

Mieloma múltiple en Chile. Uso de drogas novedales en dos centros nacionales

FRANCISCO SAMANIEGO^{1,5}, LEONARDO BULL^{2,5},
NÉSTOR GONZÁLEZ^{1,5}, DANIEL ARAOS^{1,5}, HERNÁN ROJAS^{4,6},
JAVIERA DONOSO^{4,6}, ARNALDO MARÍN^{3,5}, MARÍA SABRINA MUÑIZ^{6,a},
ARIEL CASTRO^{5,b}, GUILLERMO CONTE^{1,5}

The impact of novel drugs on the survival of patients with multiple myeloma in two chilean centers

Background: The incorporation of novel drugs, such as proteasome inhibitors and immunomodulators, improved considerably the survival of patients with multiple myeloma. **Aim:** To evaluate the effect on survival of proteasome inhibitors and immunomodulators in patients with multiple myeloma in two national hospitals. **Material and Methods:** Review of clinical records from two hospitals of Santiago. Epidemiological, clinical, laboratory and therapeutic data was obtained from 144 patients with multiple myeloma diagnosed between 2002 and 2016. **Results:** Information was retrieved from 78 patients at one center and from 66 at the other center. The mean age at diagnosis was 58 and 62 years, the proportion of males was 53% and 52%, and presentation at stage III was 34% and 46%, respectively. The use of novel drugs, mainly bortezomib, was 90% in one of the centers and 3% in the other one. The use of autologous stem-cell transplantation was 47% and 3% respectively. The median overall survival of patients from the centers with and without access to novel drugs was 117 and 71 months respectively ($p < 0.05$). The five-year overall survival was 93 and 43% respectively ($p < 0.05$). **Conclusions:** The use of novel drugs, especially bortezomib, and autologous stem-cell transplantation significantly improved the survival of multiple myeloma patients treated in national hospitals. It is necessary to include them as a first line treatment.

(Rev Med Chile 2022; 150: 331-338)

Key words: Immunologic Factors; Multiple Myeloma; Proteasome Inhibitors; Survival.

El mieloma múltiple es una neoplasia caracterizada por una proliferación clonal de células plasmáticas en médula ósea o en sitios extramedulares que secreta una proteína monoclonal medible en sangre u orina. Puede ser asintomático, solo detectable bioquímicamente o producir manifestaciones clínicas como hipercalcemia, lesiones óseas líticas, anemia y falla renal^{1,2}.

Es una patología frecuente, representando

10% de las neoplasias hematológicas y con una incidencia estimada de 4 por 100.000 habitantes en Estados Unidos de América³. En Chile, según datos del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, en el año 2018, el mieloma múltiple representó 1,5% del total de cánceres diagnosticados y 2,2% del total de muertes por cáncer. Datos ministeriales y estudios nacionales reportan una incidencia de 2 a 3 casos por 100.000 habitantes, una

¹Servicio de Hematología.

²Servicio de Anatomía Patológica.

³Departamento Básico Clínico de Oncología. Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁴Servicio de Hemato-oncología.

⁵Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁶Hospital Sótero del Río. Santiago, Chile.

^aQuímico-farmacéutico y estadístico. Oficina de apoyo a la investigación clínica.

^bEnfermera coordinadora de estudios clínicos.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Trabajo no recibió financiamiento.

Recibido el 27 de mayo de 2021, aceptado el 15 de octubre de 2021.

Correspondencia a:
Francisco Samaniego
Dr. Carlos Lorca Tobar 999,
Independencia, Santiago de Chile
fco_samaniego@hotmail.com

Guillermo Conte
Dr. Carlos Lorca Tobar 999,
Independencia, Santiago, Chile.
gfconte@gmail.com

edad media al diagnóstico de 65 años y un discreto predominio por el sexo femenino en pacientes con mieloma múltiple en Chile^{4,5}. En la actualidad se sabe que el mieloma múltiple es una neoplasia genéticamente heterogénea y que la genética es uno de los principales factores determinantes de la conducta biológica y pronóstico^{3,6,7}. Otros factores de mal pronóstico son la elevación de la LDH, la hipercalcemia, la insuficiencia renal y la etapa clínica al diagnóstico^{8,9}. En las últimas dos décadas el pronóstico de pacientes con mieloma ha mejorado considerablemente gracias a la introducción de nuevas drogas, especialmente inhibidores del proteosoma e inmunomoduladores, y al paradigma actual de tratamiento: la combinación de tres drogas en una secuencia de inducción, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y mantención¹⁰⁻¹². Múltiples estudios randomizados han demostrado que esta estrategia y el uso de bortezomib, talidomida y lenalidomida mejoran las tasas de respuesta, la sobrevida global (SG) y libre de progresión¹¹. De esta forma la SG media aumentó de 3 años, con el uso de melfalan-prednisona, a más de 6 años con las terapias actuales^{4,13,14}, alcanzando incluso pacientes de alto riesgo genético sobrevidas similares a los de riesgo estándar al ser tratados con esquemas basados en bortezomib y TAPH precoz¹⁵.

La talidomida, un agente inmunomodulador, fue la primera droga novel en demostrar beneficio clínico en mieloma recidivado y posteriormente en primera línea^{16,17}. En Chile se ha usado ampliamente como parte del esquema CDT (ciclofosfamida, dexametasona y talidomida). El bortezomib a través de la inhibición del proteosoma, inhibe la vía del Factor Nuclear Kappa Beta y permite la acumulación de proteínas mal plegadas en las células de mieloma llevando a su apoptosis¹⁸. La lenalidomida tiene un efecto inmunomodulador, antiangiogénico y antiinflamatorio¹⁹. Estos dos últimos fármacos han demostrado beneficio en mieloma de reciente diagnóstico en pacientes candidatos y no candidatos a TAPH^{20,21,22} y en mieloma refractario²³. La combinación de dexametasona, bortezomib y lenalidomida (VRd) es el esquema de primera línea recomendado por guías nacionales e internacionales^{3,14,24}.

Existe escasa información respecto al impacto de las nuevas drogas en el tratamiento del mieloma múltiple en Chile²⁵. El primer estudio descriptivo de pacientes con mieloma múltiple a nivel nacional, publicado el 2007, analizó 245 pacientes tra-

tados en 6 centros entre los años 1998 y 2002⁴. La SG media fue de 33 meses. Un segundo estudio del año 2018⁵, analizó información de 1.103 pacientes obtenida de la base de datos del Programa Adulto Nacional de Drogas Antineoplásicas (PANDA). Con el uso de talidomida-dexametasona entre el 2007 y 2012 la SG media fue de 48 meses y aumentó posteriormente con el uso de CDT. En el periodo de este estudio el sistema público no contaba con acceso a drogas noveles y en solo 6% del total de pacientes se llegó al TAPH, ya que como condición se exigía lograr al menos una muy buena respuesta parcial. En otro análisis de 117 pacientes candidatos a TAPH tratados en el sistema público entre los años 2013 y 2017, 13 pacientes usaron bortezomib en primera línea y 37 en segunda línea con intención de llegar a TAPH lo que se logró en 23% de los casos. La SG a 5 años fue de 100% en pacientes trasplantados y 60% en los que no recibieron TAPH²⁶. Finalmente, un estudio reciente del grupo latinoamericano de mieloma analizó los resultados de 1.293 pacientes de Chile, Argentina, Colombia, México Uruguay y Ecuador. En Chile solo 40 pacientes recibieron tratamiento con bortezomib lo que nos posicionó como el país con menor uso de este fármaco²⁷.

Estos datos reflejan las limitaciones en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en Chile y hacen evidente la necesidad de incorporar nuevas drogas y aumentar el uso de TAPH en nuestros pacientes. En esta línea, recientemente el mieloma fue incorporado al Régimen de Garantías Explícitas en Salud (GES), permitiendo el acceso a bortezomib y lenalidomida²⁸.

El objetivo del presente estudio es evaluar el efecto que tiene el uso de fármacos noveles, inhibidores del proteosoma e inmunomoduladores, en la sobrevida de pacientes con mieloma múltiple tratados en dos hospitales nacionales.

Materiales y Métodos

Este es un estudio retrospectivo, en el cual se obtuvo información de pacientes con mieloma múltiple sintomático tratados en dos centros nacionales que difieren en el acceso a drogas noveles. Se consideran drogas nuevas o noveles el inhibidor del proteosoma bortezomib y el inmunomodulador lenalidomida. Los pacientes fueron diagnosticados entre los años 2002 y 2016. Se recopilaron datos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y relacionados

a la terapia. Los datos de fecha y causa de muerte se obtuvieron a partir de ficha clínica o revisión de certificados de defunción. Los datos fueron tabulados en Excel para su análisis estadístico. El trabajo fue aprobado por los comités de ética de ambos centros.

Se utilizó medidas de resumen de tendencia central (mediana) y medidas de dispersión (percentiles 25 y p75) para las variables de tipo cuantitativa. Para las variables de tipo cualitativa se utilizaron medidas de frecuencia absoluta y relativa. Las comparaciones entre los diferentes parámetros se hicieron aplicando la Prueba de Wilcoxon-Mann Whitney en el caso de las variables cuantitativas y la prueba de Ji cuadrado y Fisher para las variables cualitativas. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar y graficar la sobrevida de los grupos analizados las cuales se compararon con la prueba de rangos logarítmicos (*log-rank*) y se estimó el *Hazard-Ratio* (HR) correspondiente mediante el modelo de regresión proporcional de Cox para ajustar por las diferentes covariables. Para todas las pruebas se consideró significativo un *p* value < 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa Stata v12.1.

Resultados

Características clínicas

Se obtiene información de 144 pacientes, 78 tratados en un centro y 66 en el otro. El primero es un hospital universitario que recibe pacientes tanto del sistema público como privado. El segundo es un hospital del sistema público de salud. La edad media al diagnóstico fue de 58 y 62 años y fueron de sexo masculino el 52,5 y 51,5% respectivamente. Se presentaron en estadio III de Durie-Salmon, 77,7% de los pacientes de un centro y 82,1% de los del otro. Considerando el ISS, se presentaron en estadio III 34,3 y 46,1% de los pacientes de cada centro, sin embargo, no se cuenta con información para el cálculo de ISS en 11,5 y en 40,9% de los pacientes respectivamente por no estar disponible la medición de beta 2 microglobulina en estos casos.

El porcentaje de pacientes con alguna comorbilidad crónica fue de 88,4 y de 77,2% en uno y otro centro. Las características demográficas y clínicas más relevantes se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

Características	Centro N° 1	Centro N° 2	p-value
Número de pacientes	78	66	
Edad media (años)	58	62	0,09
Sexo masculino (%)	52,5	51,5	0,51
Etapa III por D&S (%)	77,7	81,1	0,50
Etapa III por ISS (%) ¹	34,3 (24/69)	46,1 (18/39)	
Comorbilidades:			
Hipertensión arterial (%)	43,5	51,5	0,21
Diabetes (%)	19,23	25,7	0,23
Obesidad (%)	5,1	1,5	0,24
Cardiopatía (%)	11,5	7,57	0,30
Nefropatía (%)	5,1	9,0	0,39
Hepatopatía (%)	2,5	0	0,29
Cáncer previo (%)	10,2	1,5	0,03
Creatinina > 2 mg/dl (%)	15,9	25,0	0,06
Diálisis (%)	3,8	17,4	0,00
Hemoglobina < 10 g/dl (%)	52,9	45,3	0,24
Hipercalcemia > 10,5 mg/dl (%)	14,4	14,5	0,50
Lesiones óseas (%) ²	72,2	80,3	0,19

¹Dado que la determinación de beta 2 microglobulina no se obtuvo en todos los pacientes no se estimó el valor *p*. ²Lesiones óseas visibles en radiografía ósea y/o scanner.

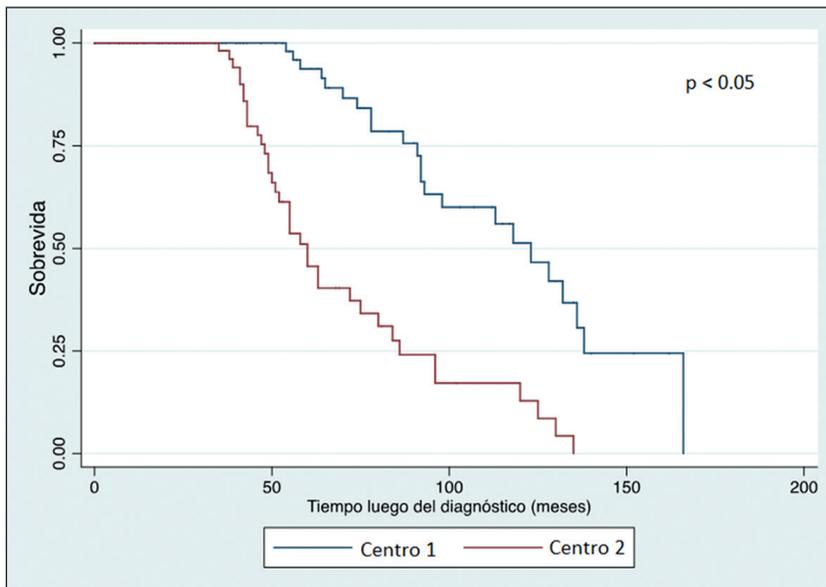


Figura 1. Supervivencia según centro.

Tratamientos recibidos

Se analizaron los tratamientos recibidos en primera y segunda línea. En el primer centro, 89,7% de los pacientes reciben algún fármaco novel; 4 reciben lenalidomida dexametasona (Rd), 7 VRd y 59 esquemas de bortezomib combinado con esteroides, talidomida o alquilantes. En el segundo centro, solo 3,0% de los pacientes reciben bortezomib y 97% restante recibe combinaciones con esteroides, talidomida y alquilantes. En base a esto nos referiremos a estos centros como “con acceso” y “sin acceso” a drogas noveles respectivamente.

En cuanto al trasplante autólogo, lo reciben 47,4% de los pacientes del centro con acceso y solo 3,0% de los del sin acceso a drogas nuevas. En el primero, todos los pacientes que fueron trasplantados recibieron algún fármaco novel ya sea como inducción previo al TAMO o en segunda línea. Cuando fue usado en segunda línea, los esquemas de inducción previo al TAMO fueron principalmente talidomida dexametasona (Td) o vincristina doxorubicina y dexametasona (VAD). En el segundo centro el tratamiento de inducción previo al trasplante fue talidomida y dexametasona.

Datos de supervivencia

Con un tiempo promedio de seguimiento de 63,5 meses, la SG media de los pacientes del centro

con y sin acceso a drogas nuevas fue de 117 y 71 meses ($p < 0,05$) y la SG a 5 años de 93% y 45% respectivamente (Figura 1). Considerando solo a pacientes en etapa ISS III, la SG media fue de 92 y 55 meses en el centro con y sin acceso a drogas nuevas respectivamente ($p < 0,05$).

En cuanto al tratamiento usado, considerando ambos centros, la SG media fue de 112 meses en los pacientes que reciben algún fármaco novel y de 79 meses en los que no los reciben ($p < 0,05$) (Figura 2).

Discusión

La edad media de nuestra población estudiada fue de 60 años y no hubo predominio significativo de sexo masculino. Esta edad más precoz de diagnóstico ya había sido reportada en un estudio que analizó 5 países latinoamericanos²⁹. Los tratamientos más usados en el centro sin acceso a drogas nuevas, que corresponde a un hospital del sistema público de salud, fueron esquemas basados en esteroides, alquilantes y talidomida. Esto es concordante con la realidad de varios países latinoamericanos en los cuales el acceso a fármacos como bortezomib y lenalidomida está restringido a sistemas privados de salud debido a su alto costo, y fue documentado en un aná-

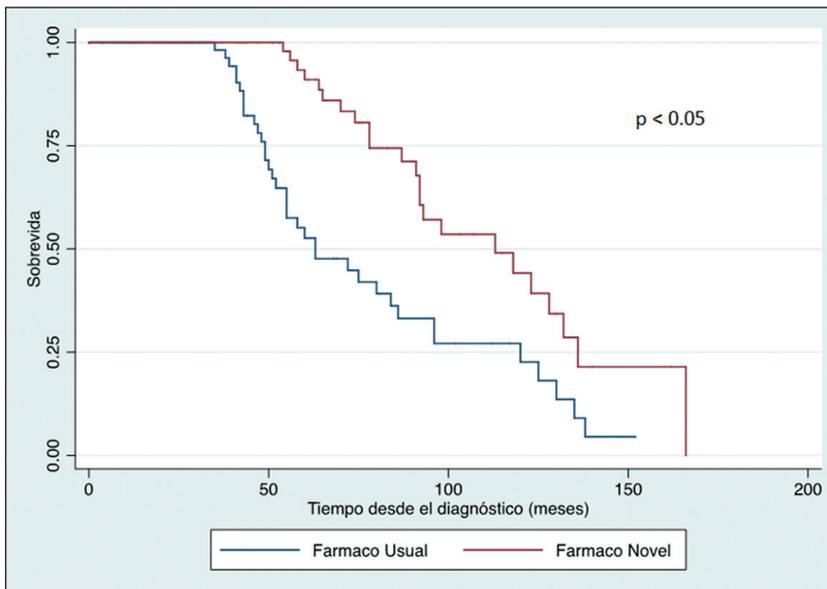


Figura 2. Supervivencia según tratamiento.

lisis reciente de 16 países de Latinoamérica que incluyó a Chile³⁰.

En este estudio, la SG a 5 años observada fue de 93% en el centro con acceso a drogas noveles y de 45% en el centro sin acceso a estas (Figura 1). Analizando en conjunto el total de pacientes de ambos centros, los pacientes que reciben drogas noveles tienen una SG a 5 años de más de 95% en comparación con 56% en los que no las reciben (Figura 2). Si bien nuestro estudio es retrospectivo y otros factores como la posibilidad de atención oportuna, el tratamiento de soporte o factores socioeconómicos pueden estar contribuyendo a estas diferencias, es posible que el principal factor responsable sea el uso de drogas noveles y trasplante autólogo en el centro con acceso a estos recursos. Nuestros resultados concuerdan con otros trabajos observacionales, nacionales y latinoamericanos, respecto a los mejores resultados en pacientes tratados en centros con acceso a drogas noveles y trasplante^{5,26,27,31}. Los resultados en pacientes que no reciben tratamientos noveles, en su mayoría tratados con combinaciones de talidomida, alquilantes y esteroides, son comparables a lo reportado por otros estudios en Chile, Brasil y México con esquemas similares³².

La etapa clínica es un factor de mal pronóstico bien documentado en la literatura y podría con-

tribuir al peor desenlace de pacientes tratados en centros de bajos recursos^{33,34}. En nuestro estudio, no encontramos diferencia en supervivencia entre las diferentes etapas clínicas, a diferencia de lo demostrado previamente en otro trabajo nacional⁹. Es posible que esto se deba a que no contamos con la determinación de beta 2 microglobulina para etapificar por ISS a todos los pacientes y al pequeño tamaño de nuestra muestra.

El beneficio de drogas noveles y trasplante puede superar el efecto adverso de la citogenética o la etapa clínica al lograr respuestas profundas con enfermedad residual mínima negativa³⁵. En nuestro trabajo, no disponemos de estudios de hibridación fluorescente in situ (FISH) ni etapificación de todos los pacientes por ISS por lo que no podemos evaluar el impacto que tiene el uso de agentes noveles en los pacientes de alto riesgo.

Posiblemente el uso de bortezomib y de TAPH sean los principales determinantes del mejor pronóstico observado en el centro con acceso a estos recursos. Está documentado que la inducción con drogas noveles mejora los resultados del trasplante y que éste mantiene su beneficio aun en la era de estas nuevas terapias, aumentando la profundidad de la respuesta, las tasas de enfermedad residual negativa y la supervivencia libre de progresión^{36,37,38,39}. El TAPH logra respuestas más duraderas que terapias como talidomida-dexametason⁴⁰ lo que

lo hace especialmente útil en centros de bajos recursos. En este estudio solo dos pacientes del centro sin acceso a nuevas drogas reciben trasplante lo cual puede deberse a que un menor número de pacientes logra la respuesta exigida para recibir TAPH o a dificultades en el acceso a este tratamiento.

Nuestro estudio muestra mejores resultados en pacientes tratados en un centro con acceso a drogas noveles y trasplante respecto a uno que no dispone de estos recursos concordando con lo documentado en la literatura y haciendo evidente la necesidad de fomentar estas terapias en el tratamiento del mieloma en el sistema público. En este contexto, el 2019 el mieloma múltiple fue incorporado al Régimen de Garantías Explícitas en Salud financiando bortezomib y lenalidomida en pacientes menores de 60 años. Sin embargo, aun quedan brechas por resolver como es el acceso a estos fármacos en pacientes mayores de 60 años y la posibilidad de usar drogas efectivas en la recaída como daratumumab, carfilzomib, pomalidomida y otros. Lo primero se ha logrado de forma parcial a través de la creación del Comité de Drogas de Alto Costo (DAC), comisión dependiente del Ministerio de Salud que otorga financiamiento a ciertos medicamentos no cubiertos por GES, permitiendo el uso de lenalidomida en mayores de 60 años. Sin duda estos programas representan un gran avance en el tratamiento del mieloma en Chile y tendrán un impacto muy positivo en los resultados de nuestros pacientes.

Referencias

- Kyle RA, Rajkumar SV. Múltiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1860-73.
- Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criterion. *Blood Cancer Journal* 2018; 8 (6): 59.
- Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2020 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *Am J Hematol*. 2020; 95: 548-67.
- Conte G, Figueroa G, Lois V, Cabrera ME, León A, García H, et al. Mieloma múltiple en Chile. Características clínicas y supervivencia. *Rev Med Chile* 2007; 135: 1111-7.
- Peña C, Rojas C, Rojas H, Soto P, Cardemil D, Aranda S, et al. Mieloma múltiple en Chile: pasado, presente y futuro del programa nacional de drogas antineoplásicas (PANDA). Revisión de 1.103 pacientes. *Rev Med Chile* 2018; 146 (7): 869-75.
- Conte G, Braggio E, Figueroa G, Fonseca R. La genética como factor pronóstico y terapéutico en el mieloma múltiple. *Rev Med Chile* 2009; 137 (4): 552-8.
- Chretien ML, Corre J, Lauwers-Cances V, Magrangeas F, Cleynen A, Yon E, et al. Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? *Blood*. 2015. 126 (25): 2713-9.
- Hanbali A, Hassanein M, Rasheed W, Aljurf M, Alsharif F. Review Article. The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma. Hindawi Publishing Corporation. *Advances in Hematology*. 2017 (6): 1-11.
- Conte L, Gastón F, Lois V, Cabrera M, León A, García H, et al. Valor pronóstico del nuevo sistema de etapificación internacional en mieloma múltiple. Comparación con el sistema de Durie-Salmon Guillermo. *Rev Med Chile* 2008; 136 (1): 7-12.
- Avigan D, Rosenblatt J. Current Treatment for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2014; 371 (10): 961-2.
- Richardson PG, San Miguel JF, Moreau P, Hajek R, Dimopoulos MA, Laubach JP, et al. Interpreting clinical trial data in multiple myeloma: translating findings to the realworld setting. *Blood Cancer J*. 2018; 8 (11): 109.
- Wang X, Li Y, Yan X. Review Article. Efficacy and Safety of Novel Agent-Based Therapies for Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. 2016; 2016: 6848902.
- Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. 2011; 118 (5): 1239-47.
- Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*. 2017; 376 (14): 1311-20.
- Goldschmidt H, Lokhorst H, Mai E, van der Holt B, Blau IW, Zweegman S, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia* 2018; 32 (2): 383-90.
- Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma [see comments]. *N Engl J Med*. 1999; 341 (21): 1565-71.
- Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, Blade J, Offidani M, Gay F, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood*. 2008; 111 (8): 3968-77.
- Masaki R. Mechanism of action of bortezomib in multiple myeloma therapy. *International Journal of Myeloma* 2016; 6 (1): 1-6.

19. Armoiry X, Aulagner G, Facon T. Lenalidomide in the treatment of multiple myeloma: a review X. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2008; 33 (3): 219-26.
20. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. FIRST Trial Team. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant Ineligible Patients with Myeloma. *N Engl J Med*. 2014; 371 (10): 906-17.
21. Durie B, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389 (10068): 519-27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31594-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31594-X)
22. Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010; 116 (5): 679-86.
23. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005; 352 (24): 2487-98.
24. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017. 28 (4): iv52-iv61.
25. Guías Prácticas Clínicas PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE. Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2019. Versión 3.0
26. Peña C, Rojas-Vallejos J, Espinoza M, Donoso J, Soto P, Cardemil D, et al. Mieloma múltiple en Chile: Respuesta a tratamiento en pacientes con mieloma múltiple elegibles para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. *Rev Med Chile*. 2019; 147 (12): 1561-8.
27. Peña C, Riva E, Schutz N, Tarín-Arzaga L, Martínez-Cordero H, Bove V, et al. Different outcomes for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients in Latin America according to the public versus private management: a GELAMM study. *Leuk Lymphoma*. 2020; 61 (13): 3112-9.
28. Protocolo clínico mieloma múltiple y otras gammopatías monoclonales. Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores, Programa de cáncer del adulto 2019. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. 2019.
29. Hungria VT, Maiolino A, Martínez G, Duarte G, Bittencourt R, Peters L, et al. Observational study of multiple myeloma in Latin America. *Ann Hematol*. 2017; 96 (1): 65-72.
30. Pessoa de Magalhães Filho R, Crusoe E, Riva E, Bujan W, Conte G, Navarro J, et al. Analysis of Availability and Access of Anti-myeloma Drugs and Impact on the Management of Multiple Myeloma in Latin American Countries. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2018;19 (1): E43-E50.
31. Tarín-Arzaga L, Arredondo-Campos D, Martínez-Pacheco V, Martínez-González O, Ramírez-López A, Gómez-De León A, et al. Impact of the affordability of novel agents in patients with multiple myeloma: Real-world data of current clinical practice in Mexico. *Cancer*. 2018; 124 (9): 1946-53.
32. Crusoe E, Higashi F, Padilha M, Miranda E, Quero A, Almeida M, et al. Outcomes of autologous transplantation for multiple myeloma according to different induction regimens. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014; 36 (1): 19-24.
33. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014; 28 (5): 1122-8.
34. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (15): 3412-20.
35. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, Cerdón L, Cedena MT, Puig N, et al. GEM (Grupo Español de Mieloma) / PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Group. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2017; 35 (25): 2900-10.
36. Hamed R, Bazarbachi A, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2019; 9 (4): 44.
37. Costa L, Chhabra S, Godby K, Medvedova E, Cornell R, Hall A, et al. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (Dara-KRd) Induction, Autologous Transplantation and Post-Transplant, Response-Adapted, Measurable Residual Disease (MRD)-Based Dara-Krd Consolidation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 860.
38. Murrieta-Álvarez I, Steensma D, Olivares-Gazca J, Olivares-Gazca M, León-Peña A, Cantero-Fortiz Y, et

- al. Treatment of Persons with Multiple Myeloma in Underprivileged Circumstances: Real-World Data from a Single Institution. *Acta Haematol.* 2020; 143 (6): 552-8.
39. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, Blade J, Lahuerta J, Cavo M, et al. Bortezomib-Based Versus Nonbortezomib-Based Induction Treatment Before Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Phase III Randomized, Controlled Trials. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (26): 3279-87.
40. Mehta J, Singhal S. Current status of autologous hematopoietic stem cell transplantation in myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42 (1): S28-S34.