

McCreary, P. A., Laing, G. H. and Hass, G. M.: Susceptibility of normal and magnesium-deficient rats to weekly subtumorigenic doses of live lymphoma cells. *Am. J. Path.* **70** (1973) 89a.
 Oyasu, R., Miller, D. A., McDonald, J. H. and Hass, G. M.: Neoplasms of the rat urinary bladder and liver. Rats fed 2-acetylaminofluorene and indole. *Arch. Path.* **75** (1963) 184—190.
 Seelig, M. S.: Magnesium (and trace substance) deficiencies in

the pathogenesis of cancer. *Proc. International Association of Bioorganic Scientists* (in press) (1979).

(For the authors: Georg M. Hass, Departments of Pathology and Medicine of Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Rush University, 1753 West Congress Street, Chicago, Illinois 60612, USA)

Magnésium et cancer: données cliniques *)

P. Collery, L. J. Anghileri, P. Coudoux et J. Durlach

Zusammenfassung

Ökologische Daten ergänzen experimentelle Befunde, die zeigen, daß chronischer Magnesium-Mangel das Auftreten von Krebs begünstigt. Entsprechend sollte eine Mg-Substitution betroffener Bevölkerungskreise und von Personen mit sekundärem Mg-Mangel, insbesondere bei chronischem Alkoholismus, die Krebshäufigkeit herabsetzen.

Andererseits erscheint die Verschreibung von Mg-Salzen nicht wünschenswert bei Patienten, die bereits an Krebs erkrankt sind, wegen des Risikos, daß das Tumorwachstum hierdurch begünstigt wird. Mg ist für die Proliferation maligne entarteter Zellen unersetzlich, ein Befund, der die Anreicherung von Mg im Tumorgewebe erklärt. Die Aufnahme von Mg in das Tumorgewebe führt zu einer Abnahme des Mg-Gehaltes im Plasma, Urin und gesundem Gewebe.

Bei der Tumor-Therapie ist der Einsatz eines kompetitiven Mg-Substituenten einem künstlich herbeigeführten allgemeinen Mg-Defizit vorzuziehen.

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit einer Tumor-Therapie und hinsichtlich der Prognose wird empfohlen, das Erythrozyten-Mg in Abhängigkeit von der Zeit zu beobachten.

Summary

Ecological Data complete the experimental Data which show that a chronic deficiency of Mg favours the occurrence of Cancer. Consequently, a substitute treatment of the deficient populations and of the subjects exhibiting a secondary Mg deficit in particular among the chronic alcoholics, should result in diminishing the frequency of cancers.

On the other hand, in the case of cancer patients, the prescription of Mg is not desirable because of the risk of enhancing the growth of cancers. Mg is indispensable for the proliferation of malignant cells, which explains the increase of the proportion in intratumour Mg. The capture of Mg by the tumor results in a decrease in the rate of plasma Mg, urinary Mg, and the proportion of Mg in the healthy tissue.

The use of a competitive inhibitor of Mg is preferable to the induction of an overall Mg deficiency, in order to obtain a regression of the tumor.

The pronostic interest in the curve of the proportion of RBC Mg as a function of time is emphasized as well as the observation of the efficiency of the cancer treatment.

Résumé

Les données écologiques complètent les données expérimentales qui montrent qu'une carence magnésique prolongée favorise la survenue des cancers. Par conséquent, un traitement substitutif dans les populations carencées, et chez les sujets ayant un déficit magnésique secondaire, en particulier chez les éthyliques chroniques, devrait permettre de diminuer la fréquence des cancers.

Par contre chez les sujets atteints de cancers, la prescription de sels de Magnésium n'est pas souhaitable car ils risquent de favoriser la croissance tumorale. Le Magnésium est indispensable à la prolifération des cellules malignes, ce qui explique l'augmentation des taux de Magnésium intratumoral. La captation du Magnésium par la tumeur entraîne une hypomagnésémie plasmatique, une baisse de la magnésurie et des taux de magnésium dans les tissus sains.

L'utilisation d'un inhibiteur compétitif du magnésium est préférable à l'induction d'une carence magnésique globale pour obtenir une régression tumorale.

L'intérêt pronostic de la courbe des taux de Magnésium intraérythrocytaire en fonction du temps est souligné ainsi que dans la surveillance de l'efficacité de la thérapeutique antitumorale.

* * *

Les données cliniques concernant l'étude du Magnésium chez les malades atteints de cancer comprennent:

- Les études écologiques, c'est-à-dire la recherche d'une corrélation entre la teneur en Magnésium du sol et des eaux potables, et la fréquence des cancers selon les régions.
- Les dosages de Magnésium intra-tumoral, plasmatique, intra-érythrocytaire, urinaire, intra-tissulaire (dans les organes sains), chez les malades atteints de cancer.
- Les résultats thérapeutiques portant sur l'utilisation de sels de Magnésium ou au contraire sur l'induction d'une carence magnésique.

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

Données écologiques

C'est le 29 avril 1930 que *Delbet* rapporte à l'Académie Nationale de Médecine un travail de *Robinet* [86] sur la teneur en Magnésium des terrains et la fréquence des cancers dans les 3 départements du Haut-Rhin, du Bas-Rhin et de la Moselle, venant compléter une étude antérieure sur les autres départements français. La carte réalisée porte ainsi sur la France entière.

La méthode consiste à établir 2 cartes du pays, l'une géologique, l'autre cancérologique, indiquant le nombre de décès par cancer dans les régions.

La lecture de ces cartes, fait apparaître que dans les régions où le Magnésium est abondant dans le sol, le cancer est rare, et inversement, là où le cancer est fréquent, le Magnésium est rare.

L'exemple des 3 départements du Haut-Rhin, du Bas-Rhin et de la Moselle est intéressant, car dans les deux départements du Rhin, l'étage triasique riche en Magnésium occupe une portion infime de cette région, tandis que dans la Moselle dont la superficie est de 3 730 km², le trias occupe à lui seul 2 000 km², soit plus de la moitié de cette superficie. Dans ces 3 départements, la concordance est remarquable, d'après l'auteur, entre la répartition du Magnésium et celle du cancer.

A l'issue de cette réunion *Delbet* concluait sur l'intérêt de l'usage très large des sels de Magnésium pour diminuer le nombre des cancers. Ces données ont été détaillées lors d'une nouvelle réunion de l'Académie Nationale de Médecine en 1934 [38].

Les travaux sur le sol français ont été repris par *Voisin* [106] en 1959, tandis que *Griffith et Davies* [46] en 1954 trouvaient en Angleterre une corrélation entre la teneur des sols en Magnésium et la fréquence des cancers, en particulier de l'estomac.

En Egypte, l'importance de la richesse des sols en Magnésium et la rareté des cancers a été signalée par *Schrumpf-Pieron* [91] en 1932.

En Hollande, les travaux ont été réalisés par *Tromp et Diehl* [103, 104] en 1955. Leur étude a porté sur les décès par cancer de l'estomac entre 1900 et 1939, selon les différentes régions et le contenu en Magnésium de leur sol.

En Italie, les travaux de *Granata* et coll. [45], concernent les eaux de boissons de 14 districts de Pesaro.

De nombreux travaux ont été réalisés par des chercheurs des pays de l'Est:

Akimtsev [3] a montré une concordance entre les taux de Magnésium dans le sol de Rostov Na

Don et la fréquence des cancers de l'estomac (dans les régions de Rostov Na Don, les taux de Magnésium dans le sol sont élevés et les cancers sont peu fréquents).

Bazikian [17—19] a fait porter ses travaux sur les différentes régions d'Arménie. Il a réalisé 1 193 échantillons de sol et étudié la fréquence des cancers pendant la période de 1947—1966. Son étude porte ainsi sur 24 257 cas de cancer dont 5 136 de l'estomac. Dans les régions riches en Magnésium, le taux des cancers de l'estomac est faible et il existe également une corrélation entre la teneur en Magnésium des eaux des rivières et des nappes phréatiques et les cancers de l'estomac.

— les mêmes conclusions sont tirées, en ce qui concerne le cancer de l'estomac par *Khonelidze* et coll. [62], sur les terrains de Moldavie.

— Plus récemment *Aleksandrowicz* [5-10], puis *Rudobielska* [88] effectuaient des études en Pologne sur la fréquence des leucémies comparativement aux taux de Magnésium assimilable dans le sol des terres cultivées.

— *Zemla* en 1979 étudie les rapports existant entre les taux de Magnésium et le cancer de l'estomac en Silesie [112].

Ainsi, de toutes les études, il ressort une même et unique conclusion: **Les Cancers sont d'autant plus fréquents que les sols et les eaux potables sont pauvres en Magnésium.** C'est la concordance de ces différents travaux qui présente un intérêt évident, car il est certain que l'homme est loin de tirer du sol local l'essentiel de sa nourriture, et que l'apport hydrique ne représente qu'un élément secondaire du Magnésium ingéré.

Ces travaux pourraient être complétés par une étude statistique de la fréquence des cancers chez les sujets ayant un déficit magnésique, primitif (spasmophilie) ou secondaire, en exprimant les résultats en fonction des taux de Magnésium plasmatique et globulaire.

Dosages de Magnésium intra-tumoral

Depuis 1953, de nombreux auteurs ont effectué des dosages de Magnésium à l'intérieur des tumeurs malignes. Les méthodes de préparation des prélèvements, la quantité de matériel examiné et la manière d'exprimer les résultats sont souvent difficiles à comparer. Le nombre de malades est souvent peu compatible avec une analyse statistique valable. Le stade d'évolution de la tumeur n'est généralement pas précisé. Les conclusions ne peuvent donc là encore être tirées que d'une concordance éventuelle des résultats.

Nous distinguerons d'une part, les résultats des dosages par méthode colorimétrique ou par spectrophotométrie de flamme par émission, et d'autre part, les résultats utilisant les méthodes modernes de dosage par spectrophotométrie d'absorption atomique ou par activation neutronique, beaucoup plus fiables [87].

1. Dosages utilisant les méthodes colorimétriques ou la spectrophotométrie de flamme par émission

En 1953, *Smith* et coll. trouvent une augmentation mais non significative des taux de Magnésium à l'intérieur de 8 tumeurs malignes de l'estomac [99].

En 1957, *Koch* et coll. ne retrouvent pas non plus de variations significatives dans 8 prélèvements d'hémopathies malignes prélevées lors d'autopsies [64]. (La comparaison n'a pas été faite par rapport aux tissus sains avoisinants mais par rapport à des organes similaires prélevés lors d'autopsies chez des sujets indemnes d'affection maligne.)

En 1965 [59], puis en 1966 [60], *De Jorge* et coll. retrouvent des taux de Magnésium identiques ou inférieurs dans le tissu tumoral par rapport au tissu sain, dans 23 cas de cancer du sein et 10 cas de cancer du larynx.

En 1967, les mêmes constatations sont faites par *Gyorkey* et coll. dans 10 cas de cancer de la prostate [47].

Canelas et coll. en 1968 étudient les taux de Magnésium de tumeurs cérébrales prélevées chez 29 malades [27]. Il s'agit de 9 astrocytomes, 10 méduloblastomes, 10 glioblastomes. Les dosages ont lieu dans le tissu tumoral, ainsi que dans le tissu péri-tumoral, et dans le tissu sain. Dans tous les cas, les taux de Magnésium sont retrouvés à des taux élevés dans le tissu tumoral.

En 1971, *Mulay* et coll. [74] trouvent une augmentation très nette dans le tissu cancéreux, chez 8 malades ayant un cancer du sein. Par contre ils ne retrouvent pas de différences significatives chez 6 malades ayant un cancer bronchique, et chez 6 malades atteints de cancer colique.

2. Dosages utilisant la spectrophotométrie d'absorption atomique ou les méthodes par activation neutronique

a) Dans un certain nombre de travaux il n'y a pas eu d'étude comparative du tissu tumoral par rapport au tissu sain péri-tumoral avoisinant.

En 1967, *Gyorkey* et coll. comparent les taux de Magnésium de 10 cancers prostatiques à des pro-

states normales prélevées lors d'autopsies [47]. Les taux sont identiques.

En 1972, *Janes* et coll. étudient les taux de Magnésium de 81 sarcomes ostéogéniques et les trouvent diminués par rapport aux os de 40 sujets normaux [58].

En 1976, *Bizer* et coll. comparent 39 sarcomes ostéogéniques et 12 sarcomes d'Ewing à des os prélevés chez des sujets décédés d'accident de la route [21]. Ils trouvent dans les tumeurs une augmentation du rapport Cl/mg et une diminution du rapport Ca/mg . En outre ils ne trouvent pas de variations après radiothérapie.

En 1977, *Maricic* et coll. trouvent une concentration 18 fois plus importante en Magnésium dans 27 cancers de l'utérus comparés à 17 utérus normaux [69].

En 1979, *Ishikawa* et coll. montrent une élévation des taux de Magnésium dans 6 cancers du poumon à petites cellules comparés à 1 gliome, 2 fibromes, et 2 méningiomes [55].

b) Depuis 1970, plusieurs travaux permettent de faire une analyse comparative des taux de Magnésium entre le tissu tumoral et le tissu sain péri-tumoral chez le même malade. Ces études permettent par conséquent une meilleure approche statistique.

Anghileri [13] en 1971 ne retrouve pas de différences significatives. Il s'agit de 8 tumeurs variées (1 tumeur du rein, 3 tumeurs pulmonaires, 2 tumeurs hépatiques, 1 tumeur splénique, 1 tumeur mammaire). Les prélèvements sont effectués lors d'autopsies. *Jaeschock* et coll. [56], en 1979, trouvent une diminution des taux de Magnésium dans 30 tumeurs bronchiques.

Tous les autres travaux montrent une augmentation nette des taux de Magnésium à l'intérieur des tumeurs malignes, qu'il s'agisse:

— **de cancers du sein**, sur des pièces de mastectomie,

Dans 9 cas sur 10 pour *Seltzer* et coll. [95].

Dans 8 cas sur 9 pour *Schwartz* et coll. [92], qui notent une concentration en moyenne 8 fois plus élevée dans la tumeur que dans le tissu sain.

Dans 20 cas sur 20 pour *Santoliquido* et coll. [89].

— **de cancers pulmonaires** (*Heeley* et coll.) [48], **de la vessie** (*Nobe*) [77], ou **coliques** (*Mastynska* et coll.) [70].

3. Au total

Les dosages de Magnésium dans les tumeurs malignes ont été effectués de nombreuses fois,

dans des tumeurs très diverses par de nombreuses équipes. Les résultats sont très variables, en raison des protocoles observés. Si l'on considère que les méthodes d'analyse du Magnésium intratumoral les plus fiables et les plus sensibles sont celles qui nécessitent que le prélèvement soit effectué lors d'un acte chirurgical et non lors d'autopsie, qu'il y ait une comparaison entre le tissu tumoral et le tissu sain péri-tumoral et que les dosages soient réalisés selon les méthodes les plus sûres, par spectrophotométrie d'absorption atomique ou par activation neutronique, on constate que les **taux de Magnésium sont habituellement augmentés à l'intérieur des tumeurs malignes**. Ces résultats portent sur les cancers mammaires, coliques, pulmonaires et de la vessie. Les autres variétés de tumeurs restent à analyser selon les critères définis. Il reste également à préciser si les taux de Magnésium varient selon la variété histologique et le siège de la tumeur, son stade évolutif et éventuellement selon les périodes de plus forte croissance tumorale comme le suggère *Anghileri* [14]. Il reste aussi à comparer les taux de Magnésium, entre la tumeur primitive et ses métastases et à analyser la répartition.

Dosages du Magnésium plasmatique, urinaire et tissulaire

1. Dosages du Magnésium plasmatique

Les dosages de Magnésium plasmatique ont été effectués par de nombreux auteurs sur des séries souvent importantes de malades [1, 12, 23, 29—31, 49, 50, 78, 81, 93—95, 108]. Il en ressort que les taux sont généralement abaissés ou normaux, sans variation évidente avec l'âge de la tumeur, sauf en période cachectique où la dénutrition est intense et les taux bas. Ils sont également bas chez les éthyliques, surtout s'il existe une cirrhose [32]. Les taux de Magnésium plasmatique s'élèvent en cas d'insuffisance rénale [73]. Ils ne varient pas en fonction des taux de calcitonine [42, 83], mais s'abaissent en cas d'hypercalcémie, de traitement diurétique [29, 30] ou même anti-biotiques [61]. Certaines chimiothérapies peuvent entraîner de sévères hypomagnésémies. C'est le cas surtout du **Cis-Platinum** [52, 90, 111] dont l'activité antitumorale est liée, pour *Binet* et *Volfin* à une modification du Magnésium membranaire de la mitochondrie [20]. La **Mithramycine** a aussi été accusée de provoquer une hypomagnésémie rapide et intense [41]. Parmi les autres thérapeutiques antitumorales, l'hyperthermie peut aussi provoquer une baisse de la magnésémie [25], ainsi

que la radiothérapie [11, 22, 66, 75], surtout en cas d'irradiation intestinale qui peut entraîner une malabsorption de Magnésium.

Le déficit magnésique périphérique est donc fréquent. Il peut être responsable de signes neuromusculaires, digestifs, osseux, cardiovasculaires, de troubles de la coagulation [30—32], de diminution de la tolérance de l'organisme à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

2. Dosages de Magnésium urinaire

Les travaux concernant le dosage de la magnésurie chez les malades atteints de cancer sont moins nombreux [31, 53, 100]. La magnésurie est très variable chez l'homme normal et seuls les taux très bas permettent d'affirmer qu'il existe une hypomagnésurie. Chez les malades atteints de cancer, la magnésurie est normale ou abaissée. La baisse de la magnésurie se rencontre surtout à la fin d'évolution du cancer.

3. Dosages du Magnésium tissulaire

Le Magnésium des organes non envahis par le processus cancéreux a été trouvé abaissé dans le foie et la rate [76], ainsi que dans les os et les muscles [48].

4. Au total

L'hypomagnésémie plasmatique est fréquente, de même que l'hypomagnésurie et la baisse des taux de Magnésium dans les os, le foie, les muscles qui sont des organes de stockage du Magnésium. Cette constatation peut-être en rapport avec une captation du Magnésium par la tumeur où nous avons vu que la concentration pouvait être élevée.

Dosages du Magnésium intra-érythrocytaire

1. Les résultats

L'étude de *Wallach* et coll. [108] en 1962 porte sur 126 malades et 77 sujets normaux, chez lesquels il réalise un dosage de Magnésium globulaire par méthode de colorimétrique. Sur les 126 malades, 5 sont porteurs de tumeurs (3 myélomes, 2 cancers du sein). Les taux de Magnésium sont normaux dans 2 cas et élevés dans 3 autres.

Les dosages de Magnésium intra-érythrocytaires effectués par *Herring* et coll. [50] ont porté sur des syndromes hématologiques divers. Sur 16 lymphosarcomes, les taux de Magnésium intra-érythrocytaires sont élevés dans 2 cas où il n'y a pas eu de traitement anti-tumoral, alors que dans les 14 cas traités, le Magnésium intra-érythrocy-

taire est normal. Les dosages sont faits par méthode spectrochimique.

Valberg [105] en 1966, étudie 47 malades atteints d'hémopathies malignes et 9 malades avec des tumeurs solides. Les dosages se font par analyse spectrochimique. Les taux de Magnésium sont augmentés dans les leucémies myéloïdes chroniques, les lymphosarcomes, les maladies de Hodgkin et les tumeurs solides, mais sont normaux dans les leucémies aiguës. Les taux sont surtout élevés dans la leucémie myéloïde chronique. Pour *Valberg* l'augmentation du taux de Magnésium est sans rapport avec la taille du globule rouge, le taux d'hémoglobine, la durée ou la sévérité de l'affection.

Sulek et coll. [101] en 1971, réalisent des dosages de Magnésium érythrocytaire par procédé colorimétrique chez 100 malades atteints de cancers divers. Ils établissent le taux de Magnésium globulaire selon une interprétation indirecte à partir de la concentration en Magnésium du sang total et du sérum ainsi que de l'hématocrite. Ils obtiennent pour résultat une augmentation des taux dans les cancers digestifs où l'hématocrite est diminué, et une diminution dans les cancers du sein.

Nous avons nous même effectués en 1978 des détermination du taux de Magnésium par spectrophotométrie d'absorption atomique chez 43 malades atteints de différentes variétés histologiques de cancer et à des stades d'évolution variable [30]. Nous avons établi une courbe de Magnésium globulaire en fonction du temps lorsque les dosages étaient fréquents 1 à 2 fois par semaine et répétés sur plusieurs mois. Nous avons ainsi obtenu lorsqu'il n'existait pas de cirrhose ou d'hypercalcémie, une courbe d'évolution cyclique. La période qui sépare 2 sommets de la courbe est en fonction de la rapidité d'évolution de la tumeur. Cette période peut être de 15 jours à 3 semaines dans les cancers d'évolution rapide et le décès survient avant la fin du 4^e cycle. La période est étalée sur plusieurs semaines ou mois en cas d'évolution lente. Les taux de Magnésium sont normaux au début de la maladie lorsqu'elle reste circonscrite. Ils s'élèvent nettement lors de l'apparition des métastases. L'importance de l'élévation des taux de Magnésium globulaire a une valeur pronostique.

Une insuffisance rénale, cependant peut majorer les taux de Magnésium globulaire. Les thérapeutiques anti-tumorales, lorsqu'elles sont efficaces modifient l'aspect de la courbe avec un retour

à la normale en cas de rémission complète. La reprise d'une activité cyclique et une élévation des taux de Magnésium globulaire, traduisent la reprise du processus évolutif. Néanmoins, l'élévation des taux de Magnésium n'est pas synonyme de cancer. Ce phénomène se retrouve dans d'autres circonstances, en particulier dans les maladies de système.

Nous apporterons prochainement une étude statistique des taux de Magnésium globulaire chez les malades atteints de cancer, en particulier des variations de la courbe en fonction du temps, ce que le nombre limité de malades ayant des dosages 2 fois par semaine pendant plusieurs mois ne nous avait pas permis de préciser en 1978.

2. Interprétation des taux de Magnésium globulaire, Intérêt du Mg 28

a) Le taux de Magnésium diminue dans le globule rouge en fonction de son âge:

— Il est environ 4 fois plus élevé dans le réticulocyte que dans l'érythrocyte mûre.

— Il n'est plus qu'à 46 % du taux initial au 110^e jour.

L'hémolyse est fréquente au cours des cancers [33]. La destruction préférentielle des globules rouges âgés, en rejeunissant la population érythrocytaire, et en accroissant le pourcentage de globules rouges riches en Magnésium pourrait expliquer l'augmentation globale du taux de Magnésium intra-érythrocytaire.

b) Le globule rouge sert-il à transporter le Magnésium des organes de stockage vers la tumeur? La diffusion du Magnésium dans le globule rouge à partir du plasma est lente dans les conditions normales [44, 105, 108] et fonction de la concentration du Magnésium extra-cellulaire. C'est au cours de l'érythro-poïèse que le Magnésium peut pénétrer dans le globule rouge [109]. Chez les sujets cancéreux, il existe des troubles de la perméabilité des membranes des cellules malignes. Le transfert du Magnésium du plasma vers le globule rouge devient-il possible? Ce transfert serait en rapport avec des besoins importants des cellules malignes en Magnésium. Le Magnésium est en effet indispensable à de nombreuses réactions enzymatiques [39, 40, 42, 43], et à la synthèse des acides nucléiques et des protéines.

c) Une étude isotopique par le Magnésium 28 serait intéressante chez l'homme atteint de cancer. Elle permettrait d'étudier le devenir du Magnésium injecté et sa répartition dans les divers compartiments de l'organisme. En cas de captation préférentielle de l'isotope par la tumeur, une scin-

tigraphie à visée diagnostique pourrait être envisagée, mais le Magnésium 28 est un isotope de demi-vie courte et donc de maniement difficile [2, 85, 98].

Données thérapeutiques

1. Deux orientations thérapeutiques ont été proposées

a) **La première méthode** consiste à utiliser des sels de Magnésium chez les malades atteints de cancer.

L'instigateur de cette méthode fut *Delbet* qui préconisait en 1928 l'utilisation de sels halogénés de Mg (*Delbiase*) dans la prévention des cancers [36]. L'auteur se fonde sur l'observation de la guérison de cors et de verrues pour affirmer que les sels de Magnésium peuvent avoir une action préventive contre le cancer, par action régulatrice du Magnésium sur l'évolution des cellules épithéliales. L'auteur indique: «comme parmi les lésions que font disparaître les sels halogénés de Magnésium, il en est qui font partie du groupe des affections pré-cancéreuses, on peut affirmer qu'ils ont de ce fait une valeur préventive contre le cancer». Ses travaux sur la prise de tumeurs greffées sur des souris ne sont pas plus probants [37] mais il faut insister sur le mérite de l'auteur d'avoir attiré l'attention sur le rôle possible du Magnésium dans le cancer.

Buckman en 1937 suit les traces de *Delbet* et prescrit de la *Delbiase* dans les états pré-cancéreux de la peau et chez les malades opérés de tumeurs malignes [24]. Le pourcentage de diminution des récurrences et des métastases est difficile à apprécier.

Magnibeda en 1957 [68] *Shilotsev* et *Shilotseva* en 1963 [96, 97] estiment obtenir des régressions tumorales avec des sels de Magnésium.

Aleksandrowicz en 1970 utilise la *Delbiase* chez 29 leucémiques, mais ce sont les 12 malades avec une leucémie lymphoïde chronique qui répondent le plus rapidement et le plus objectivement [8]. Aucun des malades atteints de leucémie aigue n'est amélioré.

L'utilisation par *Jaffe* et coll. [57], *Huismans* [54], *Lee* et coll. [65] de Magnésium chez les malades atteints de cancer ne permet pas de démontrer d'effet antitumoral. En cas de syndrome de *Zollinger Ellison*, la thérapeutique magnésique peut favoriser la libération de gastrine par la tumeur [35].

Aucune preuve ne permet d'affirmer l'intérêt anti-tumoral des sels de magnésium, d'autant que

ce traitement est en général associé à d'autres thérapeutiques anti-tumorales. Par contre ces sels de magnésium, s'ils n'ont pas d'effet sur la tumeur elle-même, ont une action bénéfique sur l'ensemble de l'organisme, améliorant l'état nutritionnel et provisoirement l'état général, accroissent l'immunité, aident à faire régresser une hypercalcémie améliorent la tolérance d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie, aident à corriger une coagulopathie de consommation. Nous allons voir que l'effet bénéfique peut malheureusement se faire aux dépens de l'accroissement tumoral et n'être qu'apparent.

b) **la deuxième méthode** consiste au contraire à induire une carence magnésique [26, 79, 80].

C'est à la suite de l'observation, entre 1951 et 1964 de régressions de cancers génitaux ou urinaires, après urétérosyngmoïdostomie, que *Parsons* a pensé qu'un déséquilibre biochimique pouvait être à l'origine des régressions tumorales. Avant 1970, il tente d'obtenir une déplétion en Magnésium et en Potassium uniquement par des moyens diététiques. Après cette date, il y adjoint une hémodialyse (30 heures par semaine), afin de faire chuter la concentration en potassium entre 2 et 2,5 mmol/l et en Magnésium entre 0,1 et 0,2 mmol/l. Le régime appauvri en Magnésium n'apporte que 5 mg par jour de ce métal au lieu des 70 à 100 mg de la ration normale. Cette diète est poursuivie pendant 2 à 3 semaines et répétée après 3 semaines de régime normal.

Cette thérapeutique a permis d'obtenir des régressions de cancers du poumon, de la vessie et du sein chez des malades au stade de cancer dépassé. La nécrose tumorale est le phénomène essentiel. Elle est obtenue au prix de signes généraux en rapport avec la carence magnésique. Récemment, les auteurs ont complété ce protocole thérapeutique par une cobaltothérapie.

2. Ces deux méthodes ne sont contradictoires qu'en apparence

Dans les deux cas, des résultats positifs sont en effet possibles:

— La prescription de sels de magnésium permet d'obtenir un effet favorable sur l'état nutritionnel et général du malade atteint de cancer, mais risque de favoriser la croissance tumorale en apportant le Magnésium indispensable aux réactions enzymatiques et au métabolisme cellulaire non seulement aux cellules saines, mais aussi aux cellules malignes.

— La carence magnésique permet au contraire d'exercer un effet antitumoral en gênant la

croissance et la division des cellules tumorales, mais au prix d'un déficit magnésique de l'ensemble de l'organisme, avec les conséquences connues de ce déficit.

Le traitement idéal serait donc celui qui permettrait de diminuer les taux de Magnésium à l'intérieur des cellules malignes, tout en rétablissant un capital magnésique normal de l'ensemble de l'organisme. Ce traitement reposerait sur l'utilisation d'une substance dont les caractères physicochimiques lui permettrait de se substituer au Magnésium dans la cellule maligne, sans en avoir la fonction. Ce médicament, inhibiteur compétitif du Magnésium, pourrait être le Gallium. Ce sera l'objet d'une autre communication [34].

Conclusion

Les données expérimentales et écologiques suggèrent qu'une carence magnésique prolongée favorise la survenue des cancers. Par conséquent, un traitement substitutif dans les populations carencées et chez les sujets ayant un déficit magnésique secondaire en particulier du fait d'un éthyliisme chronique, devrait permettre de diminuer la fréquence des cancers.

Chez les malades atteints de cancer, le métabolisme du Magnésium est bouleversé. Il existe souvent une hypomagnésémie plasmatique, une hypomagnésurie et une baisse du Magnésium tissulaire des organes non envahis par le processus cancéreux.

Cette carence magnésique périphérique contraste avec l'augmentation du Magnésium intraréthrocytaire et surtout du Magnésium intratumoral. Pour ne pas favoriser la croissance tumorale, le déficit magnésique plasmatique ne doit pas être corrigé, s'il reste bien toléré.

Les taux de Magnésium plasmatique n'ont pas d'intérêt diagnostique ni pronostic, à l'inverse des taux de Magnésium globulaire dont la courbe en fonction du temps est utile dans la surveillance de l'efficacité des thérapeutiques antitumorales.

Les perspectives thérapeutiques font apparaître l'intérêt de la recherche d'un inhibiteur compétitif du Magnésium.

Bibliographie

- [1] Abate, S., Maffettone, F., Zarrili, L.: La magnesemia nei pazienti affetti da neoplasia di vario tipo. *Rassegna Inter. Di Clinie Terapia* **51** (1971) 112—115.
- [2] Aikawa, J. K., Gordon, G. S., Rhoades, E. L.: Magnesium Metabolism in Human Beings: Studies with Mg 28. *J. Appl. Physiol.* **15** (1960) 503—507.
- [3] Akimtsev, V.: Soil and Disease. *J. Pochvovedenie* **7** (1957) 91—98.
- [4] Albengres-Moineau, E.: Rapports entre métabolisme magnésique et oncologie: Donnée expérimentales et cliniques. Thèse Méd. Paris-Cochin **103** (1972).
- [5] Aleksandrowicz, J.: Studies of the effects of MG++ in the Pathogenesis, Therapy and Prevention of Disorders of the lymphoreticular System. *Folia. Clin. Int.* **19** (1969) 223—224.
- [6] —, Blicharsky, J., Dzygowska, A., Lisiewicz, J., Urbanczyk, J.: Magnez i jego rola w onkogenzie. *Pol. Tyg. Lek.* **24** (1969) 1381—1383.
- [7] —, Gaertner, L., Lechocka, A., Lisiewicz, J.: Wstepne badania nad zawartoscia magnezu i wapnia w surowicy krwi i w moczu chorych na bialaczki. *Pol. Tyg. Lek.* **24** (1969) 1691—1693.
- [8] —, Blicharski, J., Dzygowska, A., Gaertner, L., Lechocka, A., Lisiewicz, J.: Badania na wplywen soli magnezu (Delbiase) na przebieg choroby bialaczkowej. *Pol. Tyg. Lek.* **25** (1970) 163—165.
- [9] —, Komornicki, K., Oleksynow: Recherches sur les conditions écologiques de développement des maladies prolifératives en soulignant le rôle du magnésium. *Vittel 1971, Symposium sur le Magnésium, Ed.: Durlach, J.*
- [10] —: Perspectives of Thymotherapy in Haematology. *Own Concepts. Rev. Esp. Oncol.* **22** (1975) 335—342.
- [11] Allegra, J. C., Stryker, J. A., Abt, A., Mortel, R.: Serum Magnesium and Irradiation. *Radiology* **124** (1978) 217—220.
- [12] Anast, C., David, L., Winnacker, J., Glass, R., Baskin, W., Brubaker, L., Burns, T.: Serum Calcitonin — Lowering Effect of Magnesium in Patients with Medullary Carcinoma of the Thyroid. *J. Clin. Invest.* **56** (1975) 1615—1621.
- [13] Anghileri, L. J., Miller, E. S., Robinette, J., Prasad, K. N., Lagerborg, V. A.: Calcium Metabolism in Tumors: Its Relationship with Chromium Complex Accumulation: In calcium, Magnesium and Phosphorus in Human and Animal Tumor. *Oncology* **25** (1971) 193—209.
- [14] —: Calcium, Magnesium and Phosphorus in Experimental Tumors: Effect of the Age of the Tumor. *Z. Krebsforsch.* **81** (1974) 109—118.
- [15] —, Heidbreder, D.: Magnesium Concentration Changes in Blood and in Target Tissue During Carcinogenesis. *Eur. J. Cancer* **13** (1977) 291—292.
- [16] Armstrong, R. W.: Part. VII. Cancer and Infectious Diseases Related to Geochemical Environment. Is there a Particular Kind of Soil or Geologic Environment that Predisposes to cancer? *Ann. NY. Acad. Sci.* **199** (1972) 239—248.
- [17] Bazikian, K. L.: Spread of Malignant Tumor in the Armenian Soviet Socialist Republic. *Acta Unio Int. Cancrum* **20** (1964) 616—619.
- [18] —, Akimov, A. A.: Antiblastomogennoe de strie Magniia. *Vop. Onkol.* **14** (1968) 57—61.
- [19] —: The Significance of Magnesium salts in Oncology. (Epidemiological, Experimental and Clinical Observations.) 1^{er} symposium. Ed.: *Durlach, J. Vittel 1971, 593—606.*
- [20] Binet, A., Volfin P.: Effect of an anti-tumor Platinum Complex, Pt(II) Diamino-toluene on Mitochondrial Membrane Properties. *Bioch. Biophys. Acta* **161** (1977) 182—187.
- [21] Bizer, V. A., Proschin, V. V., Zaickik, V. E., Kalashnikov, V. M.: Macroelements of Malignant Tumors of the Bones prior to and after Gammatherapy. *Med Radiol. (Mosk)* **21** (1976) 86—88.
- [22] Bouckaert, A.: Les troubles du métabolisme des électrolytes dans le radiosyndrome intestinal. *J. Belg. Radiol.* **51** (1968) 89—102.
- [23] Bucher, W. C., Jones, S. E.: Serum Copper-zinc Ratio in Patients with Malignant Lymphoma (meeting Abstract). *Am. J. Clin. Pathol.* **68** (1977) 104-105.

- [24] *Buckhman, P.*: Magnesium and Cancer. Work of II Transcaucasian Congress of Surgeons. Tblissi 1937, II part., 539—545.
- [25] *Bull, J. M., Lees, D., Schuette, W., Whang Pen, J., Smith, R., Bynum, G., Atkinson, R., Gottdiener, J. S., Gralnick, H. R., Shawker, T. H., Devita, V. T.*: Adjuvant Body Hyperthermia: A phase — I trial of a Potential Adjuvant to Chemotherapy. *Ann. Intern. Med.* **90** (1979) 317—323.
- [26] *Burman, N. D., Parsons, F. M.*: Hyperalimentionation in the Treatment of Advanced Carcinoma with Induced Magnesium and Potassium Depletion. *S. A. Mediese Tydskrif* **50** (1976) 1695—1702.
- [27] *Canelas, H. M., De Jorge, F. B., Pereira, W. C., Sallum, J.*: Biochemistry of Cerebral Tumors: Sodium, Potassium, Calcium, Phosphorus, Magnesium, Copper and Sulphur contents of Astrocytoma, Medulloblastoma and Glioblastoma multiforme. *J. Of. Neurochemistry* **15** (1968) 1455—1461.
- [28] *Chistyakova, A.I.*: Blood and Plasma Trace Element Content in Children Suffering From Acute Leukemia. *Probl. Gematol. Perelivan Krovi* **22** (1977) 15—17.
- [29] *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. End. Cl. Mét. Nutr.* **19** (1978) 133—149.
- [30] —, —, *Geoffroy, H.*: Role of Magnesium in the Development of Cancer. 12th Annual Conference on Trace Substances in Environmental Health. Juin 1978 — Missouri-Columbia. Trace Substance in Environmental Health, Ed.: *D. D. Hemphill*, **12** (1978) 140—147.
- [31] —, —, —: Magnesium and Thrombosis, Interaction with Spasmodophilia, Cirrhosis and Cancer. 19th Annual Meeting of the American College of Nutrition, Minneapolis — Minnesota, Juin 1978.
- [32] —, —, —: Rôle of Magnesium in Venous Thrombogenesis in Cancer. Changes in Mg Levels in neoplastic diseases. "18th Annual Meeting of Cancer" Juin 1977 Houston Texas. Nutrition and Cancer — SP Medical and Scientific books — Ed. *J. E. Van Eys, M. S. Seelig, B. L. Nichols*, (1979) 219—231.
- [33] —, —, *Boy, J., Kochman, S.*: Cancer et tests inflammatoires. Interprétation des résultats en fonction de la crase sanguine. *Conc. Med.* **102** (1980) 4697—4699.
- [34] —, *Choisy, H., Millart, H., Plutot, M., Gourdiere, B., Simoneau, J.P., Charpentier, F., Pechery, C., Coudoux, P.*: Le rôle anti-tumoral du Gallium est-il dû à son effet inhibiteur compétitif vis à vis du Magnésium? „Magnesium-Bulletin“ Nutr. à paraître.
- [35] *Daniel, T. M., Jones, R. S.*: The Effect of Magnesium Sulfate Infusion on Acid Secretion and on Serum Gastrin Concentration in a Patient with Gastrinoma. *Am. J. Dig.* **21** (1976) 664—666.
- [36] *Delbet, P.*: Sels halogénés de Magnésium et Cancers. *Presse Med.* **93** (1928) 1473—1477.
- [37] —, *Palios*: Sels halogénés de Magnésium et cancérisation expérimentale *Bull. Acad. Nat. Méd.* **105** (1931) 508—509.
- [38] —, *Robinet, L.*: Terrains magnésiens et Cancer. *Bull. Acad. Nat. Méd.* **111** (1934) 415—429.
- [39] *Durlach, J., Halpern, G. D., Albengres-Moineau, E.*: Magnésium, Immunité, Allergie et Cancérologie. *Vie Méd.* **35** (1973) 4379—4387.
- [40] —, *Larvor, P., Augusti, Y., Albengres-Moineau, E.*: Magnésium et Cancer. *Revue expérimentale, écologique et clinique. Conc. Med.* **95** (1973) 6295—6300.
- [41] *Edwards, C. R., Besser, G. M.*: Mithramycin Treatment of Malignant Hypercalcemia. *Br. Med. J.* **3** (1968) 167—168.
- [42] *Furst, A.*: Chemistry of Chelation in Cancer. C. C. Thomas ed., Springfield/Illinois/USA 1963.
- [43] —, *Haro, R. T.*: A Survey of Metal Carcinogenesis. *Prog. Exp. Tumor. Res.* **12** (1969) 102—133.
- [44] *Ginsburg, S., Smith, J. C., Ginsburg, F. M., Reardon, J. Z., Aikawa, J. K.*: Magnesium Metabolism of Human and Rabbit Erythrocytes. *Blood* **20** (1962) 722—729.
- [45] *Granata, A., De Angelis, L., Piscaglia, M., Frago, G.*: Correlation Between Cancer Mortality and Metallic ion Content of City Drinking water. *Minerva Med.* **61** (1970) 1941—1950.
- [46] *Griffith, W., Davies, R. L.*: Cancer and Soils in Country Anglesey Revised Method of Comparison. *Br. J. Cancer* **8** (1954) 594—598.
- [47] *Gyorkey, F., Min, K. W., Huff, J. A., Gyorkey, P.*: Zinc and Magnesium in Human Prostate gland: normal, hyperplastic and neoplastic. *Cancer Res.* **27** (1967) 1348—1353.
- [48] *Heeley, D. M., Warner, G. T., Mayer, A. L. R.*: Magnesium in Malignant Disease. *Lancet* **1** (1974) 634.
- [49] *Herrera, A. A., Warner, G. T., Mayer, A. L. R.*: Magnésio y Neoplasia. *Rev. Cub. Med.* **15** (1976) 13—17.
- [50] *Herring, W. B., Leavelle, B. S., Paixao, L. M., Yoe, J. H.*: Trace Metals in Human Plasma and Red Blood Cells. A Study of Magnesium, Chromium, Nickel, Copper and Zinc. II. Observations of Patients with Some Hematologic Diseases. *Am. J. Clin. Nutrition* **8** (1960) 855—863.
- [51] *Herscovici, H.*: Cancer et terrain Magnésien. *Amif.* **19** (1970) 171—177.
- [52] *von Hoff, D. D., Schilsky, R., Reichert, C. M., Reddick, R. L., Rozenzweig, M., Young, R. C., Muggia, F. M.*: Toxic Effects of Cis Dichlorodiammineplatinum in Man. *Cancer Treat. Rep.* **63** (1979) 1527—1531.
- [53] *Horcicko, J., Borovansky, J., Kubikova, M., Duchon, J., Duchkova, H.*: Urinary Excretion of Zn. and Mg. in Malignant Melanoma. *Clin. Chim. Acta.* **4** (1980) 377—380.
- [54] *Huisman, B. D.*: Magnesiumtherapie bei Karzinom. *Med. Welt* **25** (1974) 78.
- [55] *Ischikawa, K., Driskell, W. J., Engelhardt, J. K., Katase, D. K.*: Magnesium in Lung Cancer Of Oat cell type. *Lancet* **8147** (1979) 852—853.
- [56] *Jaeschock, R., Paloma, P., Irlich, G.*: Déterminations du Magnésium dans le cancer du poumon. Extraits des communications présentées au 3^e symposium sur le Magnésium de HOHENHEIM — Université de HOHENHEIM 28.—29. Septembre 1979.
- [57] *Jaffe N., Paed, D., Kim, B. S., Wawter, G. F.*: Hypocalcemia: A complication of Childhood Leukemia. *Cancer* **29** (1972) 392—398.
- [58] *Janes, J. M., Mc Gall, J. T., Elveback, L. R.*: Trace Metals in Human Osteogenic Sarcoma. *Mayo Clin. Proc.* **47** (1972) 476—478.
- [59] *De Jorge, F. B., Sampaio Goes, J., Guedes, J. L., De Ulhoa, Cintra, A. B.*: Biochemical Studies on Copper oxidase, Magnesium, Sulfur, Calcium and Phosphorus in Cancer of the Breast. *Clin. Chim. Acta.* **12** (1965) 403—406.
- [60] —, *Paiva, L., Mion, D., Da Nova, R.*: Biochemical Studies on Copper, Copper Oxidase, Magnesium, Sulfur, Calcium and Phosphorus in Cancer of the Larynx. *Acto Oto Laryng.* **61** (1966) 454—458.
- [61] *Keating, M. J., Sethi, M. R., Bodey, G. P., Samaan, M. A.*: Hypocalcemia with Hypoparathyroidism and Renal Tubular Dysfunction Associated with Aminoglycoside Therapy. *Cancer* **39** (1977) 1410—1414.
- [62] *Khonelidze, G., Feldman, E., Khokhlova, P., Zavtur, L.*: Medicogeographic peculiarities of Spreading Malignant Tumors in Moldovan SSR. Materials of the II all. Union Conference on Epidemiology of Malignant Tumors. *Alma-Acta* **76** (1969).
- [63] *Kiss, A. S.*: Inhibition de la carcinogénèse chimique sous l'effet du traitement par le Magnésium et mécanisme probable de son action. Extrait des communications présentées au 3^e symposium sur le Magnésium — HOHEN-

- HEIM — 28.—29. Sept. 1979.
- [64] Koch, H. J., Smith, E. R., Mc Neely, J.: Analysis of Trace Elements in Human Tissues II. The Lymphomatous diseases. *Cancer* **10** (1957) 151—160.
- [65] Lee, Y. T., Hutcheson, J. K.: Mediastinal Parathyroid Carcinoma Detected on Routine chest Films. *Chest*. **65** (1974) 354—355.
- [66] Lincoln, T. A.: Importance of Initial Management of Persons Internally Contaminated with Radionuclides. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* **37** (1976) 16—21.
- [67] Madajewicz, S., Szymendera, J., Zulawski, M.: Hypomagnesemia in Malignant Neoplasm. *Polish. Med. J.* **10** (1971) 599—604.
- [68] Magnibeda, N.: Experience in curing Malignant Tumors of Late Stage by Mg So 4. *Voprosi. Oncologii* **7** (1957) 562—567.
- [69] Maricic, Z., Rogujic, A., Biskup, J., Krusic, J., Jusic, D.: Effect of Human Leucocyte Interferon on Copper, Zinc and Magnesium Concentrations in Cervical Cancer Tissue. *Proc. Symposium on Preparation, Standardization and Clinical use of Interferon 1977, Yugoslav Academy of Sciences and Arts: Zagreb.*
- [70] Mastynska, M., Konczewka, H., Witrowski, J.: Magnez u chorych z rakiem jelita grubego. *Pol. Przegł. Chir.* **50** (1978) 1039—1041.
- [71] Mease, A. D.: Carcinogenic Potential of Magnesium Deficiency. *Lancet* **2** (1974) 590.
- [72] Mills, F. S., Scheldon, D. M., Parsons, F.: Magnesium Deficiency Produced by Peritoneal Dialysis as an Adjunct to Cancer Therapy. *Med. J. Austria.* (1979) 11 Août, 145.
- [73] Mordes, J. P., Wacker, W. E. C.: Excess Magnesium. *Pharmacol Review* **29** (1978) 273—300.
- [74] Mulay, I. L., Roy, r., Knox, B. E., Suhr, N. H., Delaney, W. E.: Trace Metal Analysis of Cancerous Human Tissues. *J. Natl. Cancer. Inst.* **47** (1971) 1—11.
- [75] Nichiny, F. M., Tansy, M. F., Kendall, F. M.: Serum Magnesium Fall in Radiation — Induced Gastrointestinal Symptomatology. *Radiology* **108** (1973) 413—415.
- [76] von Nida, S., Baldauf, H.: Magnesiumgehalt der Milz bei gutartigen und bösartigen Erkrankungen. *Ärztl. Forsch.* **8** (1954) 368—371.
- [77] Nobe, T.: Studies on the Trace Metals in the Urinary Bladder Tumor. *Acta. Urol. Jap.* **21** (1975) 345—365.
- [78] von Pankow, B., Pankow, D., Fischer, U., Richter, M.: Serumkonzentrationen von Magnesium, Kalzium und Natrium bei Patienten mit malignem Melanom. *Dermatol. Monatsschr.* **164** (1978) 813—814.
- [79] Parsons, F. M., Anderson, C. K., Clark, P. B., Edwards, G. F., Ahmad, S., Hetherington, C., Young, G. A.: Regression of Malignant Tumors in Magnesium and Potassium depletion induced by Diet and Haemodialysis. *Lancet* **1** (1974) 243—244.
- [80] —: Hypokalaemia and Hypomagnesemia as a mode of cancer Therapy. *Br. J. Radiol.* **51** (1978) 149.
- [81] Pavlovic, P., Lovasic, E.: The Clinical Significance of Trace Elements in Blood Serum of Some Forms of Cancer (Meeting Abstract). *Third International Meeting Symposium on Detection and Prevention of Cancer 1976*, 281.
- [82] Podlesna, Z.: Zawartoc magnezu w surowicy krwi u osob chorych na raka pluc, zapalenie pluc i gruzlice pluc. *Pol. Tyg. Lek.* **27** (1972) 1439—1411.
- [83] Rasmusson, B.: Magnesium and Phosphate in the Serum of Patients with Medullary Carcinoma of the Thyroid. *Clin. Chim. Acta.* **89** (1978) 279—283.
- [84] Ray, A. K., Rao, D. B.: Hypercalcemia and Malignant Disease in the Elderly: Magnesium Sulphate Therapy. *J. Amer. Geriatr. Soc.* **22** (1974) 413—415.
- [85] Raynaud, C., Kellersohn, C.: Mesure des compartiments rapidement échangeables des taux d'échange et de transfert à l'aide du Mg 28 chez l'adulte normal et pathologique Nuclear Medizin **5** (1966) 211—229.
- [86] Robinet, L.: Terrain Magnésien et cancer dans le Haut-Rhin, le Bas-Rhin et la Moselle. *Bull. Acad. Natl. Med.* **103** (1930) 440—447.
- [87] Rousselet, F., Durlach, J.: Méthodes analytiques et explorations pratiques du métabolisme du Magnésium en clinique humaine. Ed.: *Durlach, J. Symposium Vittel 1971*, 65—90.
- [88] Rudobielska, M., Kurpios, J., Kaczmarek, M., Krasowka, I.: Fréquence des leucémies chez les enfants du département de Biatystok et taux de Magnésium assimilables dans le sel et son acidité. *Pediatr. Polkka* **47** (1972) 695—701.
- [89] Santoliquido, P. M., Southwic, H. W.: Trace Metals levels in cancer of the Breast. *Surg. Gynecol. Obstr.* **142** (1976) 65—70.
- [90] Schilsky, R. L., Anderson, T.: Hypomagnesemia and Renal Magnesium Wasting in Patient Receiving Cis Platin. *Ann. Int. Med.* **90** (1979) 929—932.
- [91] Schrumf-Pieron, P.: Die Seltenheit des Krebses in Ägypten und ihre wahrscheinlichen Gründe. *Z. Krebsforsch.* **36** (1932) 145—163.
- [92] Schwartz, A. E., Leddicotte, G. W., Fink, R. W., Friedman, E. W.: Trace Elements in Normal and Malignant Human Breast Tissue. *Surgery* **76** (1974) 325—329.
- [93] Scott, R. D. M., Falconner, C. W. A., Fitzpatrick, K., Proter, G. M. L.: Magnesium Depletion and Hypocalcemia after Removal of a Parathyroid Carcinoma. *Scott. Med. J.* **21** (1976) 37—42.
- [94] Seelig, M. S.: Magnesium (and Trace Substance) Deficiencies in the Pathogenesis of Cancer. *Biol. Trace Elem. Res.* **1** (1979) 273—297.
- [95] Selzer, M. H., Rosato, F. E., Fletcher, M. J.: Serum and Tissue Magnesium Levels in Human Breast Carcinoma. *J. Surg. Res.* **10** (1970) 159—162.
- [96] Shilotsev, S., Shilotseva, A., Shkolnikova, S., Krichevsky, A.: The Prophylactic and Curable Action of Magnesium Salts, Calcium and Bromides in Malignant Tumors. *Materiels of Kwibischev mod. Institute. Kwibischev* (1963) 11—31.
- [97] Shilotseva, A.: The Influence of Magnesium Salts, Calcium and Bromides on the Course of Papillomas. *Materiels of Kwibishev Med. Institute* **24** (1963) 118—119.
- [98] Silver, L., Robertson, J. S., Dahl, L. K.: Magnesium turn over in the Human Studies with Mg 28. *J. Clin. Invest.* **39** (1960) 420.
- [99] Smith, I. L., Kaufman, N. K., Yerger, E., Kinney, T. D., Hovorka, F.: A spectrographic Method for the Mineral Analysis of Normal Human Tissues and Neoplasms. *Lab. Invest.* **2** (1953) 284—291.
- [100] Striebel, A., Baur, H.: Calcium-Magnesium-Ausscheidung im Urin von Gesunden und Krebskranken. *Schweiz Med. Wochenschr.* **38** (1954) 1082—1085.
- [101] Sulek, K., Czerniakowska, K., Jaroszewski, T.: Badania nad Zanartoscia Magnezu we Kriw w Chorobach nowotworowych *Pol. Tyg. Lek.* **26** (1971) 1229—1231.
- [102] Swenson, S. A., Waggener, R. E.: Cancer of the Gastrointestinal tract: The Importance of Magnesium in Nutrition (Meeting Abstract). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2** (1977) 93—94.
- [103] Tromp, S. W.: Possible Effects of Geophysical and Geochemical Factor on Development and Geographic Distribution of Cancer. *Schweiz Z. Allg. Path. Bacteriol.* **18** (1955) 929—989.
- [104] Diehl, J. C.: A Statistical Study of the Possible Relationship Cancer of the Stomach and Soil. *Br. J. Cancer* **9** (1955) 349—357.
- [105] Valberg, L. S., Holt, J. M., Card, R. T.: Erythrocyte Magnesium, Copper and Zinc in Malignant Disease Affecting the Hematopoietic system. *Cancer* **19** (1966) 1833—1841.

- [106] *Voisin, A.*: Soil, Grass and Cancer. Philosophical Library, New York, Inc. 1959.
- [107] —: Why two hundred years of Scientific Research on Cancer have been a Disillusionment. *Rev. Path. Gen. Comp.* **63** (1963) 631—672.
- [108] *Wallach, S., Cahill, L. N., Rogan, F. H., Jones, H. L.*: Plasma and Erythrocyte Magnesium in Health and Disease. *J. Lab. Clin. Med.* **59** (1962) 195—210.
- [109] *Watson, W. S., Hilditch, T. E., Horton, P. W., Davies, D. L., Lindsay, R.*: Magnesium Metabolism on Blood and the whole Body in Man Using ²⁸Mg. *Metabolism* **28** (1979) 90—95.
- [110] *Lyon, D. B., Hilditch, T. E.*: Red Cell Magnesium as a Function of Cells Age. *Metabolism* **29** (1980) 397—399.
- [111] *Winkler, C. F., Mahr, M. M., Debandi, H.*: Cisplatin and Renal Magnesium Wasting. *Ann. Int. Med.* **91** (1979) 502—503.
- [112] *Zemla, B.*: Zawartosc magnezu w wodzie do picia i potrzeb gospodarskich a zachorowalnosc na raka zoladka wsrod ludnosci autochtonicznej i imigracyjnej w obrebie wybranego miasta gornoslakiego. *Pol. Tyg. Lek.* **34** (1979) 1825—1827.

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