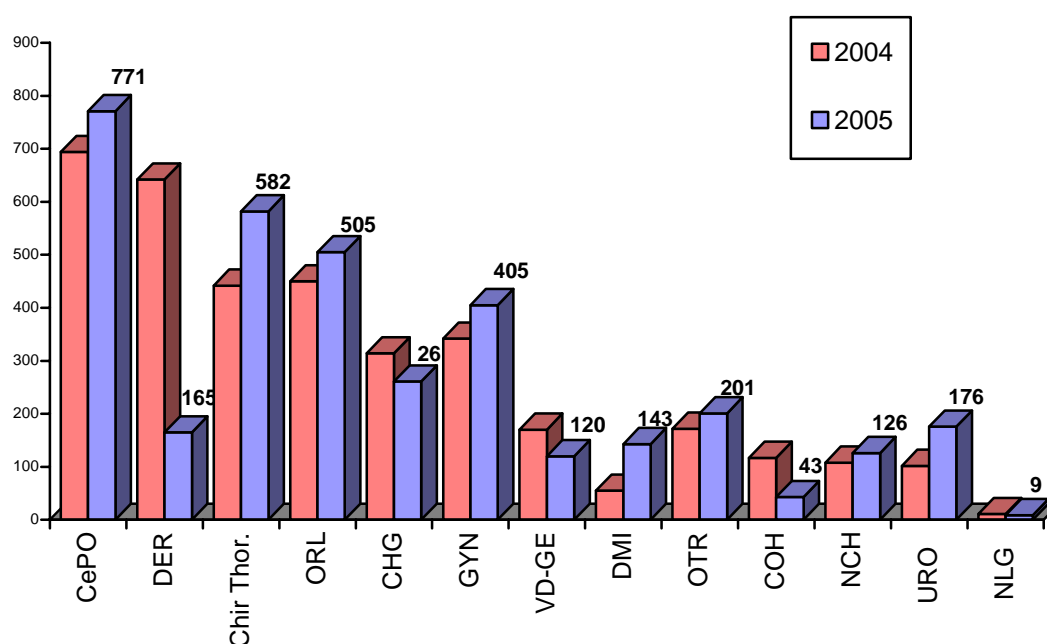
L'oncologie moderne se doit d'être multidisciplinaire. Le patient apprécie de voir de manière coordonnée l'ensemble des spécialistes prendre une décision thérapeutique avec lui. Cela a été le cas pour 1225 patients en 2004, mais **2'184** en 2005 soit 78 % de plus que l'année précédente (Fig 4).

Figure 4 : Consiliums interdisciplinaires en 2005 (Tumor-boards) (n = 2'184)



Pour une bonne part, cette augmentation massive est due à la création de 3 cliniques multidisciplinaires nouvelles : la dermato-oncologie en collaboration étroite et égale avec le service de dermatologie, mais aussi dans le même esprit la clinique du mélanome. De plus, les radiologues interventionnels (Resp : Prof. A. Denys) collaborent étroitement et de manière fructueuse avec les différents acteurs du CCO depuis cette année. Mais l'ensemble des autres cliniques ont aussi augmenté leur activité de manière importante. Cependant, une grande partie des patients, s'ils ne sont pas vus directement par une équipe multidisciplinaire auront leur cas présenté et discuté pour une prise en charge coordonnée (Fig 5).

Figure 5 : Colloques internes en 2005 (n=3507)



2.2 Activité hospitalière

Les tables 3 et 4 montrent l'évolution de l'activité de l'Unité des Traitements Oncologiques (UTO). En 2005, il y a eu **1263** patients dont 92,8 % sous la responsabilité du CePO, 2,8 % de l'Hématologie, 2 % de la médecine nucléaire/endocrinologie et 0,2 % de la radiothérapie. Cette modification d'une unité de traitement multidisciplinaire vers un service d'oncologie médicale principalement peut s'expliquer par l'augmentation importante des nouveaux patients vus par le CePO, avec comme conséquence une demande augmentée de lits d'hospitalisation, et cela au détriment des autres partenaires. De plus, il y a une augmentation très importante des lits satellites d'oncologie en ORL avec 333 journées en 2005 contre seulement 36 en 2004 et 2003. Il est aussi probable que l'évolution des traitements de radio-oncologie favorise de plus en plus une approche ambulatoire.

On note parallèlement un taux d'occupation qui ne fait qu'augmenter, passant de 76,5 % en 2003 à 81,7 % en 2005. Des discussions sont en cours avec le service d'ORL pour obtenir de leur part 2 lits supplémentaires, dans la mesure où leur taux d'occupation a fortement diminué ces dernières années. Dans les années à venir, il est important de réévaluer l'ensemble du service d'oncologie dans son fonctionnement et ses attributions si l'on veut garder la richesse de la multidisciplinarité qui a fait la force et l'attrait de ce service les années passées.

Table 3 : Données globales Activité UTO

| | 2003 | 2004 | 2005 |
|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Nombre de lits | 20/12 | 20/12 | 20/12 |
| Nombre de journées clients (OFF) | 5104 | 5349 | 5407 |
| <i>Nombre de journées internes</i> | <i>4210</i> | <i>4301</i> | <i>4389</i> |
| Nombre de cas traités | 1221 | 1336 | 1363 |
| - Sous resp. médicale CPOH | 708 | 845 | 1266 |
| - Sous resp. médicale HEMH | 145 | 148 | 38 |
| - Sous resp. médicale NUCH | 36 | 24 | 19 |
| - Sous resp. médicale RTHH | 28 | 17 | 3 |
| - Sous resp. médicale EDMH | 27 | 38 | 9 |
| - lits satellites en UTOH | 37 | ? | 3 |
| Nombre de patients ambulatoires | 5 | 1 | -- |
| Nombre de HDJ | 272 | 223 | 267 |
| Taux d'occupation % (TOM EXT) | 76.5 | 79.88 | 81.07 |
| Durée moyenne de séjour (DMS) | 3.93 | 4.75 | 4.47 |

| | 2003 | 2004 | 2005 |
|--------------------|------|------|------|
| Hommes | 727 | 828 | 726 |
| Femmes | 494 | 508 | 637 |
| Moins de 16 ans | -- | 5 | -- |
| De 16 à 29 ans | 94 | 95 | 98 |
| - de 16 à 20 ans | | | |
| - de 21 à 24 ans | | | |
| - de 25 à 29 ans | | | |
| De 30 à 59 ans | 656 | 721 | 700 |
| De 60 à 80 ans | 448 | 482 | 540 |
| 80 ans et plus | 23 | 33 | 25 |
| Division générale | 1084 | 1110 | 1128 |
| Division mi-privée | 63 | 95 | 102 |
| Division privée | 74 | 91 | 133 |
| Décès | 8 | 9 | 13 |

En 2005, il y a eu une augmentation de l'activité du CePO pour ce qui est des autogreffes, avec 34 patients pris en charge en 2005 contre 19 en 2004 (+ 79 %), dont 25 patients greffés à l'UTO et 9 à Beaumont 7. De plus, le service d'Hématologie a réinfusé 5 patients à l'UTO.

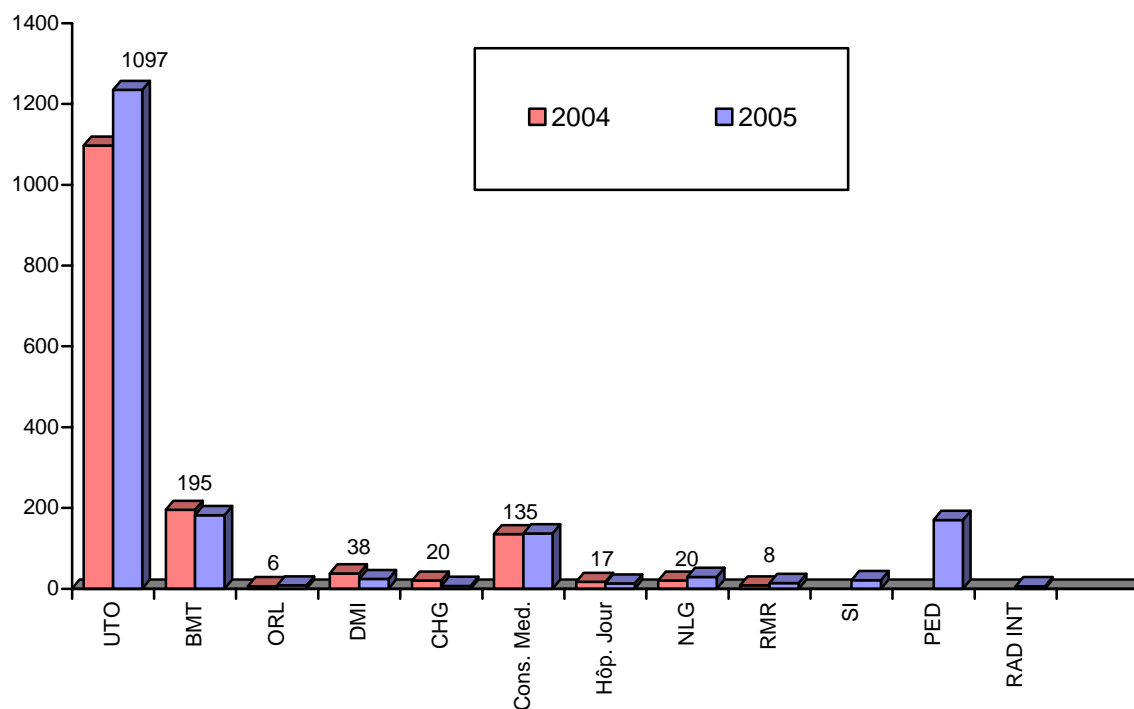
Table 4 : Activité de greffe de cellules hématopoïétiques à l'UTO

| | Nb Greffes UTO 2005 | (2004) | Nb patients UTO 2005 | (2004) |
|--------------------|---------------------|-------------|----------------------|-------------|
| Small cell lunc ca | 0 | (0) | 0 | (0) |
| LNH/Hodgkin/MM | 25 | (26) | 23 | (23) |
| Germ cell | 3 | (2) | 1 | (2) |
| Tu cérébrales | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Autres (Ewing) | 2 | (0) | 2 | (0) |
| TOTAL | 30* | (28) | 26* | (25) |

* dont 5 patients d'Hématologie

L'activité de chimiothérapie dans le CHUV se concentre à l'UTO

Figure 6 : Traitements de chimiothérapie en 2005 (nombre de patients = 1853)



Activité chirurgicale

Table 5 : Activité chirurgicale en 2005

| | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Bloc opératoire | 94 | 99 | 110 | 91 | 97 |
| Salle d'op. Dermatologie | 32 | 29 | 34 | 38 | -- |
| Chirurgie ambulatoire | 117 | 15 | 13 | 13 | 4 |
| Total | 137 | 135 | 159 | 142 | 101 |

La majorité des interventions chirurgicales sous la responsabilité du CePO concerne les perfusions de membre isolé (5 interventions), et des détections/excisions de ganglions sentinelles 92 interventions ou des curages ganglionnaires.

2.3 Soins infirmiers

L'activité des soins infirmiers reste extrêmement intense en 2005 avec 21803 consultations durant lesquelles des actes infirmiers peuvent être faits soit sous forme de prise de sang, de soins, ou de traitements oncologiques spécifiques (6470). Au total, 16827 actes infirmiers ont été réalisés, soit une augmentation de 24 % par rapport à l'année précédente. Pour faire faire à l'ensemble des activités, il y a eu une augmentation de la dotation infirmière qui est passée en septembre 2004 de 9,9 EPT à septembre 2005 à 11,5 EPT. Par ailleurs, il a été nécessaire d'organiser l'équipe infirmière avec la nomination d'une ICUS en 2005, Mme Nathalie Divorne. Une autre réorganisation a eu lieu avec la formation de Mme Armelle Even comme infirmière responsable de la consultation du suivi nutritionnel, en collaboration avec l'Unité de Nutrition Clinique (UNC). Mme Even a suivi un cours de formation et actuellement anime, avec l'UNC, des colloques mensuels, pour une meilleure prise en charge nutritionnelle des patients.

La recherche clinique et translationnelle demande de plus en plus de compétences avec la présence d'infirmières de recherche qui sont non seulement responsables des soins des malades mais doivent également pouvoir offrir des prestations techniques pointues. Madame Gaetana Cosentino a renforcé l'équipe des infirmières de recherche qui étaient au nombre de 2 en 2005 et une 3^e infirmière est prévue pour 2006.

Si l'on veut donner des soins de qualité avec une prise en charge globale à tous les patients, des aménagements structurels sont indispensables dans les plus brefs délais. En effet, le local où se tiennent les infirmières est trop exigu par rapport au nombre d'infirmières en service. Cela amène des tensions et une fatigue inutile à l'ensemble de l'équipe. Il n'y a plus assez de places de traitement non plus pour les malades, dont certains doivent bénéficier d'une prise de sang dans le couloir, de manière tout à fait inappropriée, sans respect aucun pour la confidentialité que leur situation impose.

L'équipe de recherche, qui est en train de s'étoffer, n'a pas non plus de local où elle peut s'occuper de manière adéquate les prises en charge très spécifiques, le suivi des protocoles et des programmes en cours. Si le manque de locaux est difficile pour l'ensemble du corps médical et administratif, il l'est d'autant plus pour les infirmiers et infirmières qui sont au contact permanent avec les malades, dans une relation thérapeutique étroite et prolongée.

2.4 Unité d'Investigation Clinique

L'unité d'investigation clinique (UIC) spécialisée du CePO, dont les origines remontent à près d'une décennie, a obtenu sa reconnaissance officielle en 2005. Cette unité est composée de sept Attachées de Recherche Clinique (ARCs) travaillant à temps partiel sous la supervision d'une coordinatrice, la Dresse Diane Vulliemoz et d'un médecin oncologue, le Dr. Roger Stupp. Dans le sillage des années précédentes, l'unité a continué son expansion en 2005 avec la stabilisation de Nathalie Bonvin, biologiste de formation en provenance de l'industrie. La dotation de l'équipe se monte ainsi désormais à 4.5 EPT. Par ailleurs, l'équipe collabore très étroitement avec les trois infirmières de recherche.

L'unité s'impose comme une plateforme professionnelle garantissant la gestion des études cliniques en accord avec les règles édictées dans les « Bonnes Pratiques Cliniques ». Durant l'année 2005, les ARCs ont géré 139 (+15%) études cliniques en phase I, II ou III, y compris des études comprenant des analyses de pharmacocinétique en collaboration avec le laboratoire de pharmacologie clinique du CHUV. Parmi ces études, 48 (35%) furent ouvertes à l'inclusion de patients, 75 (54%) étaient fermées et exigeaient un suivi des patients (plus de 1'000 patients suivis) et 16 études (11%) étaient en préparation. Plus d'un tiers de ces études sont monitorées (vérification régulière des données par un tiers).

Le travail des ARCs est à la clé du succès d'une étude clinique. En effet, elles gèrent non seulement l'entrée des données sous forme anonymisée dans des cahiers d'observation ou des bases de données informatiques, mais elles veillent également à la sécurité et au suivi approprié des malades. Par ailleurs, les ARCs rédigent un résumé du protocole en français ainsi que la notice d'information au patient et s'occupent de la soumission de tous les documents à la commission d'éthique et aux autorités compétentes (par ex. Swissmedic). Dans ce sens, il convient de considérer les ARCs comme des coordinatrices locales des projets d'études cliniques.

Les études touchent l'ensemble des pathologies les plus fréquentes ainsi que quelques pathologies rares pour lesquelles le CePO possède une expertise particulière (p. ex : GIST¹, mélanome oculaire, chordome, gliome malin) (figure 1). Elles reflètent la prise en charge moderne et multidisciplinaire effectuée en collaboration avec les spécialités voisines, notamment l'hématologie, la radio-oncologie, la chirurgie, la gynécologie et l'ORL.

¹ Gastro-intestinal stromal tumor.

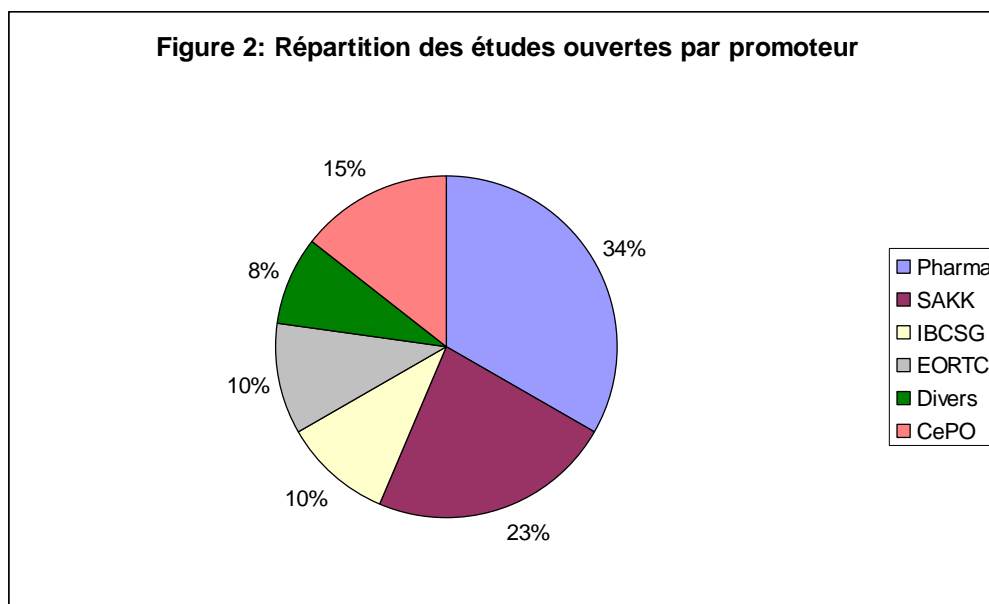
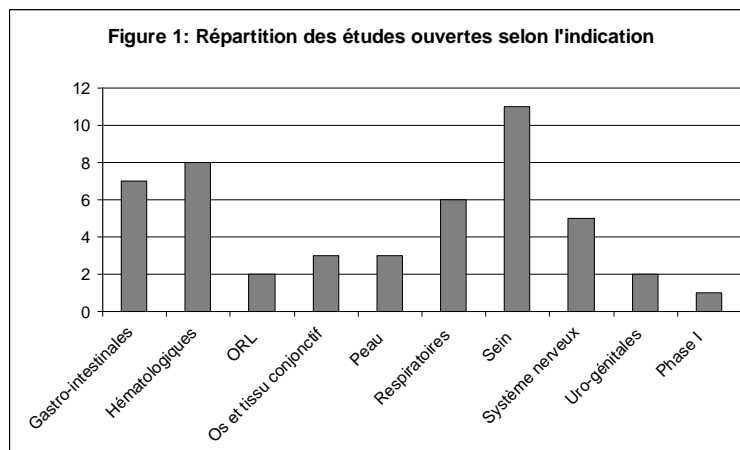
Certaines études sont développées localement, mais une grande partie des programmes de recherche clinique sont établis en collaboration avec les groupes coopératifs (e.g. SAKK, EORTC, GELA, IFM²) ou avec l'industrie pharmaceutique (figure 2).

Cette année, l'accent a été particulièrement mis sur l'optimisation du recrutement pour les études cliniques. Dans cette optique, le guide des protocoles ouverts (guidelines) créé en 2004 a été reconduit et mis à jour au début de chaque semestre. De plus, tous les nouveaux cas (plus de 1400 en 2005) ont été l'objet d'une attention particulière. Le nombre d'inclusions dans les protocoles cliniques a augmenté de 78 en 2004 à 149 en 2005 (+91%). L'objectif est de pouvoir offrir à la majorité des patients la participation à un protocole thérapeutique de pointe.

En réponse aux nombreuses sollicitations de l'UIC et dans le souci de prendre des décisions en accord avec la stratégie établie, une importance accrue a été mise sur l'organisation de meetings scientifiques et stratégiques multidisciplinaires au cours desquels la participation aux études est décidée en prenant en compte de différents critères tels que l'intérêt scientifique de l'étude, sa faisabilité, les ressources disponibles et les coûts. 9 « strategy meetings » ont ainsi été organisés en 2005, au cours desquels 58 protocoles ont été évalués, dont 1/3 a été aussitôt rejeté, 1/3 est en préparation ou ouvert à l'inclusion à l'heure actuelle et le troisième tiers est en attente d'investigations complémentaires. Cette réunion mensuelle permet également de répondre de manière rapide et compétente aux partenaires externes proposant des protocoles.

La force de l'UIC est de pouvoir compter sur une équipe polyvalente, professionnelle, enthousiaste et motivée. Son expérience dans la rédaction des documents pour la commission d'éthique ainsi que son savoir faire dans les différents domaines de la gestion des études est d'une importance cruciale. En conséquence, les ARCs sont de plus en plus sollicitées et impliquées dans les différents aspects de la gestion des études (information au patient, coordination, planification, suivi, ...). Ainsi, certaines d'entre elles ont participé cette année à des meetings d'investigateurs (précédant l'ouverture d'études provenant de firmes pharmaceutiques ou meetings périodiques concernant le bon déroulement d'études de groupes coopératifs). Toutes ont également suivi des cours de formation continue (SAKK, IBCSG, informatique, GCP, ...). De plus, le service de radio-oncologie fait appel à ses compétences.

² SAKK : Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung: Groupe Suisse pour la recherche clinique contre le cancer; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; GELA : Groupe d'étude des Lymphomes de l'adulte; IFM, Intergroupe Français des Myélomes



2.5 Service social

Le service social est assuré par la Ligue vaudoise contre le cancer (LVC) qui met à disposition 2,5 EPT. Quatre collaborateurs sont rattachés aux services suivants : CCO (Centre coordonné d'oncologie ambulatoire), HEM (hématologie), ORL (Oto-rhinolaryngologie) et UTOH (Unité de traitements oncologiques hospitaliers).

L'accompagnement s'effectue auprès des patients et de leurs proches. Il débute dès l'annonce du diagnostic et peut continuer pendant toute la durée du traitement. Il peut se poursuivre jusqu'à 5 ans après l'arrêt des traitements ou jusqu'à deux ans après le décès de la personne.

Avec l'évolution du contexte socio-économique, on constate une augmentation de la complexité des problématiques rencontrées par les patients. Cet état de fait les oblige non seulement à faire face à la maladie, mais dans le même temps à être confrontés à des difficultés majeures qui peuvent fragiliser leur environnement de manière significative. Il y a plusieurs composantes à considérer :

- **Patient** (doute, incompréhension, peur, appréhension, colère,...)
- **Famille** (repositionnement des membres de la famille, répartition nouvelle des rôles de chacun, période de crise, émergence d'anciens problèmes, conflits,...)
- **Aspect social** (isolement, réorganisation des liens sociaux, mobilisation de toutes les ressources extérieures,...).
- **Aspect assécurologique** (complexité des démarches à entreprendre, par ex. AI, assurance maladie, droit du travail, droit de succession,...)
- **Aspect professionnel** (identité, remise en question, gestion du temps, réinsertion,...)
- **Aspect financier** (augmentation des frais, diminution des revenus).

Confrontés à des prises en charge incluant toutes les sphères de l'individu (bio-psycho-sociale et spirituelle), nous relevons l'importance du travail interdisciplinaire.

2.6 Biobanque

La création d'une biobanque pour le futur Centre du Cancer de Lausanne s'inscrit dans l'objectif des Hospices-CHUV de combiner les différents atouts de la place lausannoise pour en faire un centre de référence mondial en matière de soins et de recherches sur le cancer. Cette biobanque portera le nom de « BioBanque du Centre du Cancer de Lausanne », abrégée BBCCL et collectionnera, dans un premier temps, des échantillons tissulaires et sanguins associés à des données cliniques et épidémiologiques du patient ; la BBCCL aura une vocation dite « généraliste et de suivi » dont la force principale est la collection de l'ensemble des pathologies oncologiques avec un suivi des patients au cours du temps.

Le terme « biobanque » désigne des collections d'échantillons de substances corporelles humaines qui sont associés à des données et des informations personnelles concernant leur donneur ; les biobanques présentent donc un double caractère de collection, d'échantillons et de données.

Une biobanque constitue un élément fondamental dans la mise en place d'une plateforme technologique essentielle pour l'articulation entre cliniciens, biologistes et chercheurs et permet une recherche fondamentale et clinique de qualité débouchant sur des applications diagnostique, thérapeutique et de prévention, bouclant ainsi la chaîne « du malade au malade ».

Une cheffe de projet, Dresse Christine Currat-Zweifel, PhD, a été choisie pour la création de la BBCCL, sous la direction de Pr Serge Leyvraz ; un comité de pilotage a été composé dont les représentants seront les futurs partenaires de la BBCCL.

Durant le premier semestre 2005, de nombreux contacts avec d'autres biobanques en Suisse et en Europe ont permis de proposer un projet basé sur une infrastructure réaliste et en norme avec les régulations suisses et européennes ; de plus, ces contacts permettront d'implanter la BBCCL dans un réseau qui ouvre déjà la perspective de futures collaborations.

Les démarches de collecte et de conservation des échantillons de tissus et de sang ont été établies en collaboration avec l'institut de pathologie de l'Université de Lausanne et le laboratoire d'hématologie du CHUV, tout en veillant à respecter des normes de qualité des échantillons comme moyen de valorisation de la BBCCL auprès de la communauté scientifique et des autres biobanques.

Parallèlement, un cadre juridique et éthique autour de la BBCCL a été mis en place en collaboration avec l'unité des affaires juridiques et éthiques du CHUV. Cette partie comprend d'une part la proposition d'une lettre d'information et de consentement au patient et d'autre part toutes les démarches relatives à la transmission des échantillons collectés dans cette Biobanque.

Un « plan de réalisation » de la BBCCL a été proposé en juin 2005, approuvé par le comité de pilotage du projet en août 2005 et accepté par la commission d'éthique de la recherche clinique de la Faculté de Biologie et Médecine le 3 novembre 2005.

Un budget détaillé des besoins futurs de la BBCCL a également été proposé dans ce document et correspond à un montant d'environ 500 KCHF par année. L'ambition élevée de la BBCCL tant au niveau budget qu'au niveau dotation en personnel est justifiée par le fait que la BBCCL doit être considérée comme une nouvelle structure au sein du Centre du Cancer, coordonnée au sein du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois. Cette structure devra se greffer sur des services déjà existants comme les services de chirurgie, la pathologie et l'hématologie, mais devra également être constitué d'une nouvelle entité nécessitant des frais de personnel, des frais d'exploitation et des frais d'investissement importants.

Il est important de préciser que ce budget a obtenu le soutien du Comité de Direction des Hospices-CHUV lors d'une présentation le 22 novembre 2005 ainsi que celui du Décanat de la Faculté de Biologie et Médecine de l'Université de Lausanne le 11 janvier 2006.

Au vu de l'ambition du projet et de l'engagement de divers partenaires au bon fonctionnement de la BBCCL, un financement multipartite semble être la solution idéale ; la BBCCL sera donc financée d'une part par les Hospices-CHUV et la Faculté de Biologie et Médecine et d'autre part par la Fondation du Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie. Finalement, il est apparu que la Fondation Biobank Suisse, toute nouvellement créée, pourrait soutenir des projets de développement de biobanque en Suisse ; notre dossier de projet leur a donc été envoyé pour évaluation.

Le travail effectué en 2005, comme présenté ci-dessus, pour le développement de la BBCCL va donc permettre à cette dernière d'être opérationnelle en automne 2006, une fois que les procédures standards ainsi que le choix et l'installation du logiciel informatique seront finalisés.

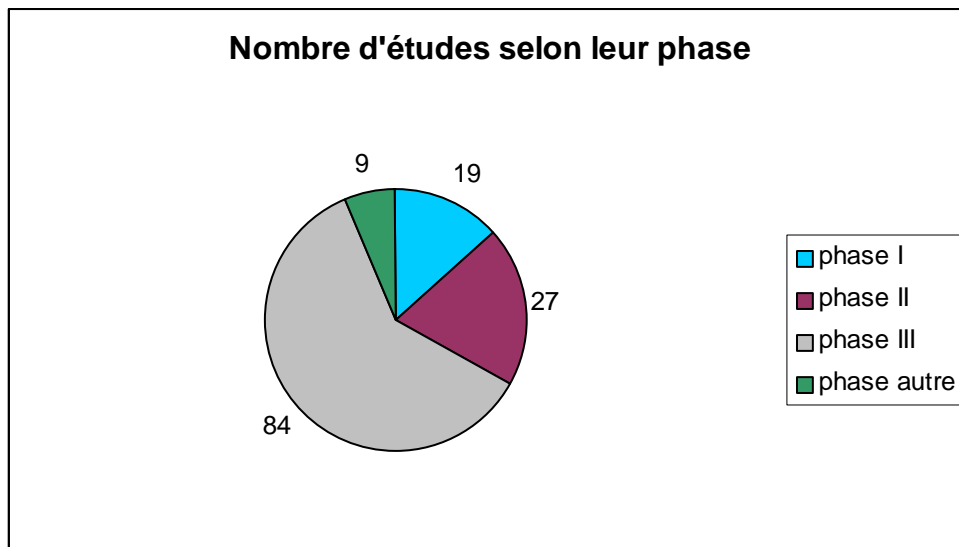
3. Recherche clinique

L'oncologie clinique est un domaine qui a subi un important développement ces 15 dernières années. Au cours de la dernière décennie, plus d'une dizaine de nouvelles molécules ont été établies sur le marché et ont permis d'augmenter les chances de survie et la qualité de vie des patients. Toutes ces molécules ont été testées dans le cadre de protocoles de recherche clinique permettant un développement rapide, adéquat et efficace. Au sein du Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie, la recherche clinique, ou recherche appliquée, a toujours été un point d'appui et d'intérêt particulier. L'objectif est non seulement d'optimiser les traitements oncologiques mais aussi d'offrir la possibilité d'être traité par les molécules les plus pointues et dernièrement développées à nos malades atteints d'un cancer. En plus de la recherche clinique développée localement, le CePO participe activement à des programmes de la SAKK (Groupe Suisse de Recherche Clinique contre le Cancer), à l'EORTC (Organisation Européenne de Recherche et Traitement contre le Cancer) ainsi qu'à des groupements qui développent des stratégies thérapeutiques pour certains types de cancers comme le GELA en France (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte), l'IBSCG, Berne (International Breast Cancer Study Group, Groupe International d'Etudes et Traitement contre le Cancer du Sein), l'IFM (Intergroupe Francophone du Myélome), entre autres. Le CePO est aussi impliqué dans le développement de nouvelles molécules en collaboration avec des partenaires de l'industrie pharmaceutique, du SENDO (Southern Europe New Drug Organization) ou à l'EORTC.

Notre importante implication dans un réseau de recherches internationales se reflète aussi dans les positions et fonctions officielles dans le cadre de ces groupes susmentionnés, par exemple : vice-président du groupe lymphome de la SAKK (Nicolas Ketterer), membre du comité scientifique de la SAKK (Serge Leyvraz), président du groupe de travail sur les tumeurs cérébrales à la SAKK (Roger Stupp), secrétaire du groupe d'études des tumeurs cérébrales de l'EORTC (Roger Stupp). Dans le cadre de l'EORTC, le CHUV fait aussi partie du noyau principal des institutions actives permettant une approche pluridisciplinaire (Network of Core Institution).

Etudes en phase I, II ou III

Les études cliniques sont réparties en 3 phases de développement dont la phase I représente en général les premières applications chez l'homme alors que la phase III a comme objectif de faire la preuve définitive de la supériorité d'un nouveau traitement. Notre centre gère également des études translationnelles, des études de faisabilité et des études d'usage compassionnel (regroupé sous autre dans la figure ci-dessous). La figure suivante démontre le nombre d'études effectuées au CePO en 2005 dans chaque phase d'étude.



Programmes de recherche clinique spécifique

Mélanome cutané

Pour les mélanomes cutanés avancés, nous offrons un programme de vaccination. Ce programme est établi en étroite partenariat avec l'Institut Ludwig de Recherche contre le Cancer qui est dirigé à Lausanne par le Prof Jean-Charles Cerottini. En 2005, nous avons aussi débuté un programme de vaccination combinée à une immunothérapie adoptive spécifique sous la responsabilité du Prof Serge Leyvraz et dirigé par la Dresse Verena Voelter, le Prof Pedro Romero et le Dr Victor Appay et dès le départ du Dr Appay par le Dr Julien Laurent.

Pour les patients souffrant de mélanome métastatique, nous évaluons dans le cadre d'un protocole EORTC en phase III un nouveau traitement par une chimiothérapie orale (le Témazolomide) administré avec un schéma intensif une semaine sur deux en comparaison avec un traitement standard par du Dacarbazine qui doit être administré par voie intra-veineuse.

Mélanome oculaire

Les mélanomes de l'œil sont une maladie rare pour laquelle nous possédons une expertise particulière dans la région lausannoise. Le Prof Zografos de l'Hôpital Ophtalmique est un des experts reconnus dans ce domaine. Son expertise permet de soigner ces patients grâce à un traitement par faisceaux de protons plutôt que par une opération mutilante. Une particularité des mélanomes de l'œil est leur prédisposition à faire des métastases au niveau du foie, pour lesquelles nous avons démontré l'efficacité d'une chimiothérapie administrée directement dans une artère du foie. Cette expérience a récemment été publiée par la Dresse S. Peters et la Dresse V. Voelter (Peters S. et al, Annals of Oncology 2006).

En 2005, une nouvelle étude internationale en phase III a été lancée par l'EORTC. Cette étude, sous la direction du Prof Serge Leyvraz, a comme but de comparer de manière définitive un traitement systémique par voie intra-veineuse de type Fotémustine à un traitement localisé au niveau du foie. L'avantage de ce dernier est non seulement une efficacité supérieure mais également une diminution des effets secondaires généraux.

Cancer pulmonaire

Le cancer pulmonaire demeure une des pathologies les plus fréquentes en oncologie. C'est la 1^{ère} cause de décès du cancer chez l'homme et la 2^{ème} cause chez la femme. Vu l'agressivité de ce type de tumeur, une prise en charge pluridisciplinaire réunissant toutes les capacités médicales et l'utilisation des traitements anti-cancéreux les meilleurs est nécessaire. A Lausanne, tous les cas de patients sont discutés une fois par semaine au cours d'un colloque pluridisciplinaire rassemblant non seulement le chirurgien spécialiste au niveau pulmonaire (Prof Hans-Beat Ris), le radio-oncologue spécialisé (Dr Abdou Zouhair), l'oncologue médical (PD Dr Roger Stupp) mais aussi les collègues de pneumologie, de radiologie et de médecine nucléaire. Ceci permet d'évaluer en détails l'extension de la tumeur et de définir la stratégie thérapeutique optimale.

A nos patients atteints d'un cancer pulmonaire localement avancé, nous offrons la participation dans deux protocoles suisses organisés dans le cadre de la SAKK. Nous avons démontré que les résultats à moyen terme peuvent être améliorés en débutant un traitement par une chimiothérapie suivie d'une opération. Dans le cadre de ces protocoles, on évalue si l'adjonction d'une radiothérapie avant l'opération permet d'augmenter le taux de réponse en proportion des tumeurs qui peuvent être réséquées complètement autant que le devenir global des patients.

Pour des patients atteints d'un cancer pulmonaire métastatique (atteinte tumorale d'autres organes), nous investiguons le rôle de nouveaux agents de chimiothérapie ou de molécules ciblées pour augmenter l'efficacité anti-tumorale.

Lymphomes et myélomes

En qualité de centre GELA en Suisse, Lausanne prend une part active dans les protocoles de traitements des lymphomes agressifs. Le Dr Nicolas Ketterer est l'investigateur principal d'une de ces études, qui teste de manière randomisée la place du rituximab dans les lymphomes diffus à grandes cellules B localisés et de bon pronostic. Dans le domaine du myélome, la collaboration étroite du CePO avec l'IFM se poursuit. Le Dr Ketterer est responsable de l'activation en Suisse des nouveaux protocoles IFM 2005-01 et 2005-02. Ceux-ci testeront de manière randomisée d'une part l'intégration du bortezomib dans le traitement d'induction du myélome multiple avant greffe, et d'autre part la place du revlimid en maintenance chez les mêmes patients après autogreffe.

Sarcome

La prise en charge des patients atteints d'un sarcome est un des points forts, et ceci dans un contexte multidisciplinaire exemplaire. Il existe en effet une clinique des sarcomes où sont présents les chirurgiens, les radiothérapeutes et les oncologues médicaux. Par ailleurs, cette équipe est fortement appuyée par la compétence des radiologues (Dr Nicolas Theumann), des pathologues (Prof. Louis Guillou) et des chirurgiens plasticiens

(Prof. D. Egglof et Dr Wassim Raffoul) et généraux (Drs Halkic et Matter). Ainsi, plus de 200 cas ont été vus en 2005 dans cette consultation et 140 cas ont été discutés de manière pluridisciplinaire.

De plus, nous sommes le centre de référence suisse pour la prise en charge des patients souffrant de GIST (Gastro-Intestinal Stromal Tumour). Nous avons participé au développement de l'Imatinib dans le cadre d'une étude de l'EORTC et du Sunetinib dans le cadre d'études internationales collaboratives dirigées par Pfizer.

Une nouvelle collaboration est en train de se mettre en place avec BMS pour une étude de première ligne d'un nouvel inhibiteur de plusieurs tyrosines kinases (c-KIT PDGFR BCR-ABL et src)

Cancer du sein

D'énormes progrès ont été réalisés dans le traitement du cancer du sein. En 2005, les résultats d'une grande étude internationale à laquelle nous avons participé à Lausanne ont démontré l'utilité des anticorps ciblés (l'Herceptin[®]) dans le traitement adjuvant de patients atteints d'un cancer du sein. Des protocoles en cours évaluent de nouveaux traitements hormonaux, la détermination de l'atteinte ganglionnaire par une sonde radio-marquée (ganglion sentinelle) et de nouveaux types de chimiothérapie pour les patientes métastatiques. Le programme clinique est sous la direction du Dr Jean-François Delaloye, gynécologue et du Dr Khalil Zaman, oncologue. Les cas des patients sont à nouveau discutés au cours d'une consultation spécialisée et d'une réunion pluridisciplinaire hebdomadaire.

Glioblastome

L'année 2005 a porté les fruits de 8 années de recherche clinique et translationnelle en neuro-oncologie. En mars, les résultats de nos études à large échelle ont été publiés dans deux publications dans le prestigieux New England Journal of Medicine. L'impact de ces publications est non seulement une reconnaissance pour un travail de qualité mais aussi l'acceptation globale de l'intégration de la chimiothérapie et de la radiothérapie dans la prise en charge initiale des tumeurs cérébrales. Le traitement lausannois est devenu le nouveau standard dans le monde entier. Très rapidement, tant la FDA américaine que les autorités de santé européennes (EMEA) ont reconnu ce traitement et lui ont accordé un enregistrement définitif.

En conséquence, la prise en charge des patients et les protocoles de recherche sont désormais coordonnés à une échelle internationale, autant en Europe qu'aux Etats-Unis et au Canada. Par ailleurs, nous faisons partie des comités exécutifs et décisionnels.

Durant l'été 2005, nous avons activé un nouveau protocole utilisant un peptide anti-angiogénique bloquant des intégrines indispensables de l'angiogénèse tumorale, le Cilengitide, en association avec chimiothérapie et radiothérapie, dans le traitement primaire des glioblastomes. Ce protocole figure parmi les premiers à utiliser une telle approche et est le seul évaluant cette molécule en 1ère ligne pour le traitement du glioblastome.

4. Recherche expérimentale et translationnelle ***Prof. Curzio Rüegg***

4.1 Introduction

Les activités de recherche de notre laboratoire ont pour but d'étudier des mécanismes fondamentaux du cancer pour développer des nouveaux principes thérapeutiques, en utilisant des modèles et des méthodes de recherche expérimentale, au niveau moléculaire, cellulaire et tissulaire. Parallèlement à ces études fondamentales nous essayons de valider rapidement nos résultats en clinique. D'avancer dans nos recherches fondamentales, en restant constamment en relation avec la réalité clinique, est ce que nous appelons la recherche translationnelle. Nos études expérimentales sur les effets anti-tumoraux des anti-inflammatoires non-stéroïdiens nous ont par exemple permis de découvrir des nouveaux mécanismes d'angiogénèse. Pour valider certaines de ces découvertes chez l'homme, et en collaboration avec les cliniciens du CePO et du service d'ORL du CHUV, nous avons ouvert une étude clinique ayant pour but de mesurer des paramètres biochimiques et moléculaires chez des malades traités pas des inhibiteurs de COX-2. La recherche translationnelle se différencie donc de la recherche clinique traditionnelle ('clinical investigation') au cours de la quelle des paramètres biologiques et biochimiques sont mesurés dans des échantillons prélevés chez les patients sans nécessairement avoir à recourir à des modèles expérimentaux. Ces deux types de recherche sont pourtant complémentaires et leur but commun est de mieux comprendre le cancer pour en améliorer le diagnostic et le traitement.

Au cours de l'année 2005, nous avons poursuivi la plupart de nos projets et nous avons publié de nombreux papiers. Dans le cadre du programme NCCR Molecular Oncology, nous avons mis sur pied une importante collaboration avec le groupe du Prof. Christofori de l'Université de Bâle, sur un projet visant à étudier le rôle des leucocytes dans la métastase tumorale. Nous poursuivons également l'étude des cellules de la moelle osseuse dans l'angiogénèse tumorale.

Nos recherches sur les intégrines ont contribué au lancement d'une étude clinique - translationnelle multicentrique en collaboration avec nos cliniciens, sur les effets thérapeutiques d'un inhibiteur des intégrines (Cilengitide) dans le glioblastome, en association avec la radio- et la chimiothérapie.

Nous avons également poursuivi l'étude des effets de la radiothérapie sur le stroma tumoral, en collaboration avec le service de radiothérapie et d'ORL du CHUV. Potentiellement, nos découvertes pourraient avoir un impact majeur dans le traitement des récurrences après radiothérapie.

Les projets d'immunisation et de transfert adoptif de lymphocytes, suivis d'un contrôle de l'immunité cellulaire et moléculaire, nous ont permis d'une part de faire un premier bilan et de prévoir une suite avec un nouveau protocole et, d'autre part, d'élargir ces études à d'autres tumeurs. Ces projets sont menés en collaboration avec l'Institut Ludwig (LICR).

Nous avons acquis une visibilité internationale dans le domaine de l'angiogénèse tumorale et nous faisons désormais partie des laboratoires de référence dans le domaine. En

témoignent les nombreuses invitations à des séminaires et congrès internationaux et notre présence dans des comités d'experts internationaux.

Le Prof. Rüegg, avec les professeurs Stamenkovic, Aguet et Alitalo, a organisé la deuxième Conférence internationale sur l'angiogénèse tumorale au Centre Stefano Franscini à Ascona qui a été un grand succès, et une troisième édition sera organisée en 2007.

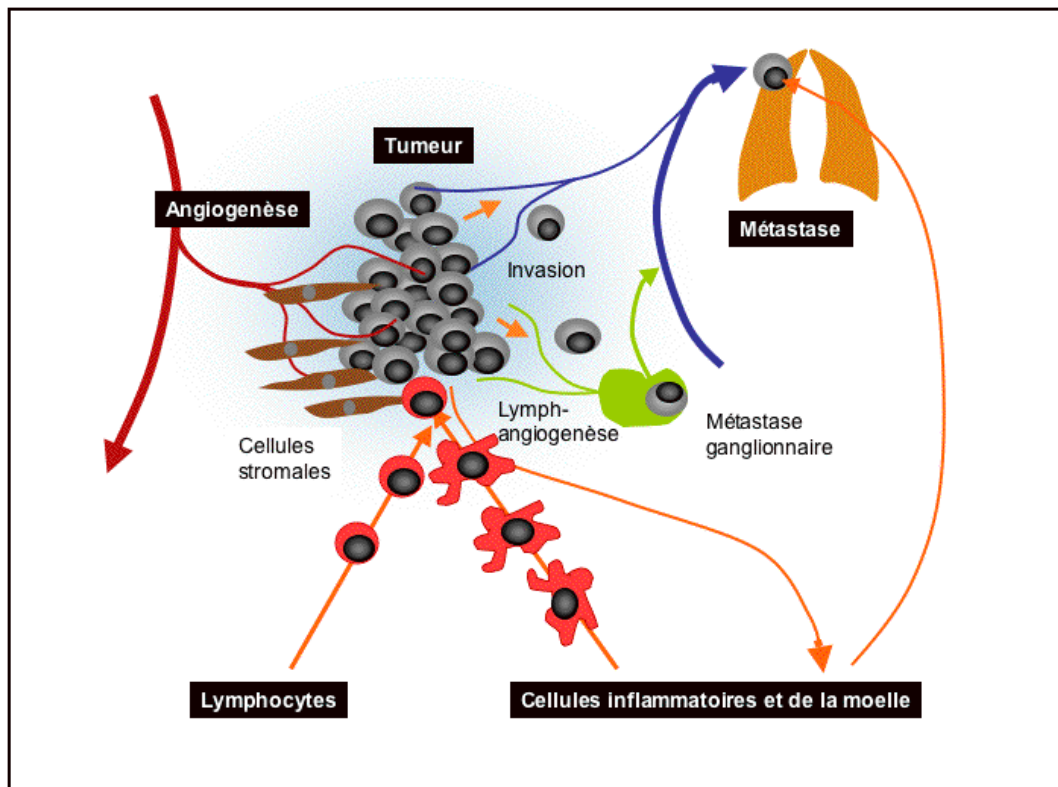
Dans le cadre de la restructuration du CePO et de la création du Centre du Cancer de Lausanne, et à partir de 2006, les activités de recherche seront regroupées dans une nouvelle division de recherche. Le défi pour l'avenir sera d'attirer et d'intégrer des nouveaux groupes de recherche, de stimuler la recherche entre cliniciens et chercheurs et de renforcer des liens avec les autres institutions lausannoises, pour créer des nouvelles synergies et pour consolider notre savoir-faire et notre compétitivité.

Au cours de l'année 2005, le Dr Victor Appay, le Dr Pierre Rollini, le Dr Martin Zweifel et Madame Severine Reynard nous ont quitté pour de nouveaux défis, tandis que le Dr. Julien Laurent et Mme Anne Papaioannou nous ont rejoint. Nous leur souhaitons la bienvenue.

4.2 Thèmes principaux de recherche

Le thème fédérateur de nos activités de recherche au laboratoire est l'étude des interactions entre les cellules cancéreuses et les tissus sains ('tumor-host interactions'). Nous avons trois sujets principaux d'étude:

- 1) Angiogénèse tumorale**
- 2) Invasion et la métastase**
- 3) Inflammation et immunologie du cancer**



Ce schéma représente les relations hôte - tumeur que nous étudions au laboratoire : l'angiogenèse tumorale, le recrutement des cellules inflammatoires et de la moelle osseuse, la réponse immunologique anti-tumorale et la formation de métastases.

1) Angiogenèse tumorale

Au cours des dernières années nous avons surtout étudié le rôle des récepteurs d'adhésion de la famille des intégrines dans l'angiogenèse. Ces recherches étaient essentiellement des études de biologie cellulaire et moléculaire *in vitro*. Récemment, nous avons élargi nos activités à l'étude du rôle des cellules inflammatoires (leucocytes) et de la moelle osseuse dans l'angiogenèse tumorale. En 2005 nous avons progressé dans la compréhension de la régulation des intégrines vasculaires, de leur rôle dans la modulation de la mort des cellules endothéliales induite par le TNF et de l'expression de COX-2. La compréhension de ces mécanismes nous ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Nous avons également des projets directement axés sur les malades. Dans une étude nous avons mesuré des facteurs angiogéniques circulant dans le sang avec pour but de mesurer l'évolution de l'angiogenèse chez les patients. Actuellement, nous explorons d'autres pistes, comme la détection de cellules angiogéniques dérivées de la moelle ou l'analyse de protéines circulant dans le sang (analyse protéomique).

2)

Invasion et métastase

Le plus grand problème lié au cancer, c'est sa capacité d'envahir les tissus sains avoisinants et de former des métastases. La tumeur détruit ainsi le tissu sain et elle compromet la fonction des organes atteints (ce qui est souvent la cause du décès dû au cancer). Le processus d'invasion et de métastase est interprété comme étant directement influencé par les modifications génétiques des cellules tumorales elle mêmes. Aujourd'hui, il apparaît de plus en plus évident que le tissu sain joue un rôle essentiel dans ces processus et qu'il aide ainsi la tumeur à progresser. Su ce sujet nous avons décrit le mécanisme responsable du comportement invasif des tumeurs qui récidivent après radiothérapie. Les résultats de ces travaux ont un fort potentiel pour le développement de nouvelles thérapies dans le traitement de récidives post-radiothérapie. Dans un autre projet nous étudions les **mécanismes** d'invasion du mélanome malin.

3) Inflammation et immunologie du cancer

Le stroma des tumeurs est fortement infiltré par des cellules inflammatoires (monocytes-macrophages, granulocytes) et immunologiques (lymphocytes T et NK). Il devient de plus en plus évident que dans la plupart des tumeurs, les cellules inflammatoires stimulent la progression et la formation de métastases en promouvant l'angiogénèse et la lymphangiogénèse tumorales et la motilité des cellules cancéreuses. Nous étudions le rôle de l'inflammation dans la progression tumorale, le mécanisme de recrutement des lymphocytes dans les tumeurs dans des modèles expérimentaux.

Dans des projets d'immunisation et transfert adoptif, nous suivons le développement d'une réponse lymphocytaire (CD8) anti-tumorale par des techniques cellulaires (cytométrie de flux multicolore) et moléculaire (profil d'expression génétique des lymphocytes). Les résultats obtenus nous ont permis de faire un premier bilan et de prévoir une suite avec un nouveau protocole. Ces projets sont développés en collaboration avec l'Institut Ludwig (LICR).

5. Congrès, cours et conférences

Prof. Serge Leyvraz

Congrès (orateur invité)

- Cours intégré de sénologie - Traitements adjuvants dans le cancer du sein. 14.1.2004, CHUV
- 31st Annual meeting of the EBMT, 19-22.3.2005, Prague, Orateur invité
- Conférence pour les patients atteints d'un GIST, 29.4.2005, Zurich, Orateur
- Assemblée générale de la Société Suisse d'Oncologie Médicale (SSOM), 26 mai 2005, Basel, Orateur.
- Journée Label Faculté de Biologie et de Médecine, 2.6.2005, Lausanne, Orateur
- BioAlps Convention, 14.6.2005, Genève, Orateur
- Targeted therapies for cancer : new approaches & future trends, Harvard medical international symposium, 15.9.2005, Montreux, Orateur invité.
- Oncology GIST meeting à la SAKK, 24.11.2005, Lucerne, Orateur invité.
- 2e Symposium César Roux : mise au point en chirurgie, 25.11.2005, Lausanne, Session GIST : modérateur et orateur invité.

Cours

Le Prof. S. Leyvraz a donné des cours d'Oncologie aux étudiants de 4^e et 6^e année dans le cadre du cours intégré d'oncologie.

Dr Jean Bauer

Congrès

- Cell and Mol biol of cancer, Lausanne 9-21.1
- CROC 7, Fribourg 10.3
- SSMI, Bâle 25-27.5
- SAKK meeting, Lucerne 24-25.11

Cours

- SKL : Nouveaux traitements oncologiques, Lausanne 29.9
- Cours bloc Gynécologie, Lausanne 8.10
- Colloque Multidisci. « les bénéfices de l'erreur », Lausanne 4.11
- Colloque Ca prostate, Lausanne 15.12

Dr Nicolas Ketterer

Réunions scientifiques ou congrès

- Assemblée générale de la STABMT, Berne 21/01/2005
- Lancement du protocole Z-BEAM, Paris 10/02/2005
- 7^e Colloque Romand d'Oncologie Clinique, Vuadens : « Hypernéphrome » 10/03/2005
- 9th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano 8-11/06/2005
- Assemblée générale IFM, Bordeaux 17-18/06/2005
- European MCL Network Meeting, Prague 24-25/11/2005

- 47th meeting of the American Society of Haematology, Atlanta, Georgia 9-13/12/2005
- janv.-déc. 2005 9 réunions CS + 4 réunions CA GELA

Cours et conférences

- Lymphoma Forum of Excellence, Lyon, France : « °Histological Transformation of indolent lymphomas » - 03/03 + 17/11/2005
- Lymphoma Forum of Excellence, Lyon, France : « Radio-immunotherapy in Non-Hodgkin Lymphoma » - 4/03 + 18/11/2005
- « RIT with Zevalin in Non-Hodgkin Lymphoma », conférence de presse, Lausanne - 03/05/2005
- Journée de formation continue infirmières UTO/Bmt « Place de la chimiothérapie intensive dans le traitement des lymphomes/myélomes » - 10/05/2005
- « Actualités thérapeutiques dans le myélome », colloque pluridisciplinaire du CePO, Lausanne - 24/06/2005
- «Highlights of the ICML Lugano meeting», colloque oncologie Hôp. Cant. Bâle + colloque CePO, Lausanne - 05 + 09/09/2005
- «J'ai un lymphome, et maintenant ?», InfoNet Lymphome, Fondation Inthéra, Lausanne - 22/09/2005
- «Multiple Myeloma and elderly patients», 6th Meeting of the International Society of Geriatric Oncology, Geneva - 01/10/2005«La classification des lymphomes à l'ère du profil génétique», Clinique de Genolier - 10/11/2005
- « Myélome multiple : quoi de neuf en 2005 ? », colloque du DMI, CHUV, Lausanne - 01/12/2005
- cours de PD févr.-nov. 2005

Dr Roger Stupp

Congrès (orateur invité)

- Biological predictors for chemotherapy response. Symposium Malignant glioma – from bench to bedside and back. European Cancer Conference ECCO-13, Paris, 31. October 2005
- ESO-D: Management of Head and Neck Cancer. St. Gallen, 24. 2.2005
- Temozolomide for the treatment of malignant glioma. State of the Art and implications of MGMT methylation. Grand Rounds Department of Neurosurgery and Medical Oncology, Basel, 20. January, 2005
- New paradigms in the treatment of malignant glioma. Israeli Society of Clinical and Radiation Oncology (ISCORT), Eilat, 14. January, 2005

Prof. Curzio Rüegg

Congrès (orateur invité)

- Hemato-Oncology Inselspital, Bern, January 13
- BIL seminar, ISREC, Epalinges, February 8
- 2005 Molecular Oncology Symposium, CHUV, February 23, 2005
- Targeted Anticancer Therapies (TAT) meeting, Amsterdam, March 3-5

- Annual Retreat of the Tumor Angiogenesis Laboratory of the Tumor Biology Center, University of Freiburg, (i.B.), April 15-16
- ProStrakan Pharmaceuticals (R+D) Ltd, Romainville, France, May 18
- Fifth Interdisciplinary Euroconference on Angiogenesis, Sitges, Spain, May 27-30
- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, June 16
- Annual Meeting of the European Physiological Societies, Bristol, July 20-23
- Gordon Research Conference on Angiogenesis, Newport, RI, USA August 14 – 19
- Department of Clinical Oncology, VU University Hospital, Amsterdam, August 24
- 5th Symposium on the Biology of Endothelial Cells, Dresden, Sept 23-25
- Tumor Host interaction and Angiogenesis, Monte Verita Ascona, October 1-5
- 4th Beromun Expert Meeting, Lisbon, October 7-9
- Cervo Novartis Working Confernece, Cervo Ligure, October 6-8

Enseignement

- Certificat d'études complémentaires en toxicology, University of Lausanne - Role of the Microenvironment in Multistep Carcinogenesis - 4 hours
- Formation continue au CePO - Tumor angiogenesis: basic mechanisms and therapeutic implications - 1 hour
- Module de Biochimie Cellulaire, Immunology et cancer, Faculty of Biology and Medicine, UNIL 2005 - Tumor angiogenesis and metastasis - 10 hours
- European School of Oncology (ESO) and Institute of Oncology of Southern Switzerland (IOSI) Bellinzona - New drugs in oncology: anti-angiogenesis therapies - 4 hours
- Student and postdoc course, University of Basel - Malignant melanoma: molecular and cell biology and new therapeutic prospects - 2 hours

Conferences organisées

- Fifth Interdisciplinary Euroconference on Angiogenesis : Sitges, Spain, May 27-30 - Conference co-chair - (Chairs: K. Alitalo, Ch. Betsholtz, A. Bikfalvi, C. Rüegg, G. Tobelem)
- Tumor Host interaction and Angiogenesis:basic mechanisms and therapeutic perspectives : Monte Verita Ascona, October 1-5, 2005 - Conference organizer - Conference co-chair (Chairs: K. Alitalo, M. Aguet, C. Rüegg, I. Stamenkovic)
- Gordon Research Conference on Angiogenesis and Microcirculation - August 14-19, Newport, RI, USA - Session orgnizer and session chair

Dresse Danielle Liénard

Congrès

- EORTC Group Annual Meeting, Bruxelles, 15-18 mars 2005
- World Melanoma Meeting, Vancouver, 04-10 septembre 2005
- Ludwig Institute for Cancer Research, New-York, 11-14 septembre 2005
- EORTC bi-annual meeting, Varsovia, 22-24 septembre 2005

Agnese Mariotti

- Keystone Meeting on Tumor Invasion, Snowbird, USA, April 9-14, Poster

presentation

- Tumor Host interaction and Angiogenesis, Monte Verita Ascona, October 1-5
Poster

GianCarlo Alghisi

- Fifth Interdisciplinary Euroconference on Angiogenesis Sitges, Spain, May 27-30, Poste
- Tumor Host interaction and Angiogenesis, Monte Verita Ascona, October 1-5, Poster

Jelena Zaric

- Beer semiar, ISREC, March

Laetitia Pansier

- Gordon Research Conference on cell-contact and adhesion, Proctor Academy, Andover, NH, June 26-July 1. Poster
- Tumor Host interaction and Angiogenesis, Monte Verita Ascona, October 1-5, Poster

Natsuko Imaizumi

- Fifth Interdisciplinary Euroconference on Angiogenesis, Sitges, Spain, May 27-30
- Beer semiar, ISREC, November

Frédérique Baruthio

- Tumor Host interaction and Angiogenesis, Monte Verita Ascona, October 1-5,
- 3ème cycle Romand en biologie, Villars, September

Gregory Bieler

- Fifth Interdisciplinary Euroconference on Angiogenesis, Sitges, Spain, May 27-30

Yan Monnier

- 2005 International Wolfsberg Meeting on Molecular Radiation Biology-Oncology, Ermatingen, Switzerland, June 18-20, Poster presentation, Winner of the Best Poster Award.

6. Publications du CEPO en 2005

6.1 Articles

1. Aapro M.S., Leyvraz S. : L'indépendance de la recherche clinique survivra-t-elle ? Rev. Med. Suisse 20, 1323-1324, 2005.
2. Antonescu C, Bischof Delaloye A, Kosinski M, Monnin P, Schaffland AO, Ketterer N, Grannavel C, Kovacsovics T, Verdun FR, Buchegger F. Repeated injections of (131)I-rituximab show patient-specific stable biodistribution and tissue kinetics. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 32:943-51, 2005
3. Appay V, Reynard S, Voelter V, Romero P, Speiser DE, Leyvraz S. Immunomonitoring of CD8+ T cells in whole blood versus PBMC samples. J Immunol Methods. Feb 20;309(1-2):192-9, 2006.
4. Azria D, Magne N, Zouhair A, Castadot P, Culine S, Ychou M, Stupp R, van Houtte P, Dubois JB, Ozsahin M. Radiation recall. A well recognized but neglected phenomenon. Cancer Treat Rev 31:555-570, 2005 (Epub 13 Sep)
5. Bauer J, S. Leyvraz : Les liaisons dangereuses : interactions entre médecins de premier recours et oncologues médicaux. Rev. Med. Suisse 20, 1356-1358, 2005.
6. Broillet A, J. Hantson, C. Ruegg, T. Messenger, and M. Schneider. Assessment of microvascular perfusion changes in a rat breast tumor model using SonoVue™ to monitor the effects of different anti-angiogenic therapies Acad. Radiol., 12 Suppl 1:S28-33, 2005
7. Calzascia T, W. Besson, F. Masson, E. Contasso, R. Wilmotte, A. Aurrand-Lions, C. Rüegg, P-Y. Dietrich and P. Walker (2005) Homing phenotypes of tumor-specific CD8 T cells are predetermined at the tumor site by crosspresenting APCs. Immunity, 22:175-84., 2005
8. Eggermont AM, Suciú S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, Punt CJ, Delauney M, Sales F, Groenewegen G, Ruiter DJ, Jagiello I, Stoitchkov K, Keilholz U, Lienard D; EORTC Melanoma Group. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. Department of Surgical Oncology, Erasmus University Medical Centre-Daniel den Hoed Cancer Centre, 3008 AE Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. Lancet. Oct 1;366(9492):1189-96., 2005
9. Filges I, Zaman K, Michielin O, Vulliemoz D, Perey L, Stupp R: [Present chemoprevention and future vision]. Rev Med Suisse;1:1343-6, 1349, 2005.
10. Foletti A, G-C. Alghisi, L. Ponsonnet and C. Rüegg. Isolated integrin $\beta 1$ and $\beta 3$ subunit cytoplasmic domains require membrane anchorage to recruit to adhesion complexes but cannot discriminate between $\beta 1$ -fibrillar adhesions and $\beta 3$ -focal adhesions Thromb. Haemost., 94: 155-166, 2005
11. George AC, M. Ozsahin, R. Janzer, S. Agassis, R. Meuli, A.S. Baur, V. Frossard, S. Leyvraz, N. Ketterer : Primary intracranial dural lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type : report of one case and review of the literature. Bull. Cancer 92 : E51-6, 2005.
12. Ghielmini M, Rufibach k, Salles G, Leoncini-Franscini L, Leger-Falandry C, Cogliatti S, Fey MF, Martinelli G, Stahel R, Lohri A, Ketterer N, Wernli M, Cerny T, Schmitz SF. Single agent rituximab in patients with follicular or mantle cell lymphoma:

- clinical and biological factors that are predictive of response and event-free survival as well as the effect of rituximab on the immune system: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol.*;16:1675-82, 2005
13. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, Bertoni F, Waltzer U, Fey MF, Betticher DC, Schefer H, Pichert G, Stahel R, Ketterer N, Bargetzi M, Cerny T. Effect of Single-Agent Rituximab Given at the Standard Schedule or As Prolonged Treatment in Patients With Mantle Cell Lymphoma: A Study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol.*;23:705-11, 2005
 14. Goerres GW, R. Stupp, G. Barghouth, T.F. Hany, B. Pestalozzi, E. Dizendorf, P. Schnyder, F. Luthi, G.K. von Schulthess, S. Leyvraz : The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) : long-term outcome of patients treated with Imatinib mesylate. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 32(2) : 153-162, 2005.
 15. Hasmim M, G. Vassalli, L. Ponsonnet, G. Vassalli, J. Bamat, C. Bieler, J. Paroz, D. Oguey, and C. Rüegg. Endothelial cell death induced by expression of isolated integrin $\beta 1$ subunit cytoplasmic domain in vitro and in vivo is secondary to cell detachment *Thromb. Haemost.*, 94: 1060-1070, 2005
 16. Hegi, ME; Diserens, AC; Gorlia, T; Hamou, MF; de Tribolet, N; Weller, M ; Kros, JM; Hainfellner, JA; Mason, WP; Mariani, L; Bromberg, JEC; Hau, P; Mirimanoff, RO; Cairncross, JG; Janzer, RC; Stupp, R: MGMT gene silencing and Benefit from Temozolomide chemotherapy and MGMT gene silencing in Glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997-1003, 2005
 17. International Breast Cancer Study Group (IBCSG) (Lausanne : S. Leyvraz) : Timing of CMF chemotherapy in combination with Tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer : role of endocrine responsiveness of the tumor. *Ann. Oncol.* 16 : 716-725, 2005.
 18. Keilholz U, Punt CJ, Gore M, Kruit W, Patel P, Lienard D, Thomas J, Proebstle TM, Schmittel A, Schadendorf D, Velu T, Negrier S, Kleeberg U, Lehman F, Suci S, Eggermont AM. Dacarbazine, cisplatin, and interferon- α -2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol.*, Sep 20;23(27):6747-55., 2005
 19. Leimgruber A, Ostermann S, Yeon EJ, Buff E, Maeder PP, Stupp R, Meuli RA. Perfusion and diffusion MRI of glioblastoma progression in a four-year prospective temozolomide trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:869-875, 2006 (Epub 11. Oct 2005)
 20. Leon X, Hitt R, Constenla M, Rocca A, Stupp R, Kovacs AF, Amelal N, Bessa EH, Bouhis J. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 17:418-24, 2005
 21. Leupin N, J. Bauer, F. Luthi, D. Liénard, D. Vuillemoz, S. Leyvraz : Le dépistage du cancer. *Rev. Med. Suisse* 20, 1328-1334, 2005.
 22. Leyvraz S., Jelic S. : ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of soft tissue sarcomas. *Ann. Oncol.* 16 : 169-170, 2005.
 23. Monnier Y, J. Zaric and C. Rüegg Inhibition of Angiogenesis by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: From the bench to the bedside and back. *Curr Drug Targets*, 4, 33-40, 2005
 24. Montes M, N. Rufer, V. Appay, S. Reynard, M.J. Pittet, D.E. Speiser, P. Guillaume, J.C. Cerottini, P. Romero, S. Leyvraz : Optimum in vitro expansion of human

- antigen-specific CD8+ T cells for adoptive transfer therapy. *Clin Exp Immunol.* 142 : 292-302, 2005.
25. Moreau P, Hullin C, Garban F, Yacoub-Agha I, Benboubker L, Attal M, Marit G, Fuzibet JG, Doyen C, Voillat L, Berthou C, Ketterer N, Casassus P, Monconduit M, Michallet M, Najman A, Sotto Jj, Bataille R, Harousseau JL. Tandem autologous stem cell transplantation in high-risk de novo multiple myeloma: final results of the prospective and randomized IFM 99-04 protocol. *Blood* Sep 6; 2005
 26. Pezzetta E, Stupp R, Zouhair A, Guillou L, Taffé P, von Briel C, Krueger T, Ris HB. Comparison of neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy versus radiochemotherapy followed by resection for stage III (N2) NSCLC. *Europ J Cardiothorac Surg* 27:1092-1098, 2005
 27. Rüegg C, M. Hasmim, F. Lejeune and G.C Alghisi. Anti-angiogenic peptides and proteins: from experimental tools to clinical drugs *Biochim Biophys Acta Rev on Cancer*, 2005 Oct 7 [Epub ahead of print], 2005
 28. Seium Y, Stupp R, Rusthaller T, Gervaz P, Mentha G, Philippe M, Allal A, Trembleau C, Bauer J et al: Oxaliplatin combined with irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin (OCFL) in metastatic colorectal cancer: a phase I-II study - *Annals of Oncology* 16 (5): 762-6, 2005
 29. Sessa C, De Braud F, Perotti A, Bauer J et al : Trabectedin for women with ovarian carcinoma after treatment with platinum and taxanes fails - *J Clin Oncol*: 23(9): 1867-74, 2005
 30. Speiser, D.E., Liénard, D., Rufer, N., Rubio-Godoy, V., Rimoldi, D., Lejeune, F., Krieg, A.M., Cerottini, J.-C., Romero, P. . Rapid and strong human CD8+ T cell responses to vaccination with peptide, IFA and CpG oligodeoxynucleotide 7909. *J.Clin.Invest.* 115:739-746, 2005.
 31. Stupp R, Hegi ME, van den Bent MJ: Optimal role of temozolomide in the treatment of malignant gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep* 5:198-206, 2005
 32. Stupp, R; Mason, WP; van den Bent, MJ; Weller, M.; Fisher, B.; Taphoorn, M. J. B.; Belanger, K.; Brandes, A. A.; Cairncross, J. G.; Marosi, C; Bogdahn, U; Curschmann, J; Janzer, R. C.; Ludwin, SK; Gorlia, T.; Allgeier, A.; Lacombe, D.; Eisenhauer, E; Mirimanoff, R. O.; on behalf of European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain Tumor and Radiotherapy Groups and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG). *N Engl J Med* 352:987-996, 2005
 33. The Breast International Group (BIG) 1-988 Collaborative Group. (Lausanne : S. Leyvraz). A comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 353 ; 26 : 2747-2757, December 2005
 34. van Baren N, Bonnet MC, Dreno B, Khammari A, Dorval T, Piperno-Neumann S, Lienard D, Speiser D, Marchand M, Brichard VG, Escudier B, Negrier S, Dietrich PY, Maraninchi D, Osanto S, Meyer RG, Ritter G, Moingeon P, Tartaglia J, van der Bruggen P, Coulie PG, Boon T. Tumoral and immunologic response after vaccination of melanoma patients with an ALVAC virus encoding MAGE antigens recognized by T-cells. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 10;23(35):9008-21. Epub Aug. 2005
 35. Villard V, O. Kalyuzhniy O. Riccio, S. Potekhin, T. N. Melnik, A.V. Kajava, C. Rüegg and G. Corradin. Synthetic RGD-containing α -Helical Coiled Coil Peptides promote Integrin-Dependent Cell Adhesion. *J. Peptide Sci.*, Aug 15 [Epub ahead of print], 2005
 36. Voelter V, R.O. Mirimanoff, F. Stiefel, I. Rousselle, S. Leyvraz : L'annonce d'une mauvaise nouvelle en oncologie. *Rev. Med. Suisse* 20, 1350-1353, 2005.

37. Wasserfallen JB, Ostermann S, Pica A, Mirimanoff RO, Leyvraz S, Villemure JG, Stupp R. Cost of temozolomide therapy and global care for recurrent malignant glioma followed until death. *Neuro-Oncology* 7:189-195, 2005
38. Wasserfallen JB, S. Ostermann, S.Leyvraz, R. Stupp : Cost of temozolomide therapy and global care for recurrent malignant gliomas followed until death. *Neuro-Oncology* 7, 189-195, 2005.
39. Zaman K, Driscoll R, Hahn D, Werffeli P, Goodman SL, Bauer J, Leyvraz S, Lejeune F, Stupp R, Ruegg C. Monitoring multiple angiogenesis-related molecules in the blood of cancer patients shows a correlation between VEGF-A and MMP-9 levels before treatment and divergent changes after surgical vs. conservative therapy. *Int J Cancer* 118: 755-764, 2006 (epub 19 Aug 2005)
40. Zaman Z, N. Ketterer, D. Vulliemoz, R. Stupp, S. Leyvraz : Les nouvelles thérapies systémiques en oncologie. *Rev. Med. Suisse* 20, 1361-1365, 2005.
41. Zaric J, and C. Rüegg. Integrin-mediated adhesion induces COX-2 activity by promoting COX-2 protein stability. *J. Biol. Chem.*, 280: 1077-85, 2005
42. Zimmermann M, Luthi, F, Zouhair A, Ketterer N, Kamel ME, Bischof-delaloye A. PET contribution in oncology. *Rev Med Suisse.*;1:1335-8, 1335-42, 2005

6.2 Abstracts

1. Appay V, S. Reynard, N. Rufer, V. Voelter, D. Lienard, A.M. Krieg, J.C. Cerottini, P. Romero, S. Leyvraz, D.E. Speiser : Vaccination with CpG 7909 and Melan-A peptide (II) : circulating melan-A specific CD8+ T cells show effective functional status similar to virus specific CD8+ T cells. *Journée de la Recherche, Lausanne, 24.1.2005.*
2. Appay V, S. Reynard, N. Rufer, V. Voelter, D. Lienard, A.M. Krieg, J.C. Cerottini, P. Romero, S. Leyvraz, D.E. Speiser : Vaccination with CpG 7909 and Melan-A peptide (II) : circulating melan-A specific CD8+ T cells show effective functional status similar to virus specific CD8+ T cells. *Keystone Symposia "Basic Aspects of Tumor Immunology" March 19-24, 2005*
3. Appay V., S. Reynard, N. Rufer, V. Voelter, D. Liénard, A.M. Krieg, J.-C. Cerottini, P. Romero, S. Leyvraz and D.E. Speiser. Vaccination with CPG 7909 and Melan-A peptide (II): Circulating Melan-A specific CD8+ T cells show effective functional status similar to virus specific CD8+ T cells. *Keystone Symposium 2005.*
4. Bottomley A, Efficace F, Stupp R, Van Steen K, Coens C, Osoba D, Van den Bent M, Mason W, Cairncross G, Eisenhauer E, Wong R, Villa S, Mirimanoff R, Reni M, Taphoorn MJ. A bootstrap model averaging technique to investigate the prognostic value for survival of quality of life information. *12th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research, San Francisco, CA (USA). Quality of Life Research* 14(9): 2136 {abstract #1022}, 2005
5. Bottomley A, Taphoorn M, Coens C, Osoba D, van Steen K, Efficace F, van Den Bent M, Baumert B, Mason W, Stupp R, on behalf of the EORTC Brain Tumor & Radiotherapy Groups and NCIC Clinical Trials Group: Predicting survival using health related quality of life scores in glioblastoma cancers: Findings from an international phase III randomised controlled trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts);23(16_suppl):9601-*, 2005.

6. Bourgeois H, Vermorken J, Dark G, Jones A, Fumoleau P, Stupp R, Tourani J-M, Brain E, Lefresne F, Nguyen L: Proven bioequivalence of blood exposure between vinorelbine 80 mg/m² oral and 30 mg/m² IV doses in cancer patients. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*;23(16_suppl):2028-, 2005.
7. D'Addario G, Rauch D, Stupp R, Stahel R, Pless M, Mach N, Rufibach K, Petersen J, Betticher DC: Multicenter phase II trial of gefitinib first-line therapy followed by chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results. A study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*;23(16_suppl):7128-, 2005.
8. Humblet Y, Peeters M, Bleiberg H, Stupp R, Sessa C, Roth A, Nippgen J, Nolting A, Stuart P, Giaccone G: An open-label, phase I study of cetuximab to assess the safety, efficacy and pharmacokinetics (PK) of different cetuximab regimens in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*;23(16_suppl):3632-, 2005.
9. Kovacovics TJ, Ketterer N, Seium Y, Guetty-Alberto M, Tullen E, Gachoud JP, Strasser F, Helg C. Single agent rituximab is active as first line therapy in patients with newly diagnosed AIDS-related lymphoma (ARL). A pilot trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. 10th Congress of the European Hematology Association, Stockholm, Sweden, 2-5.6.2005
10. Krishnan B, Swansbury J, Cazin B, Ireland R, Ketterer N, Lakhani A, Parreira A, Rassam S, Catovsky D, Matutes E, Dearden C. Clinical Outcome of Stem Cell Transplantation(SCT) in Patients with T Cell Prolymphocytic Leukaemia(T-PLL) Previously Treated with Alemtuzumab: A Multicentre Experience. . 47th ASH Annual Meeting, Atlanta, GA, 10-13.12.2005
11. Prior J, N. El Hasnaoui, S. Castaldo, M. Allaoua, E. Kamel, A. Boubaker, S. Leyvraz, O. Michielin, A. Bischof Delaloye : Imagerie TEP-TDM dans le suivi des patients avec tumeurs stromales du tractus gastro-intestinal résistantes à l'Imatinib et traits par SU11248. 43e colloque de médecine nucléaire de langue française, 19-22 novembre 2005, Marseille.
12. Rimoldi D^{*1}, O. Gugerli², S. Lebecque³, E. Angevin⁴, A. Lobrinus⁵, U. Keilholz⁶, D. Liénard^{1,7}, and A. Spatz⁴, on behalf of the EORTC Melanoma Group. Characterization of dendritic cells in SLN of melanoma patients. 6th World Congress on Melanoma, Vancouver, 6-10 September 2005.
13. Rufer N., P. Baumgaertner, C. Barbay, V. Rubio-Godoy, P. Corthesy, E. Devêvre, A.M. Krieg, P.-Y. Dietrich, D. Liénard, J.-C. Cerottini, P. Romero and D.E. Speiser. Ex vivo tracking of a tumor antigen-specific T-cell response dominated by a single clone with high frequency, long-term persistence and potent anti-tumor recognition. Keystone Symposium Colorado 2005.
14. Speiser D.E., N. Rufer, P. Baumgaertner, D. Liénard, D. Rimoldi, V. Rubio-Godoy, E. Devêvre, V. Appay, A.M. Krieg, J.-C. Cerottini and P. Romero. Vaccination with CPG 7909 and Melan-A peptide (I): Timely, strong and repeated augmentation of circulating peptide specific CD8+ T cells in melanoma patients. Keystone Symposium Colorado 2005.
15. Stupp R, Hegi ME, van den Bent MJ, Mason, W, Weller M, Cairncross JG, Mirimanoff RO on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain Tumor and Radiotherapy Groups and the National

- Cancer Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials Group. Changing paradigms in the multidisciplinary management of malignant glioma: the role of chemotherapy and radiation. *Swiss Arch Neurol Psychiatr* 156:375, 2005
16. van den Bent M, Brandes A, Frenay M, Fumoleau P, Stupp R, Ditttrich C, Coudert B, Clement P, Lacombe D, Raymond E: Multicentre phase II study of imatinib mesylate in patients with recurrent anaplastic oligodendroglioma (AOD)/mixed oligoastrocytoma (MOA) and anaplastic astrocytoma (AA)/low grade astrocytoma (LGA): An EORTC New Drug Development Group (NDDG) and Brain Tumor Group (BTG) study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*;23(16_suppl):1517-, 2005.
 17. Voelter V, V. Appay, S. Reynard, N. Rufer, D. Lienard, J.C. Cerottini, d.E. Speiser, P. Romero, S. Leyvraz : Phase I clinical trial of adoptive-cell-transfert (ACT) following transient lymphodepletion combined with peptide vaccination to amplify Melan-A specific CD8+ T cells in patients with advanced melanoma. *Journée de la Recherche, Lausanne, 24.1.2005.*
 18. Voelter V, V. Appay, S. Reynard, N. Rufer, D. Lienard, J.C. Cerottini, d.E. Speiser, P. Romero, S. Leyvraz : Phase I clinical trial of adoptive-cell-transfert (ACT) following transient lymphodepletion combined with peptide vaccination to amplify Melan-A specific CD8+ T cells in patients with advanced melanoma. *Keystone Symposia "Basic Aspects of Tumor Immunology" March 19-24, 2005*
 19. Voelter V, Zouhair A, Thuerig C, Vuilleumier H, Matter M, Bouzourene H, Leyvraz S, Stupp R: Distant failure remains a major concern in treating locally advanced rectal cancer: Results of preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) and concomitant CPT-11. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*;23(16_suppl):3709-, 2005.
 20. Voelter V., V. Appay, S. Reynard, N. Rufer, D. Liénard, J.-C. Cerottini, D.E. Speiser, P. Romero and S. Leyvraz. Phase I clinical trial of adoptive-cell-transfer (ACT) following transient lymphodepletion combined with peptide vaccination to amplify Melan-A specific CD8+ T cells in patients with advanced melanoma. *Keystone Symposium Colorado 2005.*
 21. Weder W, Stahel R, Vogt P, Bernhard J, Ris H, Stupp R, Schmid R, Betticher D, Ballabeni P, Bodis S. Neoadjuvant chemotherapy followed by pleuropneumectomy and radiotherapy for pleural mesothelioma. A multicenter phase II trial of the SAKK. *Lung Cancer* 49 (suppl 2): S231 {abstract #436}, 2005
 22. Widmer N, L.A. Decosterd, S. Leyvraz, M. Duchosal, C. Csajka, J. Biollaz, T. Buclin : Population pharmacokinetics of Imatinib in CML and GIST patients under long-term Glivec treatment. *Société Suisse de Médecine Interne, Session Pharmacologie et Toxicologie Cliniques, 26-27 mai 2005, Basel.*
 23. Widmer N, L.A. Decosterd, S. Leyvraz, M. Duchosal, C. Csajka, J. Biollaz, T. Buclin : Population pharmacokinetics of Imatinib in CML and GIST patients under long-term treatment. *7e congrès de l'European association for clinical pharmacology and therapeutics, Poznan, June 25-29, 2005.*
 24. Zimmermann M, Luthi F, Zouhair A, Bauer J, Leyvraz S, Stupp R. Gefitinib (Iressa®) as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 49 (suppl 2): S276 {abstract #599}, 2005

6.3

Editorial Board

Dr Roger Stupp

- The Lancet Oncology
- Neuro-Oncology

7. Personnel

Médecins cadres

| | |
|------------------|-----------------------------|
| Directeur | Vacant |
| Médecin-Chef | Prof. Associé Serge Leyvraz |
| Médecin Adjoint | Dr Jean Bauer |
| Médecin Adjoint | Dr Nicolas Ketterer |
| Médecin Associé | Dr Roger Stupp |
| Médecin Associé | Dresse Danielle Liénard |
| Chef de clinique | Dr François Luthi |
| Chef de clinique | Dr Khalil Zaman |
| Chef de clinique | Dr Verena Voelter |
| Chef de clinique | Dr Michael Montemurro |
| Chef de clinique | Dr Andreas Trojan |

Personnel infirmier

| | |
|-------------------|-----------------------|
| Infirmière cheffe | Mme Nadia Fucina |
| ICUS | Mme Nathalie Divorne |
| 1ère infirmière | Mme Marie-Laure Moine |

Personnel scientifique et de recherche

| | |
|----------------------|---------------------------|
| Chef de la recherche | Prof Associé Curzio Rüegg |
| Secrétariat 40 % | Mme Sophie Cherpillod |

Laboratoire ISREC

| | |
|--------------------------|--------------------------|
| Cheffe de projet | Dr. Agnese Mariotti |
| « Senior Scientist » | Dr. Gian-Carlo Alghisi |
| Postdoctorante | Dr. Jelena Zaric |
| Assistant clinicien 50 % | Dr. Martin Zweifel |
| Doctorant MD/PhD | Yan Monnier |
| Doctorante | Meriem Hasnim |
| Doctorante | Laetitia Pansier-Rossier |

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

Médecins consultants extérieurs bénévoles :

Dr Michèle Stalder (Sierre)
 Dr Patricia Vuichard (Riaz)
 Dr Geneviève Michel (Lausanne)
 Dr Albéric Bressoud (Neuchâtel)
 Dr Sandro Anchisi (Sion)
 Dr Marc Gander (Lausanne)
 Dr Lucien Perey (Morges)

| | |
|-----------------------|--|
| Doctorante | Frederique Baruthio |
| Doctorante | Natsuko Imaizumi |
| Associé de recherche | Gregory Bieler |
| Laborantine | Patricia Werffeli |
| Laborantin | Robert Driscoll |
| Laborantine | Lionel Ponsonnet |
| Apprentie laborantine | Camille Despland, <i>depuis juillet</i> |

Laboratoire Hôpital Orthopédique

| | |
|-----------------------|--|
| Chef de projet | Dr. Victor Appay, <i>jusqu'en septembre</i> |
| Chef de projet | Dr. Pierre Rollini, <i>jusqu'en juillet</i> |
| Postdoctorant | Dr. Julien Laurent, <i>depuis septembre</i> |
| Technicienne | Severine Reynard, <i>jusqu'en septembre</i> |
| Associée de recherche | Anne Papaioannou, <i>depuis novembre</i> |
| Technicienne | Eveline Faes |

Personnel administratif

| | |
|--|--------------------|
| Responsable GAP | M. Philippe Dosne |
| Comptabilité / Service du personnel | Mme Ch. Vonlanthen |
| Secrétaire directeur | Mme Evelyne Parent |
| Secrétaire médecin-chef | Mme Marianne Gonin |

8. Organes du CEPO

8.1 Conseil de Fondation du CEPO

M. André Kudelski

Président du Conseil de Fondation
Cheseaux/Lausanne

Prof. Michel Aguet

Directeur de l'Institut Suisse de
Recherche Expérimentale contre
le Cancer (ISREC)
Epalinges

Madame M. Tavel

Lausanne

Prof. Jean-Charles Cerottini

Directeur de l'Institut Ludwig de
Recherche sur le Cancer, Epalinges
Lausanne

M. Bernard Decrauzat

Directeur Général Hospices/CHUV
Lausanne

M. Jacques Perrin

Industriel, Député
Lausanne

Dr Nicolas Paschoud

Président du comité de direction
Ligue Vaudoise contre le Cancer

M. Jacques Besson

Vice-Recteur de l'Unil
Lausanne

Mr. Pierre Languetin

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

Prof. Patrice Mangin

Doyen de la Faculté de médecine
de Lausanne

Prof. Alain Pecoud

Directeur de la Policlinique Médicale
Universitaire - Lausanne

Ex-officio :

M. José Rohrer

Secrétaire-Trésorier CePO
Administrateur CHUV – Lausanne

Prof. S. Leyvraz

Médecin chef CePO
Lausanne

8.2 Commission Scientifique du CEPO

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

Prof. F. Cavalli
Hôpital San Giovanni
Bellinzona

Prof. Fritz Melchers
Institut d'Immunologie
Bâle

Prof. Pascal Nicod
Président du DMI, CHUV
Lausanne

Prof. Thomas Tursz
Institut Gustave Roussy
Villejuif, France

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

8.3 Commission médicale du CEPO

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

Prof. H.-A. Lehr
Institut Universitaire de Pathologie
Lausanne CHUV, Lausanne

Prof. J.-C. Cerottini
Institut Ludwig
Epalinges

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

Dr P. Cornu
Vevey

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

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

Ex-Officio :
Prof. Serge Leyvraz

8.4 Bureau de direction du CePO

Mr. José Rohrer
Prof. associé Serge Leyvraz
Prof. associé Curzio Rüegg
Dr Jean Bauer
Mme Nadia Fucina
M. Philippe Dosne

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

9. Rapport annuel du secteur logistique ***M. J. Rohrer et Mme Ch. Vonlanthen***

Faits significatifs de l'année écoulée

Comme nous l'avons mentionné, le personnel du CePO a maintenu son effort pour offrir aux patients une prise en charge individualisée de qualité malgré les interférences dues notamment à la recherche d'un poste de directeur ainsi que des décisions de nomination à la tête des secteurs cliniques et de recherche translationnelle. La motivation reste une valeur clé dans la prise en charge de nos patients ainsi que pour notre personnel.

La croissance des activités s'est poursuivie en 2005 avec en corollaire une adaptation nécessaire du personnel. L'exiguïté des locaux, le manque de luminosité sont à la source de problèmes connus depuis quelques années. Ainsi, traiter les malades dans les corridors, gérer des conflits liés à la promiscuité des lieux sont à nouveaux d'actualité. A ces questions prioritaires s'ajoute le fait que de nombreux locaux borgnes accueillent aujourd'hui plusieurs collaborateurs, parfois même de fonctions différentes dans des surfaces inappropriées.

Les projets liés au pôle de développement en oncologie ont démarré en 2005. Il s'agit en particulier :

- le projet des soins de support
- la création d'une bio banque
- Le développement d'un dossier informatique.

La diminution de la valeur de point attendue pour 2005 a été reportée en 2006. Les craintes de diminution de ressources en lien avec la facturation ne se sont de fait pas matérialisés.

Personnel

L'année 2005 aura permis de constater pour la deuxième fois, la capacité de S. Leyvraz à mener de front l'intérim de la direction et la direction du service clinique. Nous le remercions chaleureusement pour son engagement et le félicitons pour sa nomination comme Professeur responsable du service clinique.

La mise en place de la gestion des horaires du personnel se fait progressivement. Après les équipes administratives et les attachés de recherche clinique, le personnel infirmier, nous avons introduit la gestion des horaires au personnel de recherche avec l'aimable collaboration de Mme Cherpillod et M. Prof Rüegg. Au 1^{er} janvier 2005, nous avons également intégré les médecins. Le progiciel Polypoint PEP permet, d'automatiser le calcul des indemnités relatif aux piquets, samedi et jour fériés, de gérer les horaires ainsi que de planifier les présences et absences du personnel permettant ainsi un suivi optimal du personnel. Dès le 1^{er} janvier 2006, l'ensemble du personnel du CePO sera ainsi géré dans Polypoint.

Pour faire face à l'augmentation des tâches administratives qui déchargent en partie les médecins assistants, nous avons du faire appel à des secrétaires médicales intérimaires. A noter, outre l'augmentation du nombre de consultations que l'effet domino sur l'augmentation de l'activité infirmière s'est également fait ressentir, raison pour lesquelles l'équipe administrative a fait l'objet d'une augmentation de dotation supplémentaire officielle dès 2006.

La constante augmentation de personnel des ces dernières années a également un effet sur le service- comptable et de l'administration du personnel qui ne peut plus être tenu par une seule personne. C'est pourquoi, à la fin de l'année 2005, le service a été renforcé avec le retour du congé maternité de Mme Borboen. Ses tâches se partagent entre le service de facturation et celui de comptabilité. Mme Borboen est actuellement en deuxième année de brevet de spécialiste en finance et comptabilité.

Le personnel s'établit comme suit à fin décembre 2005 :

| | | | |
|---------------------------------------|---|-------|-----|
| Médecins cadres | : | 6.00 | EPT |
| Médecins chefs de clinique et adjoint | : | 5.00 | EPT |
| Médecins assistants | : | 11.80 | EPT |
| Personnel infirmier | : | 11.50 | EPT |
| Aides hospitalières | : | 2.00 | EPT |
| Recherche | : | 11.70 | EPT |
| Unité d'investigation clinique | : | 5.15 | EPT |
| Personnel laborant de recherche | : | 3.40 | EPT |
| Personnel administratif | : | 16.90 | EPT |

Statistiques

Le tableau ci-dessous montre l'évolution des entrées et sorties en 2005

| | Entrées 2003 | <u>Entrées</u> <u>2004</u> | <u>Entrées</u> <u>2005</u> | Départs 2003 | Départs 2004 | Départs 2005 |
|----------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Personnel médical | 12 | 16 | 17 | 9 | 18 | 17 |
| Personnel infirmier | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| Personnel de recherche | 3 | 7 | 3 | 1 | 1 | 3 |
| Personnel administratif | 10 | 11 | 11 | 5 | 9 | 8 |

La forte rotation du personnel médical est principalement due au fait des tournus de 6 mois en 6 mois des médecins assistants. Les changements d'année ont lieu au 1^{er} avril et au 1^{er} octobre. La rotation du personnel administratif est dû au fait que le CePO emploie de jeunes étudiants qui se prédestinent aux études ou à d'autres formations ultérieures.

Le tableau ci-dessous montre l'évolution de nombre de salaires et variables traitées

| | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
|------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Nombre de salaires annuels | 679 | 684 | 763 | 787 | 937 |
| Nombre de variables saisies | 448 | 650 | 564 | 478 | 750 |

Organisation interne pas claire à reformuler

Nous devons clarifier les limites de compétence de chacun ceci afin d'éviter que la résolution de certains problèmes ne se fassent à double et d'autres ne soit pas abordés. Par exemple, l'accusé réception d'une démission doit comporter certaines informations précises et être signé par M. J Rohrer, de même que l'engagement de personnel. Ceci conformément aux personnes engageant la Fondation par leur signature selon le Registre du Commerce.

Collaboration avec nos partenaires des Hospices Cantonaux

Nous maintenons une constante et étroite collaboration avec nos partenaires des Hospices/CHUV, tant au niveau de la collaboration médicale qu'administrative.

Accueil et Secrétariat médical

Le secrétariat médical, qui avait été renforcé l'année passée pour permettre de réduire les activités administratives et de respecter l'horaire de 50 heures pour les médecins assistants, a maintenant atteint sa vitesse de croisière et comme prévu un rythme très soutenu.

L'effort de formation portée sur la prise de procès-verbaux, de plus en plus d'actualité, d'une part et d'autre part sur la gestion des priorités. Il s'agit en particulier de noter que les urgences sont de plus en plus nombreuses et ne relèvent pas forcément de l'organisation en place.

A noter également que depuis 2005, tout nouveau collaborateur administratif est systématiquement testé avec l'épreuve informatique des Hospices/CHUV qui permet si nécessaire, un ajustement des compétences par des cours ciblés.

S'agissant du volume de travail à absorber, les équipes administratives font face à un manque évident de force de travail en quasi- permanence. Une attention toute particulière devra être portée sur l'augmentation des congés maladies observés lors du dernier trimestre 2005.

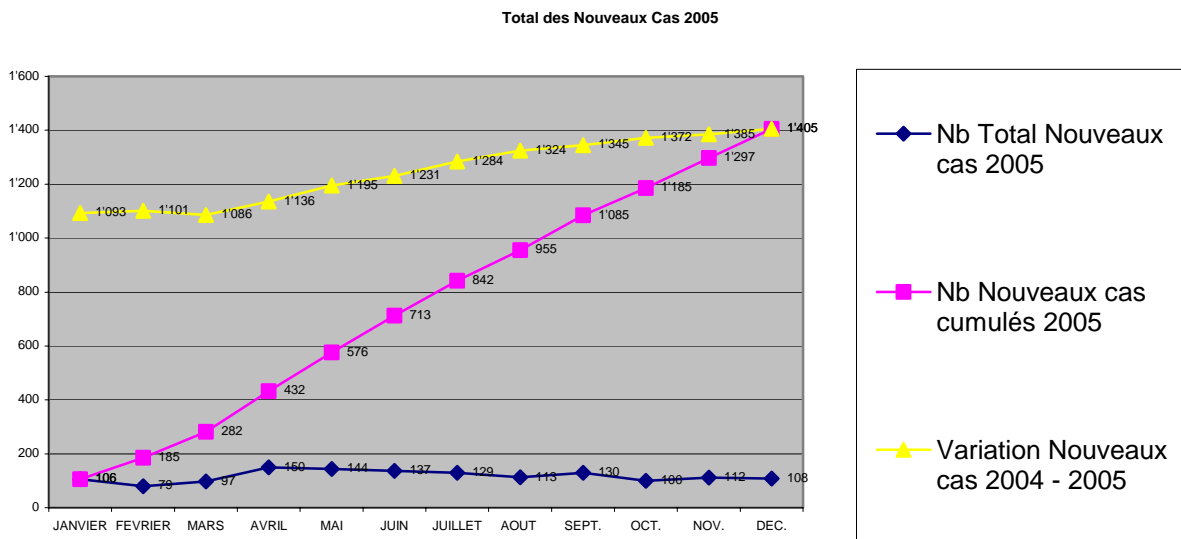
Nous profitons de remercier les équipes administratives pour les efforts consentis durant toute l'année 2005.

Facturation

Les retours de facturation attendus en 2005 en raison de l'introduction de Tarmed, n'ont pas été conséquents. Nous devons toutefois tenir compte de l'augmentation des retours signalés par la facturation des Hospices/CHUV dans le dernier trimestre 2005.

La fiabilité et l'exhaustivité de la facturation sont garantis par un contrôle régulier des entrées des fiches de prestations, de leur contenu et des prestations saisies. Sur le plan administratif le risque est ainsi limité. Par contre, le système de facturation appliqué peut toujours prêter à une interprétation de la part des partenaires payeurs.

La collaboration et la communication instaurée avec les services d'administration des patients et de la facturation des Hospices-CHUV permettent de corriger rapidement et au fur et à mesure notre facturation en y intégrant les nouveautés.



Informatique

Nous avons procédé aux renouvellements suivants :

- 18 postes informatiques
- 3 imprimantes

Il y a eu une augmentation du parc informatique en 2005, avec l'achat d'un portable supplémentaire.

Liens financiers avec le CHUV

Le forfait de Sfr. 650'000.-- dévolu à la couverture des dépenses dans le cadre hospitalier a été maintenu. Rappelons que ce dernier ne couvre pas les frais occasionnés. Nous avons mis à disposition 3 EPT- médecins assistants et 1 EPT chef de clinique en permanence à l'UTO sans compter les médecins cadres, la couverture des piquets nuits, week-end et jours fériés ainsi que les charges administratives engendrées, Soit un manque de Sfr. 300'000.--.

Contrôle de Gestion / Qualité

Notre fiduciaire a été mandaté pour un contrôle des processus décrit en 2004. Les modifications suivantes ont été apportées :

- Précision quant aux modalités à suivre
- Séparation de la fonction d'exécution et de contrôle

Ces procédures sont appliquées en routine depuis 2006.

Actuellement un guide pratique à l'attention des cadres est en cours de préparation afin de faciliter l'appropriation des règles par les professionnels sur le terrain.

Les Directives concernant les Fonds de Direction du CePO et de Service clinique du CCO/CePO ont été élaborées et validées par notre président du Conseil de Fondation. Elles seront complétées en 2006 par celles concernant le Fonds de Service Recherche ainsi que celles concernant les Fonds partenaire CCO. La documentation de provenance et d'utilisation de fonds visent à assurer la transparence et l'équité de procédés entre les divers responsables concernés tout en répondant aux normes techniques usuelles en la matière

Comptabilité

Les travaux se sont portés essentiellement sur la préparation d'une nouvelle structure comptable et analytique permettant de répondre à la future organisation du centre. Cette activité a été menée de concert avec les services financiers des Hospices-Chuv . Les résultats ont été soumis à notre fiduciaire en vue de s'assurer de la cohérence des processus avec les aspects techniques et juridiques.

Statistiques

Quelques chiffres pour illustrer le travail administratif effectué:

| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
|---------------------------|------|------|--------|------|------|------|------|
| <u>Factures débiteurs</u> | 5772 | 7271 | 10272* | ** | ** | ** | ** |
| Factures fournisseurs | 1602 | 1806 | 2024 | 1500 | 1650 | 1600 | 1468 |
| Opérations comptables | 635 | 682 | 945 | 590 | 650 | 460 | 415 |

* dont factures débiteurs par le nouveau système CHUV

** intégré à la facturation du CHUV

Comptabilité : Comptes 2005**Trésorerie (Sfr. 6'522'577.84)**

Le transfert de liquidités doit faire l'objet de demandes régulières de la part de la comptabilité du CePO auprès de celle des Hospices/CHUV. La bonne collaboration entre les services nous a permis une meilleure gestion et d'effectuer des placements à court terme avec pour conséquence un meilleur rendement, soit les intérêts en 2005 représentent Sfr 42'790,09.

Débiteurs (Sfr. 143'597.77)

Les débiteurs sont intégralement gérés par les Hospices/CHUV de même que le recouvrement des factures.

Provision pour perte sur débiteurs (Sfr. 500'000.--)

La provision pour pertes sur débiteurs de Sfr. 500'000.-- représente 4.95 % des produits de l'année Sfr 10'103'534.--. Elle est considérée comme suffisante.

Actifs transitoires (Sfr. 25'559.93)

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

| | |
|-------------------------------|-----------------------|
| ■ Divers abonnements journaux | Sfr. 1'875.40 |
| ■ Diverses cotisations | Sfr. 1'515.25 |
| ■ Divers produits à recevoir | Sfr. 11'416.90 |
| ■ Intérêts courus | Sfr. 10'752.38 |
| ■ Total | <u>Sfr. 25'559.93</u> |

Titres (Sfr. 1'512'992.72)

Nous avons triplé notre portefeuille de titres, après avoir obtenu l'accord de notre Président du Conseil de Fondation, et par la même occasion opté pour une gestion plus dynamique des fonds à disposition. La BCV a été mandatée afin qu'ils rentabilisent nos fonds en modérant les risques.

Les titres enregistrent une plus-value dans le dernier trimestre 2005 de Sfr. 57'421.15. Les placements actuels sont conformes à la législation en vigueur. Toutefois, afin de limiter les risques. Nous avons également augmenté proportionnellement la provision sur titres (Fonds de couverture de placement à hauteur de fr. 503'000.-- au 31.12.2005) soit une provision globale de 33%.

Charges sociales

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

Passifs transitoires (Sfr. 170'956.70)

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

| | |
|---|------------------------|
| ■ Provision pour factures diverses à recevoir | Sfr. 168'372,70 |
| ■ Diverses charges d'honoraires | <u>Sfr. 2'584.00</u> |
| ■ Total | <u>Sfr. 170'956.70</u> |

Gestion des fonds**Dons (Sfr. 189'379.19)**

Le montant des dons perçus en 2005 s'élève à Sfr. 7'250.90. Nous remercions tous nos donateurs.

Fonds d'investissement (Sfr. 500'000.--)

Les investissements budgétés ont été réalisés. Il s'agit notamment de :

| | |
|-----------------------------|------------------------|
| ■ Equipements techniques | Sfr. 229'430.00 |
| ■ Equipements médicaux | Sfr. 18'701.75 |
| ■ Equipements informatiques | Sfr. 60'871.45 |
| ■ Equipements de bureau | <u>Sfr. 17'140.00</u> |
| ■ Total | <u>Sfr. 326'143.20</u> |

Résultat hors exploitation**Recettes exceptionnelles (Sfr. 22'403.68)**

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

| | |
|---|-----------------------|
| ■ Produits extraordinaires (année précédente) * | Sfr. 9'084.,51 |
| ■ Produits exceptionnels ** | <u>Sfr. 13'319.17</u> |
| | <u>Sfr. 22'403.68</u> |

* diverses recettes provenant de notes de crédit et diverses réductions de l'année précédente

** diverses recettes provenant de rabais octroyé par ACI pour l'impôt source et l'AVS pour affiliation et décompte informatique.

Autres charges exceptionnelles (Sfr. 47.72)

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

| | |
|--|-------------------|
| ■ Charges extraordinaires (année précédente) * | Sfr. 0.00 |
| ■ Charges exceptionnelles ** | <u>Sfr. 47.72</u> |
| | <u>Sfr. 47.72</u> |

** diverses charges d'ajustement (arrondie)

Produits et charges hors exploitation (Sfr. 42'969.61)

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

| | |
|------------------------------|-----------------------|
| ■ Produits des titres | Sfr. 57'421.15 |
| ■ Charges des titres | <u>Sfr. 14'451.54</u> |
| | <u>Sfr. 42'969.61</u> |
| | |
| ■ Résultat hors exploitation | <u>Sfr 65'325.57</u> |

Résultat de l'exercice 2005

■ Le résultat net de l'exercice 2005 présente un excédent de recettes de **Sfr. 431'409.18**. Il se décompose comme suit :

| | |
|------------------------------|------------------------|
| • Résultat d'exploitation | Sfr. 366'083.61 |
| • Résultat hors exploitation | <u>Sfr. 65'325.57</u> |
| • Total excédent de recettes | <u>Sfr. 431'409.18</u> |

Nous vous proposons d'affecter le résultat comme suit :

| | |
|---|-----------------|
| 1. Alimentation au fonds de direction | Sfr. 200'000.00 |
| 2. Alimentation de la provision pour le développement OPTIC | Sfr. 200'000.00 |
| 3. Alimentation au fonds de service clinique du CCO | Sfr. 15'704.59 |
| 4. Alimentation au fonds de service de recherche | Sfr. 15'704.59 |

Résumé de l'affectation des résultats antérieurs :

| Attribution du résultat | 2003 | 2004 | 2005 Proposé |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| Au fds d'égalisation du résultat | 40'000.-- | 170'000.-- | 0 |
| A la provision pour le développement projet OPTIC | 230'000.-- | 470'000.-- | 200'000.-- |
| Au fds de direction | 6'006.89 | 1'061.45 | 200'000.-- |
| Au fds de service clinique du CCO | 0 | 0 | 15'704.59 |
| Au fds de service recherche | 0 | 0 | 15'704.59 |
| A la réserve pour risque Tarmed | 300'000.-- | 0 | 0 |
| A la provision pour affaires sociales | 22'869.30 | 0 | 0 |
| A la réserve pour le projet Qualité | 0 | 160'000.-- | 0 |
| Au fds d'investissement | 0 | 185'970.25 | 0 |
| Total | 598'876.19 | 987'031.71 | 431'409.18 |

Compte d'exploitation**Comparaison budgétaire 2005 :**

| Réalisé 2005 | Budgété 2005 | Ecart | Réalisé 2005 | Budgété 2005 | Ecart |
|--------------------------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|--|-----------|
| Charges Salariales | | | Revenus d'exploitation | | |
| 8'874'681 | 10'371'900 | -1'497'218 | 18'221'916 | 17'087'900 | 1'134'016 |
| Autres Charges | | | | | |
| 8'981'150 | 6'716'000 | 2'265'150 | | | |
| 17'855'831 | | | 18'221'916 | | |
| 366'085 | Résultat d'exploitation | | | | |
| | | | | | |
| | | | 366'085 | Résultat d'exploitation, report | |
| | | | | | |
| Charges des titres | | | Produit des titres | | |
| 14'452 | | | 57'421 | | |
| | | | | | |
| Charges extraordinaires | | | Revenus extraordinaires | | |
| 0 | | | 9'085 | | |
| | | | | | |
| Charges exceptionnelles | | | Revenus exceptionnelle | | |
| 48 | | | 13'319 | | |
| | | | | | |
| 14'500 | | | 445'909 | | |
| 431'409 | Résultat 2005 | | | | |
| | | | | | |

Comparatifs des charges et revenus de 2001 à 2005 (en millier)

| | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | Ecart 05/04 |
|----------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|-------------|
| Salaires | 5'250 | 6'281 | 7'475 | 8'151 | 8'875 | 724 |
| Autres charges | 3'092 | 5'108 | 7'490 | 7'675 | 8'981 | 1'306 |
| Revenus | 8'347 | 11'393 | 15'529 | 16'801 | 17'856 | 1'055 |
| Résultat d'exploitation | 31 | 4 | 564 | 975 | 366 | 609 |
| Charges hors exploitation | 68 | 61 | 11 | 18 | 15 | 3 |
| Produits hors exploitation | 43 | 107 | 45 | 30 | 80 | 50 |
| Pertes et profits | 6 | 50 | 598 | 987 | 431 | 556 |

Recettes d'exploitation

Les recettes d'exploitation s'élèvent à Sfr. 18'221'916.--, soit une augmentation de Sfr. 1'134'016.-- (+6.64%) par rapport au budget prévu. Les principaux postes présentant une augmentation sont les suivants :

| | | |
|---|------|-------------|
| ■ Médicaments | Sfr. | 581'886.-- |
| ■ Matériel médical et autres petites interventions | Sfr. | -50'138.-- |
| ■ Honoraires médecins | Sfr. | -336'368.-- |
| ■ Services spécialisés | Sfr. | -29'911.-- |
| ■ Facturation des activités de soins infirmiers | Sfr. | 386'820.-- |
| ■ Honoraires médicaux | Sfr. | 84'145.-- |
| ■ Autres prestations, escomptes et pertes sur débiteurs | Sfr. | -1'355.-- |
| ■ Intérêts | Sfr. | 28'690.-- |
| ■ Prestations à des tiers | Sfr. | 484'435.-- |
| ■ Subventions | Sfr. | -14'187.-- |

| | Recettes 2003 | Recettes 2004 | Recettes 2005 | Ecart 05/04 | Recettes de Consultation CCO | Evolution Recettes CePO |
|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Honoraires, rapport et consiliums | 608'222 | 1'258'283 | 1'063'632 | -194'651 | 7'382 | -202'033 |
| Autres prestations médicales | 5'462'932 | 5'676'452 | 6'241'748 | 565'296 | 222'267 | 343'029 |
| Prestations spécialisées | 529'797 | 16'713 | 89 | -16'624 | 59 | -16'683 |
| Consultations | 1'512'051 | 2'313'037 | 2'798'065 | 485'028 | 336'265 | 148'763 |
| Escomptes/Prov.s/Déb. | -249'431 | -1'310 | -1'355 | -45 | 0 | -45 |
| Intérêts | 9'882 | 14'069 | 42'790 | 28'721 | 0 | 28'721 |
| Prestations à des tiers | 3'402'828 | 3'558'365 | 4'366'434 | 808'069 | 0 | 808'069 |
| Participations et subventions | 4'252'786 | 3'965'371 | 3'710'513 | -254'858 | 0 | -254'858 |

Les recettes des partenaires CCO avaient été estimées à Sfr 321'500.-- et ont été réalisées à hauteur de Sfr. 240'734.-- dont 32 % de l'ORL et 52 % de l'hématologie. Elles vous sont présentées ci-dessous.

Il s'agit encore de relever que les activités liées aux médecins cadres ne figurent pas dans les chiffres présentés. Elles sont directement comptabilisées dans les fonds des honoraires de chaque spécialité sous rubrique établissement 70 AXYA.

| Partenaires | Recettes 2002 | Recettes 2003 | Recettes 2004 | Recettes 2005 | Ecart 2004/2005 |
|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
| Hématologie | 120'740 | 96'596 | 119'130 | 125'091 | 5'961 |
| Oto-rhino-laryngologie | 78'758 | 127'593 | 116'691 | 77'316 | -39'375 |
| Dermatologie | 474 | 347 | 0 | 29'945 | 29'945 |
| Radiothérapie | 17'727 | 17'566 | 9'851 | 5'133 | -4'718 |
| Chirurgie | 10'140 | 1'917 | 815 | 946 | 131 |
| Gynécologie | 3'897 | 370 | 646 | 1'312 | 666 |
| Neurochirurgie | 1'003 | 243 | 227 | 246 | 19 |
| Traumatologie | 532 | 186 | 181 | 465 | 284 |
| Gastro-Enterologie | 0 | 0 | 0 | 280 | 280 |
| Total | 233'271 | 244'818 | 247'541 | 240'734 | -6'807 |

Vous trouverez ci-dessous un tableau récapitulatif de l'utilisation des subventions de l'Etat :

| Subvention d'Investissement | 2003 | 2004 | 2005 |
|--|------------------|------------------|------------------|
| Charges de loyers | 620'283 | 650'284 | 654'443 |
| Acquisitions et amortissements | 81'095 | 113'775 | 176'370 |
| ./. participation Ludwig | - 26'112 | - 26'112 | - 26'112 |
| Total subvention d'investissement | 675'266 | 737'959 | 804'701 |
| Subvention d'Exploitation | | | |
| Charges logistiques hospitalières CHUV | 359'244 | 340'867 | 338'128 |
| Enseignement | 694'851 | 724'683 | 989'791 |
| Recherche | 1'708'313 | 1'406'750 | 822'781 |
| Total subvention d'exploitation | 2'762'400 | 2'472'300 | 2'150'700 |

Salaires

Les dépenses salariales s'élèvent à Sfr. 8'874'682.-- soit une diminution de charges de Sfr. 1'497'218.-- (-14.44 %) par rapport au budget.

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

| | | |
|--|------|------------|
| - Départ en retraite du prof directeur, engagement nouveau retardé | Sfr. | 295'770.-- |
| - Engagement de chefs de clinique retardé | Sfr. | 84'056.-- |
| - Engagement tardif de médecins assistants (manque) | Sfr. | 68'405.-- |
| - Engagement tardif de chercheur | Sfr. | 148'526.-- |
| - Engagement progressif de personnel infirmier et médico-technique | Sfr. | 16'635.-- |
| - Remplacement de personnel administratif par personnel temporaire | Sfr. | 124'776.-- |
| - Adaptation des charges salariales | Sfr. | 253'420.-- |
| - Adaptation des charges d'honoraires privés | Sfr. | 288'263.-- |
| - Adaptation des autres charges de personnel | Sfr. | 217'368.-- |

Autres charges d'exploitation

Les dépenses d'autres charges d'exploitation s'élèvent à Sfr. 8'981'150.-- soit une augmentation de charge de Sfr. 2'265'150.-- (+ 33,73 %) par rapport au budget. Le dépassement est lié principalement aux postes suivants :

| | |
|--|-------------------|
| ■ Médicaments | Sfr.-1'218'366.-- |
| ■ Autres matériels liés aux activités | Sfr. 24'888.-- |
| ■ Produits alimentaires | Sfr. -1'836.-- |
| ■ Autres charges ménagères | Sfr. 24'808.-- |
| ■ Entretien et réparation locaux équipements | Sfr. -310.-- |
| ■ Achats / amortissements d'équipement | Sfr. 54'409.-- |
| ■ Charges d'énergie | Sfr. 11'184.-- |
| ■ Frais de bureau et d'administration | Sfr. 10'481.-- |
| ■ Autres charges des fonds (<i>Cancer du Sein</i>) | Sfr.-1'170'407.-- |

En conclusion

L'année 2005 présente un excédent de recettes qui doit être mis en regard des engagements retardés du directeur du CePO ainsi que d'un responsable des ressources humaines. La diminution de marge par rapport à 2004 explique essentiellement la diminution de marge entre le prix d'achat et le prix de vente des agents thérapeutiques actuellement utilisés. Une analyse est en cours pour valider les raisons du changement.

Pour conclure, nous devons être prudents en 2006 tenant compte des faits ci-dessus ainsi que d'une nouvelle diminution du prix du point TARMED.

10. Remerciements

Les travaux réalisés par le CEPO ont été soutenus sur un plan financier par les institutions et firmes suivantes :

| | |
|-------------------------------------|---|
| <i>Amgen Switzerland</i> | <i>Janssen Cilag AG</i> |
| <i>Astra Zeneca AG</i> | <i>Merck AG</i> |
| <i>Aventis Pharma AG</i> | <i>Mundipharma Medical</i> |
| <i>Bristol-Myers Squib</i> | <i>Novartis Pharma AG</i> |
| <i>CBX Introgen</i> | <i>Pfizer AG</i> |
| <i>Eli Lilly SA</i> | <i>Pharmanet AG Zumikon</i> |
| <i>EORTC Melanome</i> | <i>Robapharm AG</i> |
| <i>Essex Chemie AG</i> | <i>Roche Pharma AG</i> |
| <i>Fond'Action contre le cancer</i> | <i>Roche Research Foundation</i> |
| <i>Fondatin Pierre Kramer</i> | <i>SAKK, (Institut Suisse de Recherche</i> |
| <i>Fondation Medic</i> | <i>Appliquée sur le Cancer)</i> |
| <i>Fondation Michel Tossizza</i> | <i>Sanofi</i> |
| <i>GlaxoSmithKline AG</i> | <i>Shering Pough Research</i> |
| <i>IBCSG Berne</i> | <i>Wyeth Pharma</i> |
| <i>Institut recherche P. Fabre</i> | <i>Wyeth Pharmaceuticals</i> |
