

Le cancer : nouvelles données, nouvelles stratégies, nouveaux espoirs  
*Cancer: recent evidence, innovative strategies, future promises*  
© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés

## Les savoirs inemployés en thérapeutique oncologique

Lucien Israël

*Professeur émérite d'oncologie, université Paris XIII*

Il ne sera pas question dans ce qui suit de traitements ésotériques, mais de méthodes publiées dans des journaux scientifiques sérieux à la suite d'études expérimentales, voire cliniques, mais non encore reprises dans les protocoles internationaux, soit parce que passées inaperçues, soit pas encore à la mode.

La totalité des traitements que je vais indiquer n'ont aucune toxicité cumulative avec les chimiothérapies, ni même, peut-on dire, de toxicité propre. Compte tenu du nombre important de voies métaboliques de défense et de progression utilisées par les cancers, on ne peut pas négliger des traitements associés même si, utilisés en monothérapie, ils ne sont pas à eux seuls d'une efficacité suffisante. Il est indispensable de saturer toutes les cibles possibles simultanément si l'on veut venir à bout d'une tumeur évolutive.

Je commencerai par mentionner des procédés bien connus mais trop peu employés pour ensuite énumérer quelques procédés apparemment encore méconnus.

En ce qui concerne les références, on en trouvera en fin de texte, mais il est suggéré, compte tenu des centaines de références existantes sur Medline, de s'y référer. Il convient également d'indiquer ici que les procédés dont il va être question peuvent et devraient être utilisés en association aussi bien en prévention secondaire.

### PROCÉDÉS CONNUS MAIS TROP RAREMENT UTILISÉS

#### Tamoxifène dans les tumeurs autres que les cancers du sein

Il est établi que cette molécule a un effet anti-Mdr et donc on peut s'étonner de ne pas la voir plus souvent associée à diverses chimiothérapies. Mais, en outre, il a été établi par de nombreuses publications expérimentales ou cliniques qu'elle peut être active sur la tumeur dans les cancers du côlon, de la thyroïde, du rein, du pancréas, du poumon, ainsi que dans les glioblastomes et les mélanomes.

En attendant que les grands groupes coopérateurs veuillent initier les études appropriées, il n'est pas interdit d'ajouter de fortes doses de tamoxifène au traitement usuel dans ces cancers, et notamment chez l'homme, où on ne constate aucune manifestation inappropriée. On lira dans les références que des doses quotidiennes allant jusqu'à 60 et même 80 mg ont été utilisées [1-10].



*Lucien Israël*

### **Antiprolactines**

On devrait rechercher systématiquement les récepteurs à la prolactine dans les cancers du sein, où ils sont très souvent présents, mais je rappelle qu'on a identifié de tels récepteurs dans certains cas de cancers de l'ovaire et de la prostate.

Compte tenu de la propension des tumeurs à exprimer les récepteurs de diverses hormones et facteurs de croissance qui peuvent leur servir, il pourrait être utile de faire un inventaire systématique des tumeurs qui peuvent être amenées au cours de leur progression à les exprimer [11, 12].

### **Antagonistes du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF)**

Nous sommes dans le même cas de figure que précédemment. Les tumeurs expriment souvent des récepteurs à l'IGF qu'elles utilisent pour accentuer leur prolifération, et notamment celles du foie, du pancréas, de la prostate, mais probablement beaucoup d'autres. Toutefois, la prescription des anti-IGF en cancérologie est bien rare, je ne les ai jamais vu utiliser, mais personnellement je les prescris très souvent en association avec divers traitements conventionnels et notamment en cas de métastases, de récidives, et les taux de contrôle tumoral s'en trouvent certainement améliorés. J'ajoute qu'il a été récemment établi que la somatostatine a des effets anti-angiogéniques [13–17].

### **VITAMINE A, RÉTINOÏDES ET CANCER**

Ici encore, les effets positifs de ces produits sont connus et admis depuis longtemps. À la suite d'un premier travail clinique publié par l'équipe de Paul Carbone en 1972, nous avons nous-mêmes exploré l'effet de fortes doses de vitamine A dans les cancers du sein en association à la chimiothérapie, avec des résultats nettement positifs.

Les divers rétinoïdes ont pris, comme on le sait, le relais dans toute une série de tumeurs, solides ou non, avec succès. Cependant, de tous les patients reçus par nous-mêmes en consultation pour une récidive, presque aucun n'avait reçu de tels produits, ni en cours de chimiothérapie, ni après. Ce savoir thérapeutique est lui aussi très peu employé et les raisons nous en échappent [18–21].

### **VITAMINE D3**

Ici encore, une très nombreuse série d'articles portant sur l'expérimentation et l'utilisation clinique de la vitamine D3 et de ses effets pro-apoptotiques en cancérologie n'a pas suffi à convaincre les thérapeutes de son utilisation systématique. Certains peut-être redoutent l'effet hypercalcémiant de doses fortes et répétées de cette vitamine, et donc en particulier le risque de calculs. Mais, comme nous le pratiquons depuis qu'un néphropédiatre américain nous l'a indiqué, il y a une dizaine d'années, si on exclut tout laitage midi et soir, et que l'on donne la totalité de la dose au



### *Les savoirs inemployés en thérapeutique oncologique*

coucher, on évite cette complication. Il n'y a pas d'autres effets secondaires connus. Le calcitriol a sa place au côté de tous les traitements anticancéreux connus, ainsi qu'en prévention secondaire [22, 23].

### **STATINES**

Des 70 références retrouvées sur Medline de 1995 à juin 2003, il résulte que certaines statines sont plus dangereuses que d'autres quant à leurs effets secondaires, et que seules certaines d'entre elles ont une activité démontrée sur les cancers expérimentaux. Encore faut-il savoir que, ici comme pour les molécules précédemment citées, les statines ne peuvent être qu'un appoint qui s'ajoute à une thérapeutique active, comme le suggèrent déjà beaucoup d'auteurs, alors qu'il est exceptionnel qu'elles démontrent une efficacité en utilisation isolée.

Sur le plan du mécanisme d'action, il semble bien que les effets antiprolifératifs, anti-angiogéniques, radiosensibilisants et pro-apoptotiques des statines soient dus à une inhibition du protéasome. Un certain nombre d'études sont en cours afin de préciser l'effet potentialisateur de plusieurs statines sur les chimiothérapies anticancéreuses. Ici encore vraisemblablement, il faudra attendre bien plus longtemps pour que soient mesurés les effets de leur addition à des produits comme les rétinoïdes, la vitamine D3 et des anti-IGF [23–27].

### **ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS**

C'est en 1983 qu'une observation clinique isolée, mais sans ambiguïté, me convainquit que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (à l'époque à la fois anti-COX-1 et anti-COX-2) possédaient une activité antitumorale. En 1986 et 1993, deux publications de notre groupe firent état de régressions prolongées et de ralentissements objectifs de croissance dans des tumeurs à temps de doublement connu. Mais ce ne fut qu'après la mise en évidence par d'autres équipes de la surexpression de COX-2 dans la plupart des tumeurs, et après la production de molécules anti-COX-2, que l'attention des cancérologues fut attirée. Aujourd'hui, l'effet anti-angiogénique et antiproliférant de ces molécules est établi, et des études cliniques ont été publiées. Toutefois, leur utilisation est encore loin d'être systématique, en complément des autres traitements chimiothérapiques et radiothérapiques. Ce savoir est donc également largement inemployé [28–31].

### **SAVOIRS NON SEULEMENT INEMPLOYÉS, MAIS PASSÉS INAPERÇUS**

#### **Effets anticancéreux de certains antibiotiques**

On ne devrait pas s'étonner du fait que certains antibiotiques puissent avoir des effets anticancéreux, étant donné le nombre de mycines (doxorubicine, bléomycine,





*Lucien Israël*

actinomycine, mitomycine...) qui font partie de l'arsenal validé. Mais il est, en outre, intéressant de lire dans la littérature oncologique que des antibiotiques largement utilisés dans les traitements antimicrobiens se sont révélés efficaces vis-à-vis de cellules cancéreuses. C'est le cas des quinolones comme la ciprofloxacine, de la clarithromycine, produits qui certes ne sont pas à la longue sans effet secondaire, mais qui ont leur place, à doses modérées pour de longues périodes, dans le traitement des cancers, en association avec les traitements classiques [32–35].

### **Hyaluronidase**

Il est devenu évident au long des années pour les cancérologues que les molécules fabriquées par les tumeurs cancéreuses n'étaient pas liées à des mutations au hasard mais remplissaient un rôle utile à la tumeur. C'est en fonction de cette analyse que je décidai de détruire l'acide hyaluronique produit par les mésothéliomes par de fortes doses d'hyaluronidase locale. Nous constatâmes alors que les injections intrapleurales répétées permettaient d'accélérer et d'augmenter notablement l'effet des chimiothérapies, et qu'en outre l'injection intra-nodulaire dans les métastases sous-cutanées, apparaissant parfois au point de ponction, entraînait leur disparition. Cela donna lieu à deux publications en 1988 et 1992, demeurées sans écho. Toutefois, nous avons retrouvé deux publications positives concernant l'une les dermatofibrosarcomes, et l'autre les greffes du cancer du sein chez les souris immunodéprimées. Mais le point important pour moi reste l'utilisation dans les cas de mésothéliome, qui ajoute une efficacité perceptible aux traitements actuels [36–40].

### **Acides gras omega-3**

La littérature nous apprend que les acides gras omega-3 peuvent avoir une influence inhibitrice sur la croissance de diverses tumeurs et non pas seulement des effets préventifs. J'indique en passant dans la bibliographie, trois références sur le millier consacré à ce sujet. Notons en passant que la diététique est trop rarement l'objet de prescription chez les patients en cours de traitement anticancéreux [41–43].

### **Aérosols de GM-CSF**

Je ne connais qu'un seul abstract sur le rôle du GM-CSF en aérosols dans les métastases pulmonaires de divers cancers. Je l'ai néanmoins moi-même utilisé avec succès dans quelques cas, et également dans deux cas de cancer bronchiolo-alvéolaire étendu, où une rémission complète très durable a été enregistrée en association avec une chimiothérapie. Le traitement se poursuit à raison d'un aérosol d'une ampoule trois fois par semaine, après arrêt de la chimiothérapie, sans aucun effet secondaire.

J'ai trouvé l'idée très séduisante et j'attends des essais étendus [44].





### **Plasmaphérèses**

J'ai consacré, entre 1975 et 1985, 25 publications aux plasmaphérèses répétées chez les cancéreux, et un plus grand nombre d'autres sur la mesure de différents paramètres immunitaires au cours de l'évolution des cancers et des diverses thérapies auxquelles ils étaient soumis. Certaines de ces publications portant sur l'effet des plasmaphérèses furent cosignées par un collègue new-yorkais venu à Paris constater les résultats. À ma connaissance, ces travaux n'ont jamais été repris ailleurs. La machine à plasmaphérèses qu'un mécène nous avait offerte s'est détériorée en 1985 et il ne nous a pas été possible d'en obtenir une nouvelle, ce que nous avons regretté pour les raisons suivantes :

- nous avons constaté que la plupart des protéines de l'inflammation (haptoglobine, orosomucoïde, alpha-1-antitrypsine, alpha-2-macroglobuline, transferrine, fibrinogène) étaient toujours très augmentées dans le sérum des cancéreux et étaient capables, ainsi que les complexes immuns, de supprimer la mobilité et l'adhésivité des macrophages ;
- d'où l'idée de procéder à des plasmaphérèses répétées (4 à 5 litres d'échange par séance) avec remplacement par du plasma frais congelé et du plasmagel, en réinjectant l'ensemble des cellules conservées dans le séparateur en cours d'opération, ce qui durait 4 à 5 heures. Trois séances par semaine étaient réalisées durant deux à quatre semaines selon la tolérance de la procédure et les résultats cliniques ;
- nous avons enregistré chez 40 % des patients porteurs de tumeurs métastasées et résistantes une nette amélioration des tests immunitaires et environ 30 % de régressions objectives en l'absence de tout autre traitement. Compte tenu de l'ancienneté de ces travaux, nous n'avons recueilli aucune donnée sur l'effet des plasmaphérèses relatives aux divers facteurs de croissance circulants.

Mes collaborateurs et moi pensons que cette technique mériterait une évaluation satisfaisante dans les cancers avancés [45-47].

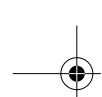
### **CONCLUSION**

Une douzaine de procédés ayant fait l'objet de travaux expérimentaux et/ou d'expériences cliniques positives ont été mentionnés dans ce qui précède, mais ne sont encore que très peu employés, voire complètement ignorés des cliniciens. Nous ne connaissons pas d'autres spécialités médicales, notamment s'adressant à des maladies graves, qui soient dans une situation analogue. Notre expérience personnelle après 40 années de pratique nous conduit à appeler sur ces faits l'attention des praticiens et des biostatisticiens, jusqu'à ce que chaque cas de cancers avancés reçoive sa chance maximale par l'association aux traitements courants de plusieurs des procédés ci-dessus mentionnés.



*Lucien Israël***Références**

- 1 Callaghan R, Higgins CF. Interaction of tamoxifen with the multidrug resistance P-glycoprotein. *Br J Cancer* 1995 ; 71 : 294-299.
- 2 Salomaa ER, Liippo K, Ellmen J, Komi J. Ifosfamide combined with toremifene in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1996 ; 68 : 340-348.
- 3 Ziv Y, Gupta MK, Milsom JW, Vladislavjevic A, Kitago K, Fazio VW. The effect of tamoxifen on established human colorectal cancer cell lines in vitro. *Anticancer Res* 1996 ; 16 : 3767-3771.
- 4 Gu WZ, Chen Z, Tahir SK, Rosenberg SH, Ng SC. Synergistic effect of paclitaxel and 4-hydroxy-tamoxifen on estrogen receptor-negative colon cancer and lung cancer cell lines. *Anticancer Drugs* 1999 ; 10 : 895-901.
- 5 Lointier P, Wildrick DM, Boman BM. Growth effects of tamoxifen on Lovo colon carcinoma cells and cultured cells from normal colonic mucosa. *Anticancer Res* 1992 ; 12 : 1523-1525.
- 6 Hoelting T, Siperstein AE, Duh QY, Clarck OH. Tamoxifen inhibits growth, migration, and invasion of human follicular and papillary thyroid cancer cells in vitro and in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 308-313.
- 7 Gelmann EP. Tamoxifen for the treatment of malignancies other than breast and endometrial carcinoma. *Semin Oncol* 1997 ; 24 Suppl 1 : S165-S170.
- 8 Robinson EK, Grau AM, Evans DB, Smid CM, Chio PJ, Abbruzzese JL, et al. Cell cycle regulation of human pancreatic cancer by tamoxifen. *Ann Surg Oncol* 1998 ; 5 : 342-349.
- 9 Couldwell WT, Hinton DR, Surnock AA, De Giorgio CM, Weiner LP, Apuzzo ML, et al. Treatment of recurrent malignant gliomas with chronic oral high-dose temoxifen. *Clin Cancer Res* 1996 ; 2 : 619-622.
- 10 Rustoven JJ. The evidence for tamoxifen and chemotherapy as treatment for metastatic melanoma. *Eur J Cancer* 1998 ; 34 Suppl 3 : S31-S36.
- 11 Lissoni P, Vaghi M, Villa S, Bodraska A, Cerizza L, Tancini G, et al. Antiprolactinemic approach in the treatment of metastatic breast cancer : a phase II study of polynuroendocrine therapy with LHRH-analogue, tamoxifen and the long-acting antiprolactinemic drug cabergoline. *Anticancer Res* 2003 ; 23 : 733-736.
- 12 Romero L, Munoz C, Lopez A, Vilches J. Relation of prolactin with nodular hyperplasia and carcinoma of the prostate. *Acta Urol Esp* 1991 ; 15 : 503-509.
- 13 Tang Y, Zhang D, Fallavollita L, Brodt P. Vascular endothelial growth factor C expression and lymph node metastasis are regulated by the type I insulin-like growth factor receptor. *Cancer Res* 2003 ; 63 : 1166-1171.
- 14 Guo N, Ye JJ, Liang SJ, Mineo R, Li SL, Giannini S, et al. The role of insulin-like growth factor-II in cancer growth and progression evidenced by the use of ribozymes and prostate cancer progression models. *Growth Horm IGF Res* 2003 ; 13 : 44-53.
- 15 Zeng H, Datta K, Neid M, Li J, Parangi S, Mukhopadhyay D. Requirement of different signaling pathways mediated by insulin-like growth factor-I receptor of proliferation, invasion, and VPF/VEGF expression in a pancreatic carcinoma cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 2003 ; 302 : 46-55.
- 16 Prévost G., Israël L. Somatostatin and somatostatin analogues in human breast carcinoma. *Cancer Res* 1993 ; 129 : 63-70.
- 17 LeRoith D, Roberts CT Jr. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett* 2003 ; 195 : 127-137.
- 18 Cohen MH, Carbone PP. Enhancement of the antitumor effect of BCNU and cyclophosphamide by vitamin A. *J Nat Cancer Inst* 1972 ; 48 : 921-926.



*Les savoirs inemployés en thérapeutique oncologique*

- 19 Israël L, Aguilera J. Vitamine A et cancer. *Path Biol* 1980 ; 28 : 253-259.
- 20 Israël L, Hajji O, Grefft-Alami A, Desmoulins D, Succari M, Cals MJ, et al. Augmentation par la vitamine A des effets de la chimiothérapie dans les cancers du sein métastasé après la ménopause. *Ann Med Interne* 1985 ; 136 : 551-554.
- 21 Meyskens FL Jr. Recent advances in the management of cancer with retinoids. *Ann Oncol* 1994 ; 5 Suppl 9 : S29-S32.
- 22 Gewirtz DA, Gupta MS, Sundaram S. Vitamin D3 and vitamin D3 analogues as an adjunct to cancer chemo-therapy and radiotherapy. *Curr Med Chem Anti-Canc Agents* 2002 ; 2 : 683-690.
- 23 Levy Y, Knutson JC, Bishop C, Shany S. The novel analog 1,24 (S)-dihydroxyvitamin D2 is as equipotent as 1,25-dihydroxyvitamin D3 in growth regulation of cancer cell lines. *Anticancer Res* 1998 ; 18 : 1769-1775.
- 24 Wong WW, Tan MM, Xia Z, Dimitroulakos J, Minden MD, Penn LZ. Cerivastatin triggers tumor-specific apoptosis with higher efficacy than lovastatin. *Clin Cancer Res* 2001 ; 7 : 2067-2075.
- 25 Vincent L, Chen W, Hong L, Mirshahi F, Mishal Z, Mirshahi-Khorassani T, et al. Inhibition of endothelial cell migration by cerivastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor : contribution to its anti-angiogenic effect. *FEBS Lett* 2001 ; 495 : 159-166.
- 26 Denoyelle C, Albanese P, Uzan G, Hong L, Vannier JP, Soria J, et al. Molecular mechanism of the anti-cancer activity of cerivastatin, an inhib of HMG-CoA reductase, on aggressive human breast cancer cells. *Cell Signal* 2003 ; 15 : 327-338.
- 27 Agarwal B, Bhendwal S, Halmos B, Moss SF, Ramey WG, Holt PR. Lovastatin augments apoptosis induced by chemotherapeutic agents in colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 1999 ; 5 : 2223-2229.
- 28 Breau JL, Morere JF, Bouillet T, Israël L. Effet d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, le piroxicam sur la croissance chez l'homme de métastases de tumeurs solides. *Bull Cancer* 1986 ; 73 : 421.
- 29 Israël L, Breau JL, Morere JF, Boaziz C. Essai d'une antiprostaglandine, le piroxicam, en monothérapie dans 87 cas de tumeurs solides humaines avancées. Association d'enseignement médical des hôpitaux de Paris 1993 ; 35 : 1293-1297.
- 30 Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Cyclooxygenase 2 : a molecular target for cancer prevention and treatment. *Trends Pharmacol Sci* 2003 ; 24 : 96-102.
- 31 Grossman HB. Selective COX-2 inhibitors as chemopreventive and therapeutic agents. *Drugs Today (Barc)* 2003 ; 39 : 203-212.
- 32 Mikasa K, Sawaki M, Kita E, Hamada K, Teramoto S, Sakamoto M, et al. Significant survival benefit to patients with advanced non-small-cell lung cancer from treatment with clarithromycin. *Chemotherapy* 1997 ; 43 : 288-296.
- 33 Hamada K, Mikasa K, Yunou Y, Kurioka T, Majima T, Narita N, et al. Adjuvant effect of clarithromycin on chemotherapy for murine lung cancer. *Chemotherapy* 2000 ; 46 : 49-61.
- 34 Yatsunami J, Turuta N, Wakamatsu K, Hara N, Hayashi S. Clarithromycin is a potent inhibitor of tumor-induced angiogenesis. *Res Exp Med (Berl)* 1997 ; 197 : 189-197.
- 35 Aranha O, Wood DP, Sarkar FH. Ciprofloxacin mediated cell growth inhibition, S/G2-M cell cycle arrest, and apoptosis in a human transitional cell carcinoma of the bladder cell line. *Clin Cancer Res* 2000 ; 6 : 891-900.
- 36 Israël L, Morere JF, Breau JL, Pihan I, Salle V. Hyaluronidase as an adjuvant to chemotherapy a phase I and phase II trial in 15 cases of mesothelioma. 13th Congress of European Society for Medical Oncology Lugano 1988 ; abstract 348.
- 37 Israël L, Breau JL. Hyaluronidase in addition to chemotherapy in the management of mesothelioma : about 38 extensive cases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992 ; 11 : 352 (abstract 1209).



*Lucien Israël*

- 38 Menon P, Smith KJ, Crittenden J, Skelton H. Adjuvant therapy with hyaluronidase prior to excision of dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Surg* 1999 ; 25 : 205-209.
- 39 Hiltunen EL, Antilla M, Kultti A, Ropponen K, Penttinen J, Yliskoski M, et al. Elevated hyaluronan concentration without hyaluronidase activation in malignant epithelial ovarian tumors. *Cancer Res* 2002 ; 62 : 6410-6413.
- 40 Shuster S, Frost GI, Csoka AB, Formby B, Stern R. Hyaluronidase reduces human breast cancer xenografts in SCID mice. *Int J Cancer* 2002 ; 102 : 192-197.
- 41 Kato T, Hancock RL, Mohammadpour H, McGregor B, Manalo P, Khaiboullina S, et al. *Cancer Lett* 2002 ; 187 : 169-177.
- 42 Tevar R, Jho DH, Babcock T, Helton WS, Espat NJ. Omega-3 fatty acid supplementation reduces tumor growth and vascular endothelial growth factor expression in a model of progressive non-metastasizing malignancy. *J Parenter Enteral Nutr* 2002 ; 26 : 285-289.
- 43 Hardman WE. Omega-3 fatty acids to augment cancer therapy. *J Nutr* 2002 ; 132 Suppl 11 : 3508S-3512S.
- 44 Anderson PM, Markovic SN, Sloan JA, Clawson ML, Wylam M, Arndt CA, et al. Aerosol granulocyte macrophage-colony stimulating factor : a low toxicity, lung-specific biological therapy in patients with lung metastases. *Clin Cancer Res* 1999 ; 5 : 2316-2223.
- 45 Israël L, Mannoni P, Radot E, Greenspan E. Letter : Immune and tumor reactions to plasma exchange in advanced cancers. *Nouv Press Med* 1976 ; 5 : 433.
- 46 Israël L, Edelstein R, Mannoni P, Radot E. Plasmapheresis and immunological control of cancer. *Lancet* 1976 ; 2 (7986) : 642-643.
- 47 Israël L, Edelstein R. Plasma exchange in cancer patients and an eight year experience. *Apheresis Bulletin* 1984 ; 2 : 2-6.