

Le rôle anti-tumoral du Gallium est-il dû à son effet inhibiteur compétitif vis-à-vis Magnésium? *)

De P. Collery, H. Choisy, H. Millart, M. Pluot, B. Gourdiér, J. P. Simoneau, F. Charpentier, C. Pechery, P. Coudoux

Zusammenfassung

Der Antitumor-Effekt von Galliumchlorid wurde an 9 Hündinnen mit spontanen malignen Brusttumoren untersucht, und zwar entweder präoperativ oder nach dem Auftreten von Rezidiven nach chirurgischer Entfernung des Primärtumors. In 3 Fällen verschwanden die Tumoren vollständig, bei 3 anderen Tieren fand sich eine teilweise Remission mit Verhärtung des Tumors, bei 3 weiteren Hündinnen war kein Effekt sichtbar.

Wenn die Behandlung mit Gallium zu einer Rückbildung von Tumorgewebe führte, stieg das Erythrozyten-Magnesium. Es wird angenommen, daß die Erythrozyten das aus dem Tumorgewebe abgegebene Magnesium aufnehmen. Gallium kann in malignen Zellen Magnesium ersetzen und als kompetitiver Inhibitor wirken.

Summary

The antitumor effect of chloride Gallium was studied in 9 bitches with spontaneous malignant tumor of the breast, either before surgery or after the recurrence after surgical removal. 3 complete remissions have been obtained as well as 3 partial remissions with a hardening of the tumor. 3 failures have been noted.

The proportions of RBC Mg increase after the treatment with Gallium in the case when this therapy results in a tumoral regression. It is suggested that RBC are used to convey the Mg which is redistributed in the organism from the tumor. Gallium can in a fact take the place of Mg within the malignant cells and serve as a competitive inhibitor.

Résumé

L'effet anti-tumoral du chlorure de Gallium a été étudié chez 9 chiennes atteintes de tumeurs malignes spontanées de la mamelle, soit d'emblée, soit lors de la récurrence après exérèse chirurgicale de la tumeur primitive. Trois rémissions complètes ont été obtenues ainsi que trois rémissions partielles avec induration de la tumeur. Trois échecs ont été notés.

Les taux de Magnésium globulaire augmentent après traitement par le Gallium dans les cas où cette thérapeutique entraîne une régression tumorale. Il est suggéré que le globule rouge sert à transporter le magnésium qui est redistribué dans l'organisme à partir de la tumeur. Le Gallium peut en effet prendre la place du Magnésium à l'intérieur des cellules malignes et servir d'inhibiteur compétitif.

* * *

Le magnésium est nécessaire à la croissance tumorale: il joue un grand rôle dans les systèmes enzymatiques, la synthèse d'acides nucléiques et

de protéines [8]. La concentration en magnésium est élevée dans les tumeurs malignes [9]. Pour ralentir la croissance tumorale, il faut diminuer la concentration intra-tumorale de magnésium sans abaisser le capital magnésique de l'organisme. Il faudrait un inhibiteur compétitif du magnésium qui prendrait sa place dans la cellule maligne sans remplir sa fonction. *Anghileri* [1, 2] a observé que le Gallium était capable de déplacer le Magnésium de la cellule. *Hart et Adamson* [11] ont montré que le gallium pouvait avoir un effet anti-tumoral chez l'animal, mais ce fait n'a pas été retrouvé par *Anghileri* en 1979 [3], et les essais en thérapeutique humaine à l'aide de nitrate de Gallium n'ont permis de noter que des effets mineurs [6, 12, 15], même lorsque les scintigraphies montrent une fixation du gallium radioactif par la tumeur. Le manque d'efficacité de cette thérapeutique anti-tumorale est peut-être en rapport avec une limitation de la posologie et de la durée du traitement du fait de la toxicité rénale prédominante [5].

Chez l'homme les taux de magnésium globulaire s'élèvent au cours des cancers et peuvent se normaliser sous l'effet d'une thérapeutique antitumorale [7, 8].

Nous avons étudié l'effet anti-tumoral du gallium sur des tumeurs malignes spontanées mammaires chez des chiennes. Pendant ce traitement, nous avons surveillé les variations des taux de magnésium globulaire, la tolérance clinique et rénale du chlorure de gallium.

Protocole d'étude

La certitude de cancer mammaire (adénocarcinome tubulo-papillaire ou tumeur mixte) est obtenue par l'étude histologique soit par biopsie, soit par étude de la pièce d'exérèse, sauf dans un cas par refus du propriétaire de la chienne. Les dosages de magnésium globulaire sont faits par spectrophotométrie d'absorption atomique.

L'étude porte sur 31 chiennes. Dans 29 cas, une exérèse chirurgicale de la tumeur mammaire a été

*) 8^{ème} Colloque Français Annuel Sur Le Magnésium, Paris, 29. 11. 1980.

pratiquée; une récurrence est survenue dans dix cas entre un mois et demi et six mois après l'exérèse (en moyenne trois mois); 12 chiennes sont suivies régulièrement, 5 ont été perdues de vue, 2 sont décédées après l'intervention. Dans deux cas, il n'y a pas eu de chirurgie d'exérèse.

La thérapeutique par le gallium est administrée lors de la récurrence (10 cas) ou d'emblée chez deux chiennes qui n'ont pas subi d'exérèse chirurgicale de leur tumeur mammaire. La posologie du chlorure de gallium de 1 mg/kg chez les premières chiennes traitées a rapidement été augmentée à 5 mg/kg dès que la tolérance du produit s'est avérée parfaite, notamment du point de vue digestif. Le produit est présenté sous forme d'ampoules buvables de 5 ml (à 1 mg par ml, ou à 10 mg par ml). L'administration est généralement répartie en trois prises dans la journée, lors des repas. Aucun médicament anti-émétique n'a été nécessaire. La durée du traitement a été fixée arbitrairement à deux mois.

Résultats cliniques

Sur douze chiennes traitées par le chlorure de gallium, neuf seulement sont évaluables cliniquement car une est décédée en moins de huit jours et deux sont en début de traitement.

Sur ces neuf chiennes, nous avons obtenu:

- trois rémissions complètes;
- trois rémissions partielles.

Dans ces cas la tumeur commence par s'indurer, puis elle régresse partiellement, et enfin se stabilise. L'induration de la tumeur en est le caractère principal. Deux biopsies ont été effectuées à la fin du traitement. Il persiste des cellules tumorales, mais l'étude histologique suggère une augmentation de la substance fondamentale avec une raréfaction cellulaire.

— trois échecs dont deux décès par détresse respiratoire.

Il n'est pas possible de dire si les décès sont dû à une métastase pulmonaire, à une surinfection ou à une embolie pulmonaire. Il n'y a pas eu d'autopsie. Le troisième échec se définit par la persistance d'une croissance tumorale mais modérée pendant les deux mois de traitement, et surtout par une croissance tumorale beaucoup plus rapide à l'arrêt du traitement pendant le mois qui a suivi. Le traitement par le gallium a été repris devant cette constatation, et est actuellement encore poursuivi.

Résultats biologiques

Il existe une augmentation des taux de magnésium globulaire lors du diagnostic de cancer ($p < 0,01$). Les taux de magnésium déterminés chez treize chiens normaux, se situent à $2,68 \text{ mmol/l} \pm 0,21$ alors que chez les chiennes cancéreuses lors du diagnostic, les taux sont de $2,91 \text{ mmol/l} \pm 0,24$.

Les taux de magnésium globulaire ne varient pas après l'exérèse ($2,93 \text{ mmol/l} \pm 0,31$).

Les taux de magnésium globulaire augmentent après le traitement par le gallium ($p < 0,02$) dans les cas où cette thérapeutique entraîne une régression tumorale. Avant traitement les taux de magnésium sont de $2,97 \text{ mmol/l} \pm 0,20$ et après traitement à $3,19 \text{ mmol} \pm 0,25$.

Discussion

1. Les tumeurs mammaires de la chienne constituent un excellent modèle expérimental [4, 10, 14]. Les résultats sont reproductibles aux tumeurs humaines. L'étude des tumeurs mammaires de la chienne est d'autant plus intéressante que les essais thérapeutiques sont généralement significatifs en moins d'un an. En effet, quelque soit le type histologique de la tumeur, le nombre de décès par tumeur en fonction du temps suit rapidement une courbe en plateau de telle sorte que les chiennes qui doivent mourir le font dans la première année après l'exérèse chirurgicale. L'efficacité anti-tumorale peut être jugée sur un intervalle de temps inférieur à un an. L'évaluation clinique est facile. Les résultats sont utiles pour apprécier les thérapeutiques avant de les appliquer aux tumeurs humaines, spécialement dans le domaine des essais thérapeutiques post-chirurgicaux.

2. L'effet anti-tumoral du chlorure de gallium est vérifié dans six cas sur neuf.

3. La tolérance clinique et rénale du chlorure de gallium à la posologie de 5 mg par kg s'est révélée excellente. Peut-on expliquer cette bonne tolérance rénale par le choix du sel de gallium ou par la faible posologie administrée?

Conclusion

Nous avons constaté que le chlorure de gallium pouvait avoir un effet anti-tumoral sur des tumeurs mammaires spontanées chez des chiennes.

Nous avons constaté une augmentation des taux de magnésium globulaire après traitement. S'agit-il d'une redistribution du magnésium dans

l'organisme à partir de la tumeur? Le globule rouge peut-il servir de transporteur de magnésium soit dans le sens organe de stockage vers la tumeur, dans le cas de tumeur non traitée [8, 9], soit dans le sens inverse en cas de traitement par le chlorure de gallium?

Nous prévoyons de compléter cette étude préliminaire en poursuivant le traitement de tumeurs mammaires spontanées chez des chiennes, par le chlorure de gallium, mais en dosant également le gallium intra-érythrocytaire ainsi que le magnésium et le gallium intra-tumoral.

Bibliographie

- [1] *Anghileri, L. J.*: 67 — Gallium — Citrate accumulation by tumors: Importance of Magnesium and Calcium Metabolism. *Strahlentherapie* **146** (1973) 359—366.
- [2] —: On the Antitumor Activity of Gallium and Lanthanides. *Arzneim.-Forsch. (Drug. Res.)* **25** (1975) 793—795.
- [3] —: Effect of Gallium and Lanthanum on Experimental Tumor Growth. *Europ. J. Cancer* **15** (1979) 1459—1461.
- [4] *Bostock, D. E.*: The Pronostic Following the Surgical Excision of canine Mammary Neoplasms. *Europ. J. Cancer* **11** (1975) 389—396.
- [5] *Bouissou, H., Pieraggi, M. T., Voisin, M. C., Maurel, E.*: Les lésions rénales déterminées par le Gallium. *Arch. Mal. Prof.* **34** (1973) 474—475.
- [6] *Brown, J., Santos, E., Rosen, G., Helson, L., Young, C., Tan, C.*: Phase I Study of Gallium Nitrate in Patients with Advanced Cancer. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **19** (1978) 198 (Abstract).

- [7] *Collery, P., Coudoux, P., Bonnet, D., Geoffroy, H.*: Intérêt de l'étude des variations dynamiques du magnésium plasmatique et érythrocytaire au cours des états cancéreux. *Rev. Fr. Endocr. Cl. Nutr. Met.* **19** (1978) 133—149.
- [8] —: Role of Magnesium in the Development of Cancer. Trace Substances in Environmental Health. Ed.: *Delbert, D. Hemphill* **12** (1978) 140—147.
- [9] *Anghileri, L. J., Coudoux, P., Durlach, J.*: Rapports cliniques entre Magnésium et Cancer. *Magnésium Bulletin*, à paraître.
- [10] *Crow, S. E.*: Neoplasm of the Reproductive Organs and Mammary Glands of the Dog in: Current Therapy in Theriogenology — Diagnostic and Prevention of Reproductive Diseases in Animals. Da Moorow, Saunders W. B. Company, Philadelphia — London — London — Toronto (1980) 640—646.
- [11] *Hart, M. M., Adamson, R. H.*: Antitumor Activity and Toxicity of Salts of Inorganic Group III a metals: Aluminium, Gallium, Indium and Thallium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **68** (1971) 1623—1626.
- [12] *Krakoff, I. H., Newman, R. A., Goldberg, R. S.*: Clinical Toxicologic and Pharmacologic Studies of Gallium Nitrate. *Cancer* **44** (1979) 1722—1727.
- [13] *Maurel, E., Rouquie, A., Bonnafous, M., Bouisson, H.*: Elimination et localisation du Gallium chez le rat. *Path. Biol.* **22** (1974) 859—865.
- [14] *Schneider, R., Dorn, C. R., Taylor, D. O. N.*: Factor Influencing Canine mammary Cancer Development and Post Surgical Survival. *J. Nat. Cancer Inst.* **43** (1969) 1249—1261.
- [15] *Valdivieso, M., Bodey, G. P., Freireich, E. J.*: Initial Clinical Studies of Gallium Nitrate. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **19** (1978) 215 (Abstract).

(Dr. Philippe Collery, Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire, Hôpital de la Maison Blanche, 45, rue Cognacq Jay, F-51100 Reims)