

ARTÍCULO ESPECIAL

Hace 40 años en MEDICINA CLÍNICA. La introducción del melfalán en España

Carles Besses

Servei d'Hematología Clínica. Grup de Recerca Hematològica. Hospital del Mar. IMAS. IMIM. Barcelona.

Hace unas pocas semanas, durante la visita clínica habitual a los enfermos hematológicos ingresados, entre los cuales se contaban cuatro afectados de mieloma, el Dr. Jordi Sans-Sabrafen me comentó que este año se cumplían 40 años de la introducción del melfalán en España. Me explicó entonces la curiosa historia de los pormenores que le condujeron al estudio de este fármaco y me informó de que, además de guardar la correspondencia que en relación con este hecho había sostenido con los Profs. Jean Bernard y Alex Haddow, conservaba la publicación de MEDICINA CLÍNICA de mayo de 1961 que documentaba este proceso de introducción (fig. 1)¹. Se me ocurrió enseguida que la circunstancia merecía recordarse a modo de conmemoración o aniversario, máxime teniendo en cuenta que la indicación de melfalán en el tratamiento del mieloma continúa aún plenamente vigente. Al proceder a revisar los comienzos de esta terapéutica me sorprendió comprobar además que el trabajo de Sans-Sabrafen constituyó la tercera referencia internacional documentada del uso eficaz del melfalán en el tratamiento del mieloma. No dudé, pues, en proponer a MEDICINA CLÍNICA la constatación de tan interesante efeméride.

La historia comienza durante la estancia de Sans-Sabrafen en el servicio del Prof. Jean Bernard del Hospital Saint-Louis de París cuando, en mayo de 1960, se presenta un paciente con mieloma que al ser tratado con melfalán experimentó una notable mejoría clínica. En septiembre del mismo año, y reincorporado ya a la Clínica Médica Universitaria A del Prof. Agustí Pedro-Pons y a la Escuela de Hematología del Prof. Farreras-Valentí en el Hospital Clínic de Barcelona, con motivo de atender un enfermo afectado de mieloma múltiple, Sans-Sabrafen escribe al Profesor Bernard para preguntarle sobre su experiencia con melfalán. El Prof. Bernard le comenta entonces haber recibido el melfalán de un colega inglés, pero en tan escasa cantidad que no le permitía el tratamiento de nuevos casos (fig. 2). Un mes más tarde, Sans-Sabrafen se dirige al Prof. Alex Haddow, director del Chester Beatty Research Institute de Londres, donde se había sintetizado el fármaco, a fin de solicitar información y disponibilidad de melfalán. El Prof. Haddow le envía 300 tabletas de 2 mg y, además de indicarle la posología establecida de 10 mg diarios según el curso clínico y la respuesta hematológica, muestra su interés por conocer la evolución del paciente (fig. 3). Obra en mi poder la correspondencia ulterior entre Haddow y Sans-Sabrafen que se mantuvo a raíz del tratamiento de otros casos sucesivos. Por cierto, el Prof. Haddow estuvo en Barcelona los días 21 y 22 de abril de 1961, coincidiendo con Sans-Sabrafen en la Clínica Médica A.

El enfermo en cuestión, José Riesner, un pintor de 54 años, con antecedentes de enolismo, consultó en abril de 1960 por dolores óseos y tumoraciones indoloras y de consisten-

cia blanda en la región frontoparietal izquierda y en el mango esternal. El propio enfermo, en agosto y un mes y medio antes de su ingreso, al efectuar una fuerte presión sobre la tumoración craneal logró hundirla, con lo que apareció una notable depresión local y se instauró a los pocos días una diplopía, de la que se recuperó espontáneamente pocos días después. Ingresado en septiembre en la Clínica Médica Universitaria del Prof. Pedro-Pons, en la exploración física se descubrió la aludida depresión craneal, junto con una tumoración en el mango esternal y una parálisis del recto externo del ojo derecho. Los exámenes complementarios revelaron: hematíes, $3,6 \times 10^{12}/l$; leucocitos, $6,6 \times 10^9/l$ con fórmula leucocitaria normal; plaquetas, $200 \times 10^9/l$; VSG 118 mm/h. Las proteínas totales eran de 99,5 g/l con albúmina de 15,4 g/l y gammaglobulinas de aspecto homogéneo de 75,1 g/l (Dr. Gras Riera, Barcelona). Las crioglobulinas y la «albúmina» de Bence-Jones fueron negativas. La punición esternal objetivó una invasión masiva por células plasmáticas atípicas y el examen radiológico (Dr. Blajot, Barcelona) evidenció osteólisis múltiples en el cráneo (2 cm la de mayor tamaño), las ramas del maxilar inferior, las clavículas, las escápulas, las costillas y las ramas isquiopubianas. Tratado inicialmente con uretano (durante un mes, dosis total de 40 g), prednisona y estrógenos, el paciente mejoró clínica y biológicamente, pero en diciembre de 1960 continuaba con unas proteínas totales de 89,2 g/l y un componente monoclonal de 44,2 g/l. La mejoría se mantuvo durante dos meses, y en enero de 1961 ingresó por nuevos dolores osteoarticulares, astenia e incremento de las proteínas totales y de la fracción monoclonal (proteínas totales de 94,9 g/l y componente M de 53,8 g/l). Al disponer del melfalán remitido por el Prof. Haddow, el día 16 de este mismo mes de enero se inició tratamiento a razón de 10 mg diarios. A los 15 días la mejoría subjetiva fue evidente, y a los 25 días se interrumpió la medicación, pues la cifra de neutrófilos segmentados era de $1,5 \times 10^9/l$. Después de la recuperación granulocitaria a los 16 días, se reinició el tratamiento con melfalán a dosis de 6 mg/día. El paciente recibió una dosis total de melfalán de 252 mg hasta su alta hospitalaria. En el momento de abandonar el hospital, el día 11 de marzo de 1961, y a los 55 días de haberse iniciado el tratamiento, el paciente no refería dolor y los análisis objetivaban: hematíes, $4,0 \times 10^{12}/l$; leucocitos, $8,1 \times 10^9/l$; plaquetas, $190 \times 10^9/l$; proteínas totales, 54,7 g/l; albúmina, 31 g/l, y gammaglobulinas, 12,8 g/l; el mielograma evidenciaba tan solo un 5% de células plasmáticas atípicas. Con posterioridad se administró durante 14 meses una dosis diaria de 2-3 mg, observándose además la reducción de la osteólisis craneal junto con la normalización del proteinograma (fig. 4) y del mielograma ya registrada anteriormente.

El melfalán es un agente alquilante que, administrado de forma intermitente con prednisona, constituye la base del tratamiento quimioterápico del mieloma múltiple. Su estructura química (*p*-Di[2-cloroetil]amino-L-fenilalanina) es la forma racémica de una mostaza nitrogenada con fenilalanina y se denominó inicialmente «sarcolysin» por conseguir remisiones completas de sarcomas inducidos en ratas de labo-

Correspondencia: Dr. C. Besses.

Servei d'Hematología Clínica. Hospital del Mar.
Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona.
Correo electrónico: cbesses@imas.imim.es

Recibido el 17-4-2001; aceptado para su publicación el 26-4-2001.

Med Clin (Barc) 2001; 117: 24-26

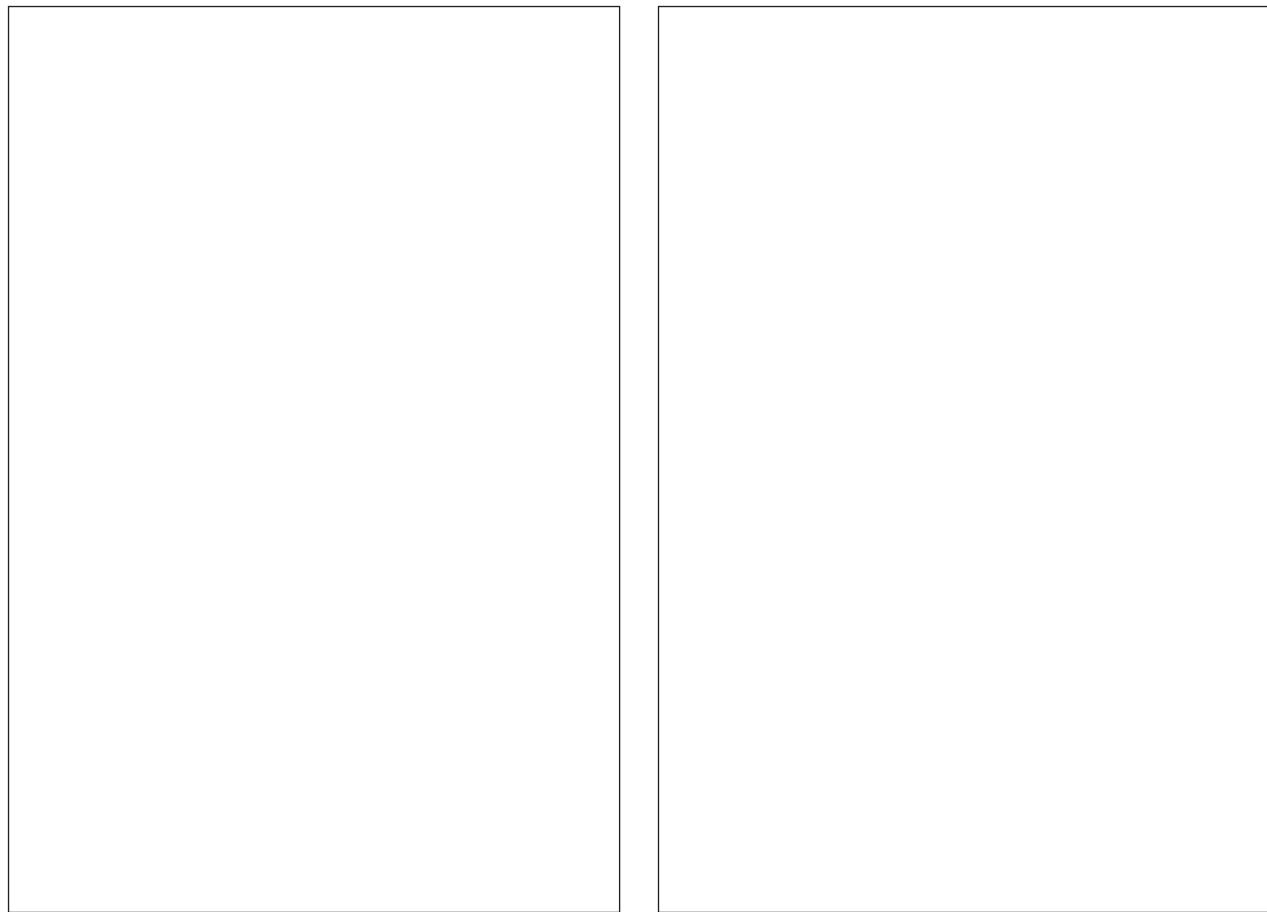


Fig. 1. A: portada de *MEDICINA CLÍNICA* correspondiente a mayo de 1961. B: primera página del artículo.

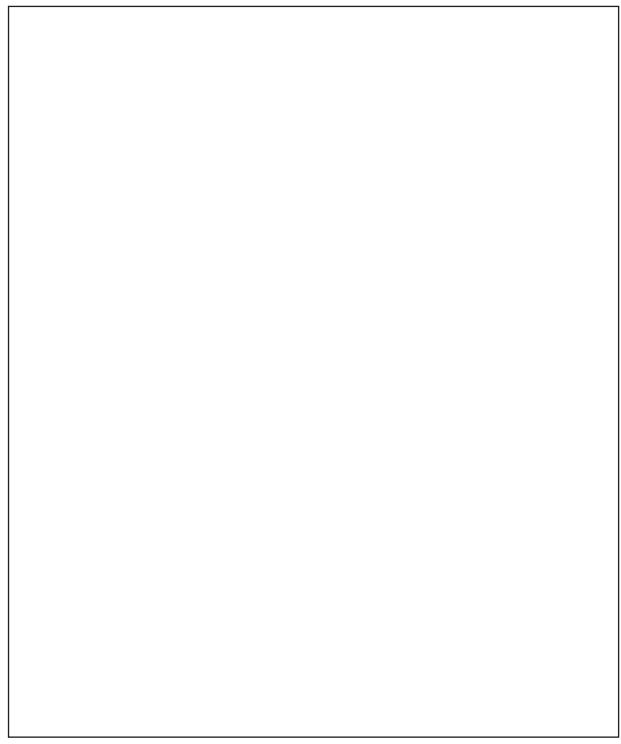


Fig. 2. Carta del Prof. Jean Bernard.

ratorio. Sintetizado en 1953 de forma simultánea por Bergel y Stock² en Inglaterra y el grupo de Larionov³ en Rusia, la experimentación en clínica humana se inició hacia la primera mitad de la década de los cincuenta.

Los primeros investigadores que comunicaron su experiencia con melfalán en el tratamiento del mieloma fueron los rusos Blokhin y Larionov, del Instituto de Patología Experimental y Tratamiento del Cáncer de Moscú. Dichos autores, en 1958 y en la revista norteamericana *Annals New York Academy of Sciences*³, señalaban, sobre un total de 88 pacientes con diversas neoplasias, la quimiosensibilidad que presentaron tres de 6 pacientes con mieloma, apuntando la posibilidad de conseguir un control prolongado de la enfermedad con un tratamiento continuado. Posteriormente los mismos autores advertían de que, aunque el mieloma tenía una sensibilidad quimioterápica inferior a la de otros tipos de cáncer como el seminoma, podían lograrse buenos resultados administrando varios ciclos del fármaco a intervalos de 1 a 1,5 meses para poder así recuperar la hematopoyesis⁴.

Las publicaciones de autores europeos sobre la experiencia clínica con melfalán en casos individuales que aparecieron con posterioridad a las de Blokhin y Larionov fueron la italiana de Castellano y Cattaneo⁵ y la de Sans-Sabrafen et al¹. Los resultados del Hospital Saint-Louis⁶ sobre 21 pacientes con mieloma y macroglobulinemia aparecieron posteriormente, en 1962. En España, poco después, Sans-Sabrafen comunicó un nuevo caso en la tercera reunión de la Sociedad Española de Hematología, celebrada en Valencia en diciembre de 1961, y proporcionó melfalán para el tratamien-

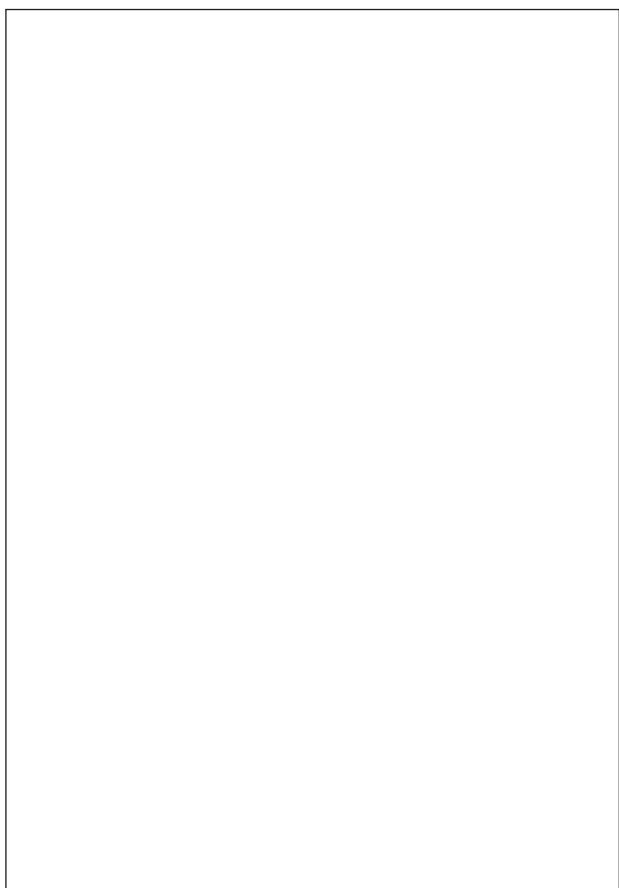


Fig. 3. Carta del Prof. Alex Haddow.

to de otros pacientes, como consta en su segunda publicación⁷ aparecida en la *Revista Española de Reumatismo* en 1962, en la que refiere el tratamiento de este segundo caso y comunica que tiene otros cuatro en curso de tratamiento. La circunstancia que condicionó que Sans-Sabrafen se adelantara a muchos otros autores fue la rapidez con que el espectacular resultado se publicó en MEDICINA CLÍNICA, en la que Sans-Sabrafen figuraba como redactor.

En Estados Unidos, si bien el melfalán (L-PAM, Alkeran) fue aprobado por la Food and Drug Administration en 1959 y las primeras publicaciones^{8,9} sobre su actividad antineoplásica datan de 1960, no fue hasta 1962-1963 cuando se comunicaron las primeras series norteamericanas de enfermos con mieloma tratados con melfalán^{10,11}. Debe recordarse al lector que la combinación melfalán-prednisona, que determinó un hito histórico en la quimioterapia del mieloma no superado en la actualidad¹², fue publicada por Alexanian et al¹³ en 1969 en la *JAMA*, o sea, bastantes años más tarde. Este recuerdo histórico nos permite recuperar iniciativas individuales que, como la de Sans-Sabrafen, se avanzaron en su tiempo, con el valor añadido, ya aludido y que merece remarcarse en la historia de la hematología española, de que la publicación de MEDICINA CLÍNICA de mayo de 1961 fue la tercera de la bibliografía internacional que resaltó la eficacia específica del melfalán en el tratamiento del mieloma múltiple.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sans-Sabrafen J, Barceló P, Bosch Figueroa F. Eficaz ensayo de un nuevo citostático (Melphalan) en un caso de mieloma múltiple. *Med Clin (Barc)* 1961; 36: 350-354.
2. Bergel F, Stock JA. Cytotoxic alpha amino acids and peptides. 31st Ann Rep Brit Emp Cancer Campaign, 1953; 6-7.
3. Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N, Chebotareva L, Merkulova N. Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases. *Ann NY Acad Sci* 1958; 68: 1128-1132.
4. Larionov LF. Some results of the study and clinical application of chloroethylamines and their derivatives. *Acta Un Int Cancr* 1959; 15: 171-176.
5. Castellano M, Cattaneo C. Remissioni ripetute in un caso di beta-plasmocitoma. *Minerva Med* 1959; 50: 2365-2369.
6. Bernard J, Seligmann M, Danon F. Essai de traitement de 21 malades atteints de myélome ou de macroglobulinémie par le p-di-2-chloro-éthyl-amino-L-phénylalanine (Melphalan). *Nouv Rev Fr Hematol* 1962; 2: 611-616.
7. Sans-Sabrafen J, Barceló P, Puigdollers JM. Tratamiento del mieloma múltiple con p-Di (2-cloroétil) amino-L-fenilalanina («Melphalan»). *Rev Esp Reum* 1962; 9: 427-436.
8. Miller BJ, Kistenmacher JC. Effects of p-di-(2-chloroethyl)-aminophenylalanine on malignant tumors. *JAMA* 1960; 173: 14-21.
9. White FR. New agent data summaries. Sarcolysin and related compounds. *Cancer Chemother Rep* 1960; 6: 61-93.
10. Bergsagel DE, Sprague CC, Austin C, Griffith KM. Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma. IV. L-Phenylalanine mustard (NSC-8806). *Cancer Chemother Rep* 1962; 21: 87-99.
11. Osserman EF. Therapy of plasma cell myeloma with melphalan (L-phenylalanine mustard). *Proc Amer Ass Cancer Res* 1963; 2: 50.
12. The Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3832-3842.
13. Alexanian R, Haut A, Khan AV, Lane M, Mc Kelvey EM, Migliore PJ et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208: 1680-1685.

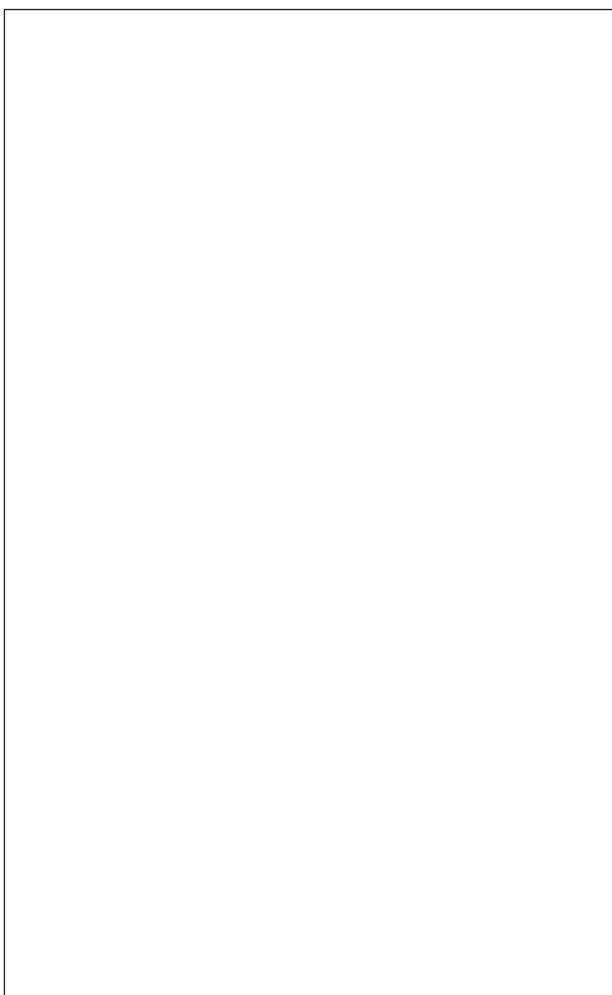


Fig. 4. Iconografía del caso clínico, publicada en la Revista Española de Reumatismo. Imagen superior: reducción de la lesión osteolítica craneal. Imagen inferior: normalización del proteinograma a los 8 meses de tratamiento con melfalán.