

Existe beneficio en la adición de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos a pacientes con Mieloma Múltiple que reciben Lenalidomida en la fase de mantenimiento?

*Correspondencia:

dr.felipe.campoverde@hotmail.es

Cdla Urdenor 1, Mz. 104, villa 15.-
CP: 090505 Telf: [593] 099 8023
066.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fondos: Ver la página 10

Recibido: 1 Febrero 2020
Aceptado: 28 Marzo 2020
Publicado: 30 Abril 2020

Membrete bibliográfico:

Campoverde F, Noboa A. Existe beneficio en la adición de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos a pacientes con Mieloma Múltiple que reciben Lenalidomida en la fase de mantenimiento? Rev. Oncol. Ecu 2020;30(1):1-12.

DOI: <https://doi.org/10.33821/465>

Copyright Campoverde F. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Is there benefit in adding Hematopoietic Stem Cell Transplantation to patients with Multiple Myeloma who receive Lenalidomide in the maintenance phase?

Felipe Campoverde Merchán^{1,2*}, **Andrea del Rocío Noboa Cercado¹**.

1. Servicio de Oncología, Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, SOLCA, Guayaquil.
2. Posgrado de Oncohematología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil.

Resumen

Introducción: La controversia en el beneficio de la adición de trasplante de progenitores hematopoyéticos a pacientes que reciben Lenalidomida en la fase de mantenimiento de pacientes con Mieloma Múltiple está en pleno debate en la comunidad científica por lo que el objetivo del presente estudio fue medir la supervivencia en un grupo de pacientes en estas condiciones.

Métodos: El estudio tipo observacional analítico realizado con pacientes oncológicos ingresados en el Hospital SOLCA durante el periodo de enero del 2014- mayo del 2018. Con una muestra no probabilística se seleccionaron pacientes con Mieloma Múltiple, mayores de 18 años en cuyo tratamiento se incluye Lenalidomida. Grupo 1 (G1): pacientes con trasplante de médula ósea, Grupo 2: pacientes no candidatos a trasplante de médula ósea. Las variables demográficas, clínicas descriptivas (ISS, ECOG), supervivencia como variable principal y efectos secundarios. se realizó el análisis de sobrevida de Kaplan-Meyer.

Resultados: Se incluyeron 23 casos en G1 y 26 casos en G2. La edad en G1 53 años (Rango 38-70), en G2: 65 años (Rango 46-85) P=0.13. En G1 fueron 12/23 (52%) hombres, en G2 fueron 15/26 (57%) P=0.93. ISS grado II 11/23(48%) en G1 y 10/26(38%) en G2 P=0.51. ECOG 2 en G1: 12/23(52%) y en G2 16/26 (32%) en G2 P=0.51. La supervivencia Libre de progresión en el Grupo 1-TPH a los 24 meses de seguimiento fue del 98%, en el Grupo 2 no Candidato a TPH a los 24 meses de seguimiento fue de 82%, Logrank test P=0.023. $X^2=5.192$. La supervivencia global en el Grupo 1-TPH a los 24 meses de seguimiento fue del 100%, en el Grupo 2 no Candidato a TPH a los 24 meses de seguimiento fue de 90%, Logrank test P=0.17. $X^2=1.846$.

Conclusión: En el presente estudio se demostró que la sobrevida libre de progresión es mayor en el grupo de pacientes con Mieloma Múltiple sometidos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos versus el grupo de pacientes con Mieloma Múltiple que no son candidatos a Trasplante. La sobrevida global es igual en ambos grupos.

Palabras Claves: Mieloma Múltiple, Lenalidomida, Trasplante de Médula Ósea, Medición De Riesgo.

DOI: 10.33821/465

Abstract

Introduction: The controversy on the benefit of adding hematopoietic stem cell transplantation to patients receiving Lenalidomide in the maintenance phase of patients with Multiple Myeloma is in full debate in the scientific community, so the objective of this study was to measure survival in a group of patients in these conditions.

Methods: This analytical observational study carried out with cancer patients admitted to the SOLCA Hospital during the period of January 2014-May 2018. With a non-probabilistic sample, patients with Multiple Myeloma, older than 18 years, were selected in whose treatment Lenalidomide is included. Group 1 (G1): patients with bone marrow transplantation, Group 2: patients not candidates for bone marrow transplantation. The demographic, descriptive clinical variables (ISS, ECOG), survival as the main variable and secondary effects. Kaplan-Meyer survival analysis was performed.

Results: 23 cases were included in G1 and 26 cases in G2. Age in G1 53 years (Range 38-70), in G2: 65 years (Range 46-85) P = 0.13. In G1 they were 12/23 (52%) men, in G2 they were 15/26 (57%) P = 0.93. ISS grade II 11/23 (48%) in G1 and 10/26 (38%) in G2 P = 0.51. ECOG 2 in G1: 12/23 (52%) and in G2 16/26 (32%) in G2 P = 0.51. Progression-free survival in Group 1-HSCT at 24 months of follow-up was 98%, in Group 2 not Candidate for HSCT at 24 months of follow-up it was 82%, Log Rank test P = 0.023. X² = 5.192. Overall survival in Group 1-HSCT at 24 months of follow-up was 100%, in Group 2 not Candidate for HSCT at 24 months of follow-up it was 90%, Log Rank test P = 0.17. X² = 1.846.

Conclusion: In the present study, it was demonstrated that progression-free survival is higher in the group of patients with Multiple Myeloma who underwent Hematopoietic Stem Cell Transplantation versus the group of patients with Multiple Myeloma who are not candidates for Transplantation. Overall survival is the same in both groups.

Keywords: Multiple Myeloma, Lenalidomide, Bone Marrow Transplantation, Risk Assessment.

DOI: 10.33821/465

Introducción

La controversia en el beneficio de la adición de trasplante de progenitores hematopoyéticos a pacientes que reciben Lenalidomida en la fase de mantenimiento de pacientes con Mieloma Múltiple está en pleno debate en la comunidad científica. El objetivo de la terapia en el mieloma múltiple, para inducir la remisión completa y prolongar la supervivencia, generalmente se logra con la terapia combinada con inmunomoduladores (Lenalidomida), inhibidores del proteosoma (Bortezomib) y Dexametasona. El trasplante autólogo de células

madre hematopoyéticas se usa a menudo después de la quimioterapia de inducción para mejorar la respuesta o consolidar la remisión completa [1], lo que implica un mejoramiento del tiempo de sobrevida libre de progresión. Sin embargo, dado que la mayoría de los pacientes con mieloma múltiple tienen recurrencia de la enfermedad o progresión después del trasplante, es necesario un período de mantenimiento con la finalidad de prolongar la remisión completa y prevenir la recaída o la progresión. Anteriormente se utilizaban dosis bajas de Melfalán, Interferón alfa y glucocorticoides, pero su uso está limitado por la toxicidad y la eficacia moderada, y debido a que estos pacientes requieren de terapia de mantenimiento de largo tiempo [2], actualmente se recomienda la Lenalidomida como el gold estándar en esta fase, debido a su alta eficacia y buen perfil de seguridad.

Está comprobado que pacientes sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que luego recibieron talidomida como terapia de mantenimiento mejoraron la supervivencia libre de progresión y la sobrevida global [3]. A pesar de estos beneficios, es importante considerar, que el uso de la talidomida a largo plazo provoca varios efectos secundarios como neuropatía sensorial periférica, lo que dificulta la adherencia al tratamiento, imposibilitando realizar una fase de mantenimiento adecuado.

La Lenalidomida, un fármaco modulador de la inmunidad administrado por vía oral, tiene varios mecanismos de acción contra el mieloma múltiple. Es un agente atractivo para el uso a largo plazo debido a su actividad cuando se usa solo en dosis bajas y su perfil de toxicidad favorable [2], por esta condición actualmente se encuentran en la primera línea en el tratamiento. El impacto de la Lenalidomida en el tratamiento de mantenimiento ha sido muy importante, con respuestas completas profundas, incremento de la sobrevida global y sobrevida libre de progresión, lo que ha llevado a los investigadores a cuestionarse sobre el verdadero beneficio del trasplante de progenitores hematopoyéticos en comparación con la Lenalidomida como monodroga, planteando que el trasplante debería ser reservado para el grupo de alto riesgo o para aquellos que recaen luego de una primera línea de tratamiento.

En nuestro medio, y de manera particular en el Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Solca – Guayaquil, a pesar de utilizar la Lenalidomida como tratamiento de mantenimiento en pacientes con mieloma múltiple, no se ha realizado una investigación que visualice los riesgos y beneficios de la administración de esta terapia, y el valor del trasplante de progenitores hematopoyéticos, por lo que el objetivo de la presente investigación es realizar un estudio observacional de pacientes con Mieloma Múltiple tratados con Lenalidomida, con la hipótesis planteada que la asociación del trasplante de progenitores hematopoyéticos al tratamiento con Lenalidomida en la fase de mantenimiento, influye positivamente en el incremento de la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global, sin efectos secundarios graves.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

Estudio de tipo observacional analítico.

Escenario

El estudio fue realizado en el Servicio de Oncología Clínica del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” de la Ciudad de Guayaquil-Ecuador en el período comprendido del 1ro de enero del 2014 al 30 de mayo del 2018. El período de campo fue considerado como período de reclutamiento y exposición. El seguimiento de los resultados se terminó el 30 de Junio del 2018 y el período de recopilación de datos terminó el 30 de Octubre del 2019.

Participantes

Participaron todos los pacientes mayores de 18 años, con el diagnóstico establecido de Mieloma Múltiple admitidos para tratamiento de la institución en el período de Estudio. Se seleccionaron los pacientes con todos los datos completos en la historia clínica. Se excluyeron aquellos pacientes en cuyo tratamiento no se indicó Lenalidomida como terapia de mantenimiento. Se excluyeron los pacientes con mieloma múltiple que se retiraron del tratamiento antes de los seis meses de haber iniciado el mismo y los pacientes con mieloma múltiple a los que se cambió la Lenalidomida por otro medicamento. La muestra fue dividida en dos grupos. Grupo 1: pacientes con trasplante de médula ósea, Grupo 2: pacientes no candidatos a trasplante de médula ósea.

Clínicamente los pacientes elegibles a TPH tuvieron las siguientes características:

En pacientes de edad avanzada, con ECOG 2 o más, o comorbilidades importantes que impidan el trasplante, en quienes se recomendó: esquemas de Lenalidomida+ Dexametasona en dosis bajas (Rd), Bortezomib/Melfalán/Dexametasona (VMP) o Melfalán/Prednisona/Talidomida (MPT).

Los pacientes elegibles para TPH tuvieron las siguientes características:

Pacientes en buenas condiciones clínicas, menores de 65 años o entre 65 y 70 años con un buen ECOG, quienes tuvieron un tratamiento estándar con inducción seguida de dosis altas de quimioterapia con TPH.

Variables

Las variables fueron descritas en cada grupo, estas fueron demográficas, clínicas descriptivas (ISS, ECOG), supervivencia como variable principal y efectos secundarios.

ISS

Se utilizó la escala ISS: International Staging System For Multiple Mieloma [4]:

ESTADIO I: Beta-2-microglobulina menor de 3.5 mg/L y Albúmina igual o mayor de 3.5 g/dL
ESTADIO II: No cumple criterios de estadio I ó III. Se contemplan 2 categorías: Beta-2-microglobulina menor de 3.5 mg/L pero Albúmina menor de 3.5 g/dL; ó Beta-2-microglobulina entre 3.5 mg/L y 5.5 mg/L, independiente del nivel de Albúmina.
ESTADIO III: Beta-2-microglobulina mayor de 5.5 mg/L.

ECOG

Se utilizó la Escala de estado Funcional ECOG: Eastern Cooperative. Oncology Group: con esta descripción:

0 Completamente activo, capaz realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción.

1 Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos, ej., trabajo en la casa liviano, trabajo de oficina.

2 Capaz de caminar y de autocuidado pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más de 50% de las horas que está despierto.

3 Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más de 50% de las horas que está despierto.

4 Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla

5 Muerte.

Fuentes de datos / medición

Para cada variable se utilizó el software institucional para registro de historias clínicas como fuente de datos, se consultó el expediente clínico electrónico, adicionalmente se consultó el software de laboratorio para extracción de los datos. Los datos fueron compilados en una hoja electrónica para posteriormente ser transferidos al software estadístico.

Control de las fuentes de sesgo

Se excluyeron historias clínicas cuyos datos no estuvieron completos, se evitó la imputación de datos perdidos o excluidos. El protocolo de este estudio fue pre aprobado por el Comité de docencia Institucional.

Tamaño del estudio

La muestra fue no probabilística, en la cual se incluyeron todos los casos potencialmente elegibles del centro oncológico.

Manejo de variables cuantitativas

Las variables cuantitativas en escala se presentan con promedios y desviación estándar. Las variables cuantitativas nominales se presentan con frecuencia y porcentaje.

Métodos Estadísticos

Los promedios fueron comparados con T de student. Los porcentajes fueron comparados con Chi cuadrado. Los datos fueron tabulados en una hoja de Excel, posteriormente se migró a una hoja del programa estadístico SPSS para las ciencias sociales en su versión 23, y se procedió a realizar los cuadros de distribución simple de frecuencias y de asociación requeridas para cumplir con los objetivos propuestos en este estudio. Se identificó la normalidad de los grupos con trasplante y sin trasplante para definir si son comparables. En

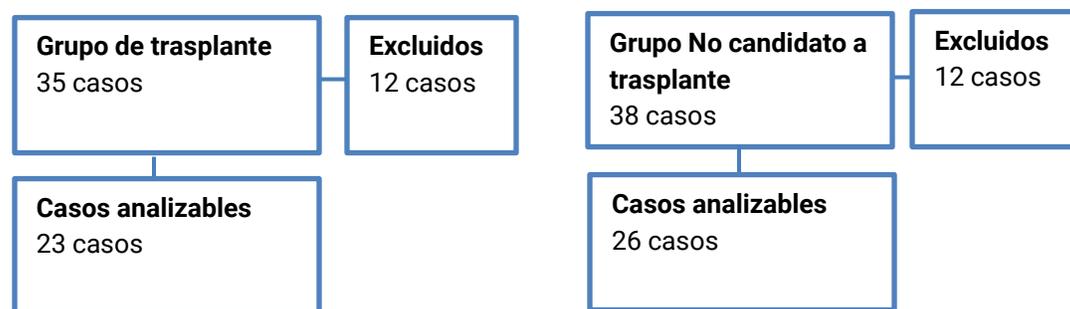
los casos de necesitar la significación estadística, se procedió a obtener la prueba χ^2 para determinar la asociación entre variables y la prueba Z para determinar diferencias entre los grupos trasplantados y no trasplantados. Se considerará estadísticamente significativo un valor de $P < 0.05$. Además, se realizó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, con la obtención del valor del test de Log Rank para la significación estadística.

Resultados

Participantes

Fueron ingresados al estudio 23 pacientes en el Grupo de trasplante y 26 pacientes al grupo 2, no candidatos a trasplante. Fueron eliminados del grupo de trasplante 12 casos y del grupo de no candidatos a trasplante 16 casos (**Figura 1**).

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes del estudio.



Características de los pacientes

La edad media de los pacientes fue de 53 años (Rango 38-70) el grupo 1, mientras que en el grupo 2 fue de 65 años (Rango 46-85). Como se observa en la tabla 1, los dos grupos tienen características similares, con un porcentaje algo más alto de hombres en ambos grupos, así como el número de pacientes que pertenecían a los diferentes escalas de riesgo del Sistema Internacional de Estadaje son similares en ambos grupos, encontramos además que la mayoría de pacientes tenían una ECOG de 2 para los trasplantados como los que no, y fue la primera línea de tratamiento para el 74% de los pacientes que recibieron trasplante, y el 73% de los pacientes que no recibieron el trasplante. Las características clínicas de los pacientes se observan en la **Tabla 1**.

Los efectos secundarios generales de ambos grupos no fueron estadísticamente distintos (**Tabla 2**).

Tabla 1. Características Demográficas y clínicas de los pacientes.

		Grupo 1 TPH n=23	Grupo 2 No candidato a TPH n=26	Valor P
Edad Media (Rango)		53 (38-70)	65 (46-85)	0.129
Sexo Masculino		12 (52%)	15 (57%)	0.925
ISS	I	9 (39%)	11 (42%)	0.510
	II	11 (48%)	10 (38%)	
	III	3 (13%)	5 (20%)	
ECOG	1	11 (48%)	10 (38%)	0.510
	2	12 (52%)	16 (32%)	

TPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.

Tabla 2. Efectos secundarios

	Grupo 1 TPH n=23	Grupo 2 No candidato a TPH n=26	Valor P
Gastropatía	2 (9%)	4 (15%)	0.782
Neutropenia	8 (35%)	8 (31%)	0.765
Trombocitopenia	5 (22%)	5 (19%)	0.890

TPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.

Resultados principales

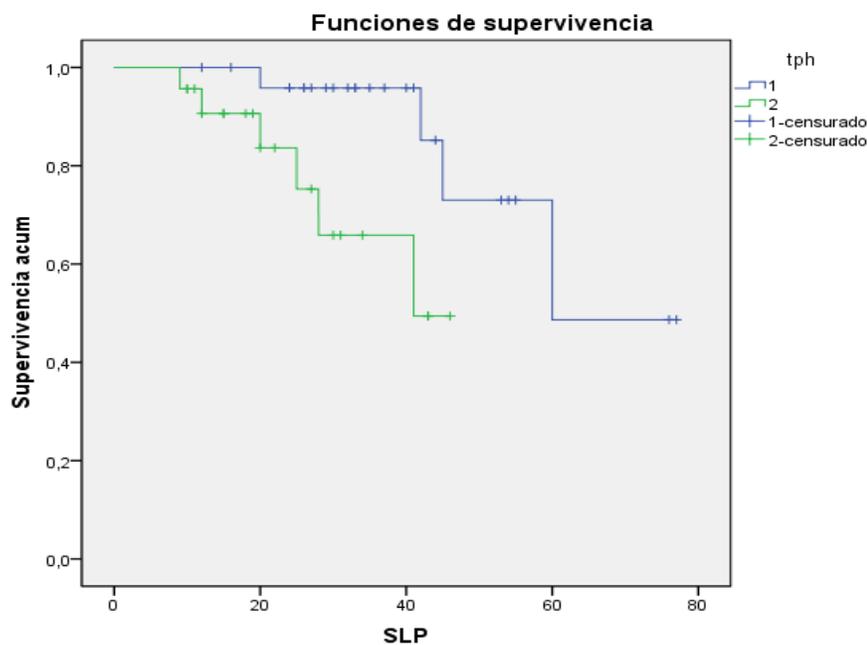
Supervivencia libre de progresión

La supervivencia Libre de progresión en el Grupo 1-TPH a los 24 meses de seguimiento fue del 98%, en el Grupo 2 no Candidato a TPH a los 24 meses de seguimiento fue de 82%, Log Rank test $P=0.023$. $X^2=5.192$.

Supervivencia global

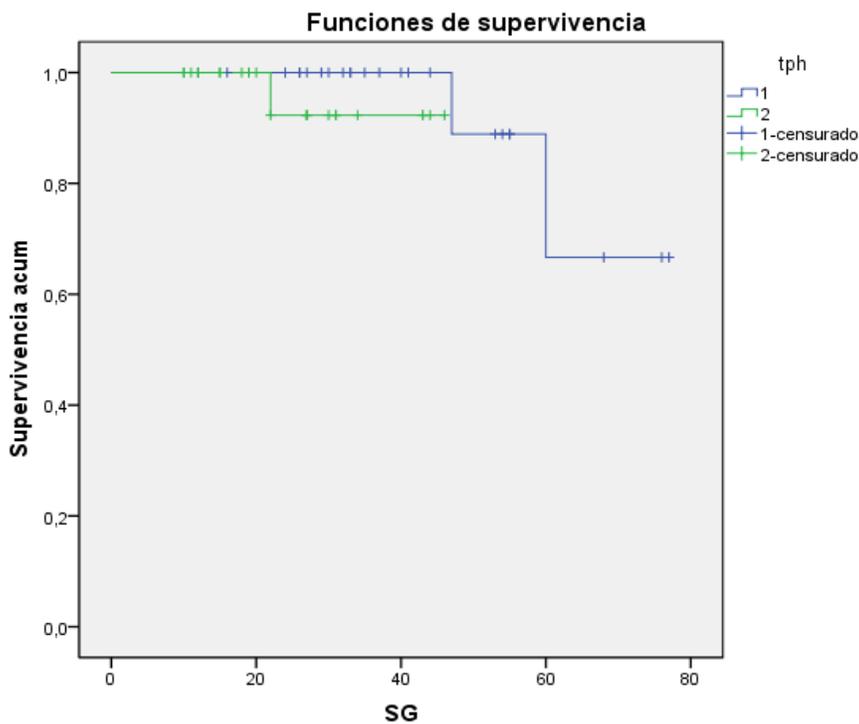
La supervivencia global en el Grupo 1-TPH a los 24 meses de seguimiento fue del 100%, en el Grupo 2 no Candidato a TPH a los 24 meses de seguimiento fue de 90%, Log Rank test $P=0.17$. $X^2=1.846$.

Figura 2. Gráfico de Kaplan Meier, supervivencia Libre de Progresión en pacientes con Mieloma Múltiple.



Línea azul grupo 1 TPH, Línea Verde grupo 2: no candidato a TPH.

Figura 3. Gráfico de Kaplan Meier, Supervivencia Global en paciente con Mieloma Múltiple.



Línea azul grupo 1 TPH, Línea Verde grupo 2: no candidato a TPH.

Discusión

El mieloma múltiple es una enfermedad maligna de las células plasmáticas que se presenta con mayor frecuencia en adultos, con un ligero predominio en el sexo masculino [5], en el estudio se presentan los rangos de edad, siendo más frecuentes en las edades comprendidas entre 45 y 64 años con una media de 50 años, y de igual forma existió mayor porcentaje de pacientes masculinos (59.2% hombres y el 40.8% mujeres).

El tratamiento del mieloma múltiple ha evolucionado durante la última década especialmente con la introducción de nuevos agentes como la Lenalidomida, la misma que ha mejorado la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global de manera significativa de 3 años hasta 10 años según los grandes centros de investigación mundial [6], en el estudio se evidenció que el 95.9% de los pacientes tuvieron respuesta completa durante el tratamiento con Lenalidomida lo que nos indica que es efectiva para el manejo de estos pacientes, además la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global a los 24 meses de seguimiento, para el grupo de pacientes que recibieron Lenalidomida con trasplante de progenitores hematopoyéticos son de 100% y 98% respectivamente, en comparación con el 90% y 82% para el grupo que recibió Lenalidomida sola, con significancia estadística solo para la sobrevida libre de enfermedad y no para la sobrevida global. Al revisar la bibliografía mundial encontramos que dichos valores son similares a los estudios internacionales [7, 8].

Ambos grupos recibieron Lenalidomida, por lo que la diferencia se estableció en los pacientes que recibieron trasplante de Precursores Hematopoyéticos. Hay que considerar que el grupo "No candidato a TPH" tuvo peores condiciones clínicas que contraindicaron el trasplante. El presente estudio demuestra que la supervivencia libre de progresión mejora estadísticamente en el grupo con TPH. La supervivencia global no tuvo diferencias estadísticas. No hubo diferencias entre efectos secundarios entre ambos grupos.

Las debilidades del presente estudio se centran en el diseño del estudio, ya que es de tipo observacional. Futuros estudios deberán abordar el tema con un modelo aleatorizado. La presente información puede servir como contribución para la valoración y decisión terapéutica de los pacientes con mieloma múltiple, en los servicios de hematología de todo el país, para adicionar o no los progenitores hematopoyéticos en base de los beneficios encontrados.

Conclusiones

En el presente estudio se demostró que la sobrevida libre de progresión es mayor en el grupo de pacientes con Mieloma Múltiple sometidos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos versus el grupo de pacientes con Mieloma Múltiple que no son candidatos a Trasplante. La sobrevida global es igual en ambos grupos.

Agradecimientos

Al personal del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” Solca – Guayaquil lugar en donde se realizó el estudio.

Información adicional

Abreviaturas

TPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Sistemas antiplagio

El documento fue escaneado por los sistemas antiplagio de la revista, reportando originalidad completa del documento y ausencia de redundancia hasta la fecha de aceptación del artículo.

Fondos

Los fondos de la investigación fueron propios de los autores del presente artículo.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Contribuciones de los autores

FCM y ARNC realizaron la idea de investigación, revisión bibliográfica. FCM realizó la escritura del artículo, análisis estadístico y correcciones editoriales. ARNC realizó el análisis crítico del artículo. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del artículo.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Aprobación de ética y consentimiento para participar

El estudio fue aprobado por el departamento de docencia e Investigación del Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo.

Consentimiento para publicación

Se cuenta con el permiso de publicación por parte de los participantes del estudio.

Información de los autores

Felipe Campoverde Merchán, Médico por la Universidad de Cuenca, Diploma Superior en Desarrollo Local y Salud por la Universidad Técnica Particular de Loja, Especialista en Oncohematología por la Universidad de Guayaquil, Médico Tratante del Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Oncología “Dr. Juan Tanca Marengo” Solca-Guayaquil.



dr.felipe.campoverde@hotmail.es



<https://orcid.org/0000-0002-8856-6927>

Andrea del Rocío Noboa Cercado, Médica por la Universidad de Guayaquil, Médica Especialista en Hematología por la Universidad de Buenos Aires, Argentina. Médica Tratante del Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Oncología “Dr. Juan Tanca Marengo” Solca-Guayaquil.

Referencias

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364(11):1046-1060. DOI: [10.1056/NEJMra1011442](https://doi.org/10.1056/NEJMra1011442).
2. Avet-Loiseau, H. Introduction to a review series on advances in multiple myeloma. *Blood* 2019;133:621. DOI: [10.1182/blood-2018-11-877795](https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-877795)
3. Jonathan L Kaufman, Nisha Joseph, Vikas A. Gupta, Charise Gleason, et al. Outcomes of Myeloma Patients with t(11;14) Receiving Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVD) Induction Therapy. *Blood* 2018;132:3282. DOI: [10.1182/blood-2018-99-119051](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-119051).
4. Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, Attal M, Gutierrez N, Haessler J, et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia*. 2013;27(3):711-7.
5. Avet-Loiseau H. Introduction to a review series on advances in multiple myeloma. *Blood*. 2019;133(7):621. PMID: [30587526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30587526/).
6. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Conticello C, Catalano L, Corradini P, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in

patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Dec;16(16):1617-29. PMID: [26596670](#).

Abreviaturas en las referencias

DOI: Digital Object Identifier

PMID: PubMed Identifier

SU: Short URL

7. Kumar SK, Buadi FK, Rajkumar SV. Pros and cons of frontline autologous transplant in multiple myeloma: the debate over timing. *Blood.* 2019;133(7):652-659. PMID: [30587528](#).

8. 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: 869-875. SU: [scielo](#)