

INSTITUT DE RECHERCHE TERRY FOX
RAPPORT DE L'ATELIER BIOMAKER TRANSCANADIAN
Samedi 27 Octobre – Dimanche 28 Octobre, 2007, Toronto

Résumé

L'objectif de cette réunion était d'identifier les champs d'opportunités pour une initiative biomarqueur de l'Institut National de Recherche Terry Fox, pour définir les processus pour identifier les projets ayant le plus grand impact en un temps le plus court, et pour réunir les groupes pour démarrer la préparation des business-plan pour le financement. L'agenda du meeting est détaillé en Appendice 1, et la liste des participants est donnée en Appendice 2

Contexte

Dr Victor Ling (Directeur Scientifique, IRTF) a expliqué que l'IRTF sera officiellement inauguré le Lundi 29 Octobre, 2007 comme un institut 'virtuel', initialement composé de 4 pôles provinciaux à travers le Canada,- en Alberta, CB, Ontario et Québec (voir www.tfri.ca). Le focus de l'Institut sera la recherche translationnelle sur le cancer, et il paraît évident qu'ils existent de nombreuses idées de tel projets translationnels et de découvertes sur les biomarqueurs. Dans le contexte du système de sante Canadien, il existe une opportunité évidente de créer des équipes nationales pour achever des études validées statistiquement au niveau du Canada afin de valider des biomarqueurs à une échéance de 3 à 5 ans. A ce titre, il sera désirable d'intégrer les autres provinces non représentées par les pôles existants.

Dr. Clayton Smith (BMT/ Directeur Programme Leucémie de CB) a présenté l'état actuel de la « carte de route » pour l'implémentation des biomarqueurs (voir Appendice 3). Les participants à l'atelier ont identifié un ensemble complexe de drivers (découvertes, économie de la médecine personnalisée, commercialisation (modèles d'affaire pharmaceutiques, considération de Propriétés Intellectuelles; et résisteurs: régulations (cadre de travail de la FDA sur les régulations qui évoluent, réponse du HPB, opportunités CLIA, remboursement provincial), barrières (collections des tissue, éthiques, modèles de financement, pratiques médicales, financement de la Sante) qui ralentissent la progression de la carte de route.

Dr Ling à réitérer le but stratégique de l'IRTF qui est de se concentrer initialement sur des projets qui s'intéressent à des objectives à court terme qui font évoluer les projets le long de la carte de route vers le transfert, l'application et l'implémentation. La finalité de cet effort est d'assurer que la connaissance soit implémentée pour le meilleur bénéfice du malade.

Présentations et Discussions des sites Tumoraux

Un groupe de travail restreint (GTR) a identifié 5 sites anatomiques avant la réunion et inviter des experts à présenter des papiers-discussion sur le thème des Initiatives pancanadiennes Biomarqueurs

(1) CANCER DU SEIN

Dr. Peter Watson (Pathologie & Banque de tissu tumoraux, Agence du Cancer de CB) a résumé les forces et les expertises des groupes de recherche clinique sur le cancer du sein au Canada. Trois problématiques cliniques prêtes pour un effort pancanadien étaient présentées pour discussion : (1) biomarqueurs de la résistance thérapeutique dans les maladies invasives ; (2) biomarqueurs pour la détection /prédiction des DCIS/LCIS (~3,500 cas/an au Canada); et (3) biomarqueurs des probabilités de réponses aux maladies invasives. Dr. Morag Park (McGill) a affirmé qu'un fort consensus s'était dégagé de la discussion du group Sein pour s'engager sur le premier et le deuxième point (voir ci-dessus) dans le cadre des Initiatives pancanadiennes.

Le premier projet (voir 1 ci-dessus) pourrait produire des résultats dans un délai de 3 à 5 ans. Le projet se baserait sur les essais cliniques actuels (CT) sur l'Herceptine, l'herceptine+Avastine et les médicaments anti-estrogènes dans le but d'identifier et de valider les biomarqueurs dans les tissus résistants à ces thérapies dans un cadre « néo-adjuvant ». Nous avons un besoin urgent de ceci pour des raisons économiques et pour des raisons de qualité de vie. L'opportunité existe pour valider ces marqueurs potentiels (signature mono-génique, multi-génique autant que protéines) dans les cohortes de ces essais cliniques.

Le second projet (2 au dessus) devrait produire des résultats a plus long-terme et permettre la recherche sur de nouveaux biomarqueurs des stages précoces du cancer du sein afin de répondre a des questions comme la valeur prédictive de switch anti-génique allumé ou non dans le devenir de DCIS positif. Une approche [pancanadienne, insistant sur la collection de tissu et les banques de cellules-vivantes, requiert d petits changements dans la pratique clinique, mais collectionnerait suffisamment d'échantillons dans le temps. Ce projet s'appuierait sur certaine caractéristique unique du system de sante Canadien. Cette approche pourrait aussi s'appliquer a d'autres cancers

PROCHAINE ETAPES: Le CBCRA organisera un atelier Biomarqueur en Février 2008, qui sera une opportunité d'établir un partenariat IRTF/ARCBC et de continuer les discussions en réunissant un plus large nombre d'experts du domaine afin d'organiser les projets d'intérêts mutuels.

(2) CANCER DE L'OVAIRE

Dr. Diane Provencher (CHUM) a présenté un compte rendu de la recherche sur le cancer de l'ovaire au Canada. La société des Oncologues-Gynécologues du Canda délivré des services simples mais concis sur le la recherche et les services sur le cancer de l'ovaire au Canada, permettant l'implémentation rapide de changements en clinique. Le cancer de l'ovaire est un tueur silencieux, due à son diagnostic trop tardif, au sous-typage histopathologique et enfin aux résistances aux traitements.

Les banques de tumeurs de l'Ovaire couplées a de bonnes données cliniques sont disponibles dans les centres principaux (FFPE tissues avec des données cliniques >10 ans), and auront besoin d'être connectées a cause du faible nombre de nouveaux cas, dans l'optique de validation de biomarqueurs. Dr. Anne-Marie Mes-Masson (CHUM) a présenté quatre idées de projets potentiels émises durant les discussions du groupe:

- a) Un programme consacré a la détection précoce avec un objectif double. En premier lieu, il s'agirait de réunir les spécimens correspondants à des stages

- précoces en vue d'une étude sur la détection précoce: détecter les cancers plus précocement aurait un effet immédiat sur la santé. Dans un deuxième temps, basé sur le fait que certaines maladies précoces ne sont pas diagnostiquées par le pathologiste car localisées dans les trompes de Fallope, de nouveaux protocoles standardisés devraient être développés afin de fournir les banques actuelles avec ces spécimens, pour d'éventuels projets sur la détection précoce.
- b) Ce programme regroupera tous les cancers sévères de haut-grade de l'ovaire et les testera pour les mutations BRCA par séquençage intensif. L'identification des formes héréditaires du cancer de l'ovaire auront un impacte non seulement sur le pronostic (et éventuellement sur les modalités de traitement au fur et à mesure) mais également auront un impacte sur la prévention des cancers du sein et de l'ovaire dans les familles de ces malades.
 - c) Proposer une étude-conjointe pour surfer sur une NCI CTG de chimiothérapie intra-péritonéale récemment approuvée. Cette étude validerait les biomarqueurs connus (et fournira le matériel pour de nouvelles recherches si celle-ci échoue) qui pourraient être implémentés dans un monogramme décisionnel pour identifier les femmes ayant une plus grande probabilité de bénéficier de cette intervention, problématique dont les répercussions sur le coût et la qualité de vie sont très importantes.
 - d) Enfin, designer une étude pancanadienne pour améliorer le typage moléculaire/histologique permettant un typage plus moléculaire des carcinomes à cellule claires, sévères et endométriaux. Identification de pathways moléculaires clés associés à des histopathologies spécifiques permettra d'augmenter le choix de thérapies sélectives

PROCHAINE ETAPE: Le groupe cancer de l'ovaire a proposé d'organiser un atelier réunissant un groupe plus multidisciplinaire que celui présent dans cet atelier

(3) CANCER DU POUMON

Dr. Stephen Lam (Agence du Cancer de CB) résuma de ses limites pronostiques pour les malades atteints du cancer du poumon et donc l'importance de la détection précoce pour améliorer les taux de survies à 5 ans. Dr. Lam a présenté une étude de dépistage, regroupant 6 centres au Canada. Contrairement aux autres cancers épithéliaux humains, le poumon humain comprends différentes parties: un système complexe de branchements. Différentes technologies d'imagerie ont été employées pour améliorer les taux de détection et on peut détecter aujourd'hui des tumeurs du poumon inférieure à 1mm³. Cependant, ceci provoque des surdiagnostics et logiquement un accroissement des dépenses médicales. Comme la prévalence du cancer du poumon est faible (~2%) même dans les groupes à risques, de meilleures stratégies de dépistages sont nécessaires. La découverte récente d'un marqueur plasmatique par le Dr Lam et la publication de résultats de 2 grandes études internationales sur l'association avec des gènes dans l'année qui vient s'avère une excellente opportunité pour valider des méthodes de dépistage améliorées avec une meilleure spécificité et sensibilités dans les prochains 4 ans. Des études d'épidémiologie et d'économie de santé ajoute une dimension supplémentaire pour une implémentation rapides des résultats de l'étude proposée.

Dr. Sandy McEwan (Institut du Cancer Cross) a décrit la discussion du projet par le groupe Poumon. En cas de succès, ce projet aura un impact considérable sur le dépistage du cancer du poumon et pourra être implémenté rapidement. Le cancer du Poumon est un domaine de recherche sous-financé que d'autres organisations (CPAC) aimeraient pouvoir supporter. Certains doutes ont été exprimés concernant les limites de la manipulation et de l'analyse des images, et il a été recommandé que soit mis au point un système centralisé avec au moins deux analyses indépendantes. Même si cela augmentera le cout de l'étude, les conclusions seront plus rigoureuses.

Le consensus général était que le projet Poumon est prêt et devrait être supporté. L'IRTF devrait demander au Dr Lam d'organiser une réunion de planification des principaux investigateurs le plus tôt possible.

(4) CANCERS LYMPHOIDES

Dr. Clayton Smith (BMT/ program Leucémie de CB) a présenté le papier-discussion soumis par le Dr. Randy Gascoyne (Agence du Cancer de CB), qui ne pouvait être présent a cette réunion. Grace à une Base de Données longitudinales Clinique de 20 ans, la CB est internationalement reconnue pour son leadership dans le sous-typage des cancers lymphoïdes. D'autres centres Canadiens ont aussi développé de fortes interactions scientifiques. Nombreuses questions restent sans réponse comme l'identification des malades atteint d'un lymphome a large cellule B qui ne réagissent pas au traitement ciblé existant (et cher) ou celle des 20% de patients atteints du lymphome de Hodgkin ne réagissant pas non plus aux thérapies actuelles

PROCHAINES ETAPES : A partie des discussions du group Lymphome, Dr Smith conclue que l'organisation devrait supporter trois ateliers de biomarqueurs: (1) leucémie, (2) Lymphomes et (3) transplantation. Si des essais cliniques prospectifs ont lieu, l'IRTF devrait supporter la collection des biomatériaux congèles pour les études corrélatives.

(5) CANCER DE LA PROSTATE

Dr. Fred Saad (CHUM) a présenté les points-forts canadiens dans la recherche sur le cancer de la prostate. Le problème le plus important dans le cancer de la prostate demeure la nécessité d'identifier des biomarqueurs qui permettront aux urologues de discuter avec les malades différentes opportunités de traitements. Le premier objectif est de réaliser une enquête pour identifier la situation du cancer de la prostate au Canada. Des collections significatives existent à Montréal et à Vancouver. Une proposition discutée dans le groupe Prostate réunira 10 centres/leaders dans le cancer de la prostate pour le développement de tissue-puces avec de bonne données cliniques de suivit pour la validation de biomarqueurs préalablement identifiés.

Un autre mécanisme pourrait se greffer au CT_START afin de collecter de tissus prospectivement; une telle analyse améliorerait les monogrammes de veille/traitement actuellement utilisés dans le management du cancer de la prostate.

PROCHAINE ETAPES : A été proposée l'organisation d'un atelier de biomarqueurs sur la prostate en Janvier 2008, incluant chercheurs et médecins clés de tout le Canada.

(6) AUTRES CANCERS

Des le début de l'atelier, on reconnu que la présente structure ne permettait pas le foisonnement et l'échange des idées entre les différents sites tumoraux. Un atelier beaucoup plus élargi devrait être organisé dans ce but afin d'inclure d'autres groupes. Néanmoins un certain nombres d'idées concernant d'autres sites tumoraux furent émises.

Parmi eux :

- Cerveau
- Colon
- rein
- Mélanome
- Pancréas
- Cancer pédiatriques pour lesquels les oncologues sont très liés à travers les réseaux C17 et COG au Canada. De nombreux problèmes existent comme les effets toxiques tardifs et le grand nombre de patients en CT. On recommande l'organisation d'un atelier spécifique sur ce sujet.
- Sarcome, et
- La sensibilité aux radiations car 40% des malades présentent une réponse intrinsèque et un autre 10% acquiert une résistance. La sensibilité aux radiations est un domaine intrigant avec la possibilité de faire une biopsie, de traiter et d'obtenir des résultats en un temps très court, i.e 3 mois.
- Les marqueurs candidats ont déjà été identifiés. Rob Bristow de Toronto pourrait être un champion idéal pour cet atelier

Appendice 1

ATELIER BIOMARQUEUR PAN-CANADIAN
Samedi 27 October – Dimanche 28 Octobre, 2007
MaRS Centre, 101 College Street, Toronto, Ontario, M5G 1L7
Room CR3

AGENDA

Objectifs de la réunion:

Identifier les opportunités pour une initiative nationale biomarqueur IRTF, définir les processus pour l'identification des projets les plus courts mais ayant le plus d'impact et de réunir les groupes pour préparer les business plans pour les financements.

Samedi 27 Octobre

- 1. Introductions, IFTRI & Initiative Biomarqueurs Pan-Canadian (V. Ling) 3.30 pm**
- 2. Stratégies premières 4 pm**
 - **Vers une carte de route Biomarqueurs (C Smith)**
- 3. Présentations par les leaders (papiers-discussion) 4.30 pm**
 - Seins, Ovaire, Poumon, Lymphome, Prostate, Autres
- 4. Diner et discussion informel 6.00 pm**

Dimanche 28 Octobre

- Breakfast 8.30 am**
- 1. Synthèses & Considérations sur les Technologies 9 am**
 - **Technologies: Imaging (S McEwan), Genomiques (S Jones), Protéomiques (T Kislinger)**
 - **Considérations sur la Propriété Intellectuelle (S Abraham)**
 - Pause Café 10.15 am**
 - 2. Petits groupes de travail pour préciser les propositions (auto-identifications des participants) 10.30 am**
 - **Identification des Issues / Challenges / Synergies**
 - 3. Discussion générale Noon**
- Déjeuner 12.30 pm**
- 4. Réunions en petit groupe des sites tumoraux (vers un plan) 1.30 am**
 - 5. Présentation des plans initiaux par chaque groupe 3.30 pm**
 - 6. Prochaines étapes / Conclusion (Victor Ling) 4.30 pm**

Appendice 2

INITIATIVE BIOMARQUEUR PAN-CANADIENNE

27 – 28 Octobre 2007, Toronto

PARTICIPANTS A L'ATELIER

Abraham, Sam -Directeur, Bureau du Développement Technologique , Agence du Cancer de CB, Vancouver, CB

Baruchel, Sylvain - Professeur, Pédiatries & Directeur du Programme Thérapie Innovante et nouveau produit, Hôpital pour les enfants malades, Toronto ON

Basik, Mark - Professeur, Centre de Montréal pour les thérapeutiques expérimentales sur le Cancer, Institut Lady Davis pour la recherche Médicale, Montréal, QC

Branton, Philip, Directeur Scientifique, CIHR Institut de la Recherche sur le cancer, Université McGill, Montréal QC

Chevrette, Mario, Groupe de Recherche en cancérologie –Urologie de Mac Gill, Dpt de Chirurgie, Montréal QC

Forsyth, Peter - Directeur, Institut de recherche sur le cancer de l'Alberta-Sud, Calgary AB

Geary, Peter - Directeur, CTRNet, Winnipeg, MB

Guha, Ab, Co-directeur du Centre de Recherche sur les tumeurs du Cerveau Arthur and Sonia Labatt, Hôpital pour Enfants Malades, Toronto ON

Herst, Stephen - Directeur, Développement de la Recherche, Agence du Cancer de CB, Vancouver, CB

Jones, Steven - Chef, Bioinformatiques and Directeur-Associé, Centre des Sciences Génomiques, Agence du Cancer de CB, Vancouver, CB

Thomas Kislinger - Chercheur, Division de Génomiques and Protéomiques du Cancer, Institut du Cancer de l'Ontario, Toronto ON

Lam, Stephen - Chef, Groupe Tumeur du Poumon, Agence du Cancer de CB, Vancouver, CB

Lees-Miller, Susan, Professeur, Biochimie et Biologie Moléculaire, Institut de Recherche sur le Cancer d'Alberta du Sud, Calgary AB

Ling, Victor – Directeur Scientifique, Institut de Recherche Terry Fox, Vancouver BC

Magliocco, Anthony - Assistant Professeur, Depts de Pathologie et de Médecine-Laboratoire, et de Cancérologie, Institut de Recherche sur le Cancer d'Alberta du Sud, Calgary AB

McEwan, Sandy - Directeur, Imagerie Cancérologie, Institut du Cancer Cross, Edmonton AB

Mes-Masson, Anne-Marie – Directeur Scientifique, Institut du cancer de Montréal and Chef de la Recherche en Cancérologie au Centre de Recherche CHUM, Notre-Dame Hôpital, Montréal QC

Minden, Mark – Chercheur, Division de la cellule-souche et de la biologie développementale, Institut du Cancer de l'Ontario, Toronto ON

Murray, David -Directeur, Cancérologie Expérimentale, Dpt de Cancérologie, Institut du Cancer Cross, Edmonton AB

O'Connor-McCourt, Maureen – Leader du Projet Génomiques du Cancer, Conseil National de la Recherche du Canada, Institute de recherches biotechnologiques, Montréal QC

Paige, Chris - Scientifique, Division Cellule Souche et Biologie développementale, Institut du Cancer de l'Ontario, Toronto, ON

Park, Morag - Directeur, Groupe Cancérologie Moléculaire, Hôpital Royal Victoria, Montréal QC

Parkinson, David - Président and CEO, Nodality Inc, San Francisco Sud CA

Provencher, Diane – Directeur Gynécologie-Cancérologie, Université de Montréal CHUM Hôpital Notre-Dame, Montréal QC

Rottapel, Robert - Assistant Professeur, Biophysiques Médicales, Université of Toronto, Toronto ON

Saad, Fred - Directeur Urologie-Oncologie, Université de Montréal CHUM Notre-Dame Hôpital, Montréal QC

Shaw, Patricia - Professeur-Associé, Pathologie et Gynécologie-Oncologie, Institut du Cancer de l'Ontario, Toronto ON

Shepherd, Lois - Directeur de la banque du sang, Pathologie, Université du Queen, Kingston, ON

Siu, Michael - Professor of Chemistry, Biology and Director of Research in Mass Spectroscopy, York University, Toronto ON

Smith, Clayton - Directeur, Programme BMT /Leucémie de CB, Agence du Cancer de CB, Hôpital Général de Vancouver, Vancouver, CB

Tammermagi, Martin - Professeur Associé, Dpt des Sciences de la Santé de la communauté, Université Brook, ON

Tonin, Patricia –Professeur Associé, Dpts de Médecine & Génétiques humaines, Université McGill et Institut de Recherche du centre de l'université de Montréal, Montréal QC

Tremblay, Michel - Directeur, Université McGill Centre de Recherche sur le Cancer, Montréal QC

Tsao, Ming-Sound - Professeur, Division de cancérologie moléculaire appliquée, Ontario Cancer Institut du Cancer de l'Ontario, Toronto ON

Watson, Peter - Professeur de Pathologie et Directeur, dépositaire tissue tumoraux, Agence du Cancer de CB, Victoria CB

Appendix 3

