

Articles Internationaux



The Lancet

Traitement du cancer par « transformation inverse » des cellules cancéreuses

A. BRUGAROLAS, M. GOSALVEZ,

RESUME : L'acide thiazolidine-4-carboxylique (thioproline, « norgamem »*) est un composé agissant sur les membranes des cellules tumorales, induisant leur normalisation par une « transformation inverse ». Les auteurs ont étudié l'action de ce produit chez des patients atteints de cancers évolués. Ils ont obtenu une réponse avec plusieurs posologies, principalement dans les cancers épidermoïdes de la tête et du cou avec métastases pulmonaires. Les études histologiques ont montré une involution du cancer, une transformation en une tumeur de malignité réduite, et une disparition des signes néoplastiques.

Le terme de « transformation inverse »** a été utilisé par Puck (2) pour décrire le retour à des fonctions membranaires normales des cellules tumorales exposées *in vitro* au N⁶-O²¹-dibutyryl-AMP cyclique. L'AMP cyclique a restauré les inhibitions de contact, de croissance et de multiplication (2, 3), sans que l'on ait bien compris le mécanisme d'action en cause.

L'un d'entre nous (M. Gosalvez) a étudié une nouvelle série de composés agissant sur les mécanismes régulateurs de la membrane cellulaire, et a mis au point une batterie de tests « *in vitro* » pour évaluer l'action d'un certain nombre de substances, batterie qui comprenait l'induction du « capping » des lymphocytes, l'inhibition de contact dans des cultures tumorales, la différenciation dans la croissance de la moisissure *Dyctostélium discoideum* (4). Le premier

inducteur de transformation inverse sur des cellules tumorales mis en évidence a été l'acide thiazolidine-4-carboxylique (thioproline, NSC 25855).

La thioproline s'est révélée inactive sur des tumeurs expérimentales de la souris telles que les leucémies L 1210 et P 388, le mélanome B 16, le cancer du poumon de Lewis et les xénogreffes humaines chez la souris nue (communications personnelles des Docteurs K. Har-rap, C. Atassi et V. Bono). La dose létale 50 chez la souris était de 300mg/kg, et par extrapolation, la concentration requise pour obtenir un effet de type « *in vitro* » a été évaluée de 5 à 50mg/kg. Avec des doses allant de 100 à 200mg/kg, on n'a constaté aucune toxicité chez la souris, le rat ou le chien.

Nous rapportons ici les premiers résultats de l'expérimentation en clinique humaine de la thioproline chez des cancéreux à un stade avancé.

Département de Cancérologie, Hôpital Général de Asturias, Oviedo, Espagne, et Département Expérimental de Biochimie, Clinique Puerta de Hierro, Madrid.

* Nom dérivé de sa capacité de restaurer l'organisation normale des membranes (1)

** « Reverse Transformation »

MATERIEL ET METHODES

La thioproline utilisée se présentait sous forme d'une poudre liophilisée en flacons de 62,5mg de sel sodique d'acide thiazolidine-4-carboxylique, ou en ampoules dans une solution d'eau stérile.

Elle a été prescrite selon quatre schémas thérapeutiques :

— administration quotidienne d'une dose de 5mg/kg par voie I.V. ou per os ;

— prescription de 20mg/kg par voie I.V. dans du glucosé à 5 % pendant 5 jours consécutifs (perfusion continue) toutes les trois semaines ;

— injection intramusculaire de 40mg/kg répartis en 4 doses quotidiennes et égales, 5 jours de suite toutes les trois semaines ;

— injection intramusculaire de 40mg/kg/jour en 4 doses égales.

Les critères de sélection des patients étaient les suivants :

— diagnostic histologique de cancer avancé résistant au traitement ;

— état général permettant les soins ambulatoires ;

— tumeur mesurable, pour pouvoir évaluer la réponse à la thioproline ;

— absence de toute thérapeutique anti-cancéreuse dans les 4 semaines précédentes, ou pendant le traitement ;

— consentement éclairé des malades.

L'évaluation clinique pratiquée, comprenait un interrogatoire, un examen clinique, une mesure des tumeurs, une radiographie de thorax, un E.C.G., une numération complète, un bilan hépatique et une analyse des urines. Ce bilan était réalisé avant et pendant le traitement toutes les une à trois semaines.

Nous avons considéré comme une rémission complète la disparition de tous les signes et symptômes pendant au moins un mois ; comme une rémission partielle la diminution de 50 % ou plus de la taille de la tumeur (produit des deux diamètres maximum) pendant plus d'un mois. Toutes les autres réactions au traitement incluant les réponses faibles ou douteuses, et les stabilisations tumorales étaient considérées comme une progression de la maladie, tout comme le développement persistant de la tumeur.

32 malades ont été traités par la thioproline (17 hommes et 15 femmes). Leur âge allait de 38 à 82 ans (moyenne 62 ans). 19 de ces patients avaient reçu préalablement une chimiothérapie intensive.

RESULTATS

Quel que soit le schéma thérapeutique, la thioproline a été bien tolérée, et l'on n'a observé aucune toxicité. La plupart des malades ont éprouvé un sentiment de bien-être, et l'on n'a noté ni nausée, ni vomissement, ni dépression médullaire, ni encore atteinte du système nerveux central. Nous n'avons relevé aucune modification des fonctions pulmonaires, cardiaques, hépatiques ou rénales. La durée du traitement, en fonction des schémas thérapeutiques a été la suivante :

— patients traités par 5mg par kg : 1 à 12 + mois ;

— patients traités par 20mg par kg : 3 à 5 + mois ;

— malades recevant 40mg par kg : 1 à 3 + mois.

Le seul inconvénient de ce traitement était lié aux problèmes posés par les injections répétées.

Nos résultats sont résumés sur le tableau ci-contre.

5mg/kg/jour par voie I.V. ou per os.

1 malade atteint d'un cancer du rein avec métastases hépatiques a présenté une rémission partielle pendant 8 + mois. 3 patients ont témoigné de signes mineurs mais sans équivoque d'activité anti-tumorale. Le premier avait un cancer de l'ovaire avec ascite,

métastases pelviennes et abdominales ; le second un cancer de la thyroïde métastasé aux poumons, et le troisième un cancer de la parotide avec métastases pulmonaires et cervicales. Ces trois patients ont présenté une certaine régression de leurs tumeurs secondaires qui a duré de 2 à 10 + mois.

20mg/kg/jour sur 5 jours (I.V. continue).

Deux sujets atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou ont eu une rémission complète sur le plan clinique après le premier cycle de thioproline, et leurs tumeurs ulcérées ont complètement cicatrisé dans les deux cas. A l'examen histologique, on a retrouvé des signes de différenciation et de maturation des cellules malignes, et une régression tumorale laissant cependant quelques foyers néoplasiques microscopiques. Dans certaines zones, les masses tumorales préexistantes ont disparu avec formation de peau nouvelle et cicatrisation. Cette réponse clinique ne s'est pas maintenue à l'interruption du traitement, mais s'est remanifestée avec de nouveaux cycles de thioproline. Deux autres malades atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou ont bénéficié d'une rémission partielle de leurs métastases. Chez un malade présentant une récurrence de cancer du pénis, nous avons observé une rémission complète de la tumeur primitive avec cicatrisation d'une importante masse ulcérée et une rémission partielle des adénopathies métastatiques inguinales. A l'examen histologique, on a mis en évidence une différenciation du cancer épidermoïde, une cicatrisation de l'ulcération tumorale, et l'apparition d'un épithélioma spinocellulaire superficiel non invasif suivi d'une disparition complète de la lésion avec régénération de peau normale. Deux malades atteints d'un carcinome épidermoïde du poumon pour l'un, et d'un cancer du sein métastasé aux ganglions axillaires et aux poumons pour l'autre, ont bénéficié d'une rémission partielle. Au total pour les 7 patients ayant réagi positivement à ce schéma thérapeutique, la réponse a duré de 2 à 5 + mois (durée médiane 3 mois).

40 mg/kg en intramusculaire (traitement intermittent ou continu).

Nous n'avons soumis à ce protocole que des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastasé aux poumons. Aucun d'eux n'avait subi de chimiothérapie avant l'essai. Deux malades ont reçu quotidiennement 40 mg par kg de thioproline 5 jours de suite toutes les trois semaines. Tous deux ont présenté une rémission partielle à la fin du premier cycle de thioproline qui s'est transformée en rémission complète avec la deuxième cure. Un de ces deux malades s'est abstenu du troisième cycle de traitement et la tumeur est réapparue au même site que les métastases précédentes.

Réponse au traitement par la thioproline en fonction du type de la tumeur et du protocole thérapeutique				
	Nbre ayant répondu/Nombre total			
* rémission partielle ** rémission complète	5 mg/kg par jour	20 mg/kg par jour pendant 5 jours toutes les 3 semaines	40 mg/kg par jour pendant 5 jours toutes les 3 semaines	40 mg/kg par jour (traitement continu)
TYPE DE TUMEUR				
Epidermoïde de la tête et du cou	..	4/4*	2/2**	4/4**
Epidermoïde de l'œsophage	0/2
Epidermoïde du poumon	..	1/1*
Epidermoïde du pénis	..	1/1*
Cancer du rein	1/3*
Cancer du sein	0/2	1/1*
Adenocarcinome du poumon	0/3
Sarcome des tissus mous	0/2
Cancer du colon	0/1	0/1
Cancer de l'estomac	0/1
Cancer du pancréas	..	0/1
Cancer de l'ovaire	0/1
Cancer de la thyroïde	0/1
Cancer de la parotide	0/1
Total	1/17	7/9	2/2	4/4

Les 4 patients soumis à une administration continue de 40 mg par kg par jour ont tous présenté une rémission clinique complète un mois après le début du traitement. La réponse thérapeutique s'est manifestée pendant 1 à 2,5 + mois. A ce jour, aucun de ces patients n'a interrompu le traitement.

DISCUSSION

Dans notre large éventail de posologies, la thioproline nous a semblé totalement atoxique et a eu un effet anti-tumoral considérable sur les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Des signes indiscutables d'activité ont également été notés dans les carcinomes épidermoïdes d'autres sièges, et sur d'autres tumeurs solides telles que les cancers du sein, du rein, de l'ovaire, de la thyroïde et de la parotide.

Avec la dose initiale de 5 mg/kg/jour nous avons observé un effet anti-tumoral discret. Avec la dose de 20 mg/kg/jour en cures séquentielles de 5 jours toutes les trois semaines, nous avons noté une activité anti-cancéreuse certaine et quand la posologie a été portée à 40 mg/kg, deux malades ont présenté une rémission complète. Cependant, l'administration continue de 40 mg par kilo et par jour (schéma n° 4) nous semble être le protocole le plus actif (4 rémissions complètes sur 4 patients). Ce protocole a été conçu

pour améliorer le taux de réponse par l'administration de doses quotidiennes importantes de thioproline, et pour déterminer si les effets bénéfiques du traitement persisteraient après son interruption.

Nous pensons que la thioproline agissait en induisant une « transformation inverse » des cellules tumorales. L'étude des biopsies sériées de trois de nos patients a montré une différenciation des tumeurs épidermoïdes avec formation de globe corné, une involution et une régression des cancers auparavant invasifs, et une disparition complète des lésions avec production de tissus de cicatrisation. Nous n'avons observé ni infiltrat inflammatoire, ni nécrose tumorale ni aucun autre signe de lésion cellulaire directe ou d'augmentation de la réaction de l'hôte. Ces résultats semblent confirmer le mécanisme d'action supposé de la thioproline, bien que l'on ne sache pas comment intervient la mort des cellules tumorales. Il est possible que la transformation inverse ait rendu la cellule tumorale sensible aux mécanismes de contrôle de la croissance qui agissent sur les membranes des cellules normales. La thioproline pourrait donc être un modificateur de la réponse biologique.

La « transformation inverse » paraît n'affecter que les cellules tumorales, puisque nous n'avons observé aucun effet sur la peau saine, les muqueuses et les autres tissus épithéliaux. Cette action sélective explique l'absence de toxicité de la thioproline.

L'inactivité de cette substance sur les tumeurs transplantées chez les rongeurs ne doit pas être considérée comme une contradiction. Des transplantations en série entraînent peut-être des modifications importantes des membranes cellulaires qui, tout en n'affectant pas en apparence la croissance tumorale et la sensibilité aux agents cytotoxiques, peuvent avoir diminué la réponse aux mécanismes régulateurs normaux de la fonction cellulaire, qui dépendent de récepteurs membranaires.

Cette étude a été subventionnée par un don du Ministère Espagnol de la Santé et de la Sécurité Sociale.

Reproduit et traduit avec l'autorisation du Lancet et des auteurs. Titre original de l'article « Treatment of cancer by an inducer of reverse transformation ». 1980, vol. 1, n° 1859, pp 68-70.

REFERENCES

- Gosalvez M., Vivero C., Alvarez I. : Restoration of contact inhibition of tumor cells in tissue culture by treatment with thiazolidin-4-carboxylic acid. *Biochem Soc. Transact.* 1979 ; 7 : 191-92.
- Puck T.T. : Cyclic AMP, the microtubule microfilament system and cancer. *Proc. Nat., Acad., Sci USA*, 1977 ; 74 : 4491-95.
- Johnson G.S., Friedman R.H., Pastan I. : Morphological transformation of cells in tissue culture by dibutyl adenosine cyclic 3'5' monophosphate. *Proc. Nat. Acad. Sci USA*, 1975 ; 68 : 425-29.
- Gosalvez M. : The plasma membrane as the target in anticancer chemotherapy. *Proc. AACR and ASCO* 1979 ; 20 : 17.