

Análise de sobrevida em pacientes com mieloma múltiplo e associação com o tratamento recebido

Survival analysis in patients with multiple myeloma and association with treatment received

Ana Cecília Pereira Silva, Cezar Emiliano Fernandes Gonçalves
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: O mieloma múltiplo é um câncer que ocorre devido à proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea. Com os tratamentos disponíveis atualmente é possível aumentar a sobrevida dos pacientes. Os desfechos clínicos divergem conforme a disponibilidade de fármacos em cada serviço. **Objetivo:** Realizar análise de sobrevida em pacientes com mieloma múltiplo do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" de São Paulo. **Metódos:** Estudo observacional, retrospectivo e longitudinal com coleta de dados demográficos e clínicos de pacientes com mieloma múltiplo atendidos entre 2010 e 2022. Foram avaliadas sobrevida global e livre de progressão com a curva de Kaplan-Meier, teste log-rank e análise de regressão de Cox. **Resultados:** Amostra com 99 pacientes (49 homens); média de idade de 63 anos ao diagnóstico (40 a 89); subtipos: IgG 54,5%, IgA 17,2%, cadeia leve 23,2% e sem informação 5,1%; estadiamento *International Staging System*: I 10%, II 34%, III 38% e sem dados 17%. Em 1ª linha, 66,7% tratados com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona, 77,9% em esquemas com bortezomibe. Em 2ª linha ou posterior, 15% com daratumumabe e 6% com carfilzomibe. A sobrevida global mediana foi de 77 meses (IC95%: 42,3 - 111,6) e a sobrevida livre de progressão de 27 meses (IC95%: 16,5 - 37,4). Submetidos a transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas 30,3% dos pacientes, com sobrevida global e sobrevida livre de progressão de 117 e 54 meses respectivamente. No grupo sem transplante de células-tronco hematopoiéticas, a sobrevida global e sobrevida livre de progressão foram de 70 e 21 meses com $p=0,026$ e $<0,0001$ respectivamente. Apresentaram significância para sobrevida global o número de ciclos na 1ª linha com HR 0,67 (IC95% 0,53-0,86, $p=0,002$) e o transplante de células-tronco hematopoiéticas com HR 0,11 (IC95% 0,33-0,39, $p=0,001$). O subtipo de mieloma múltiplo (*International Staging System*) não influenciaram a sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Em 2ª linha ou posterior, 15% (5) receberam daratumumabe e 6% (6) carfilzomibe, ambos associados a outras medicações ou em terapia única. Para sobrevida global mediana o resultado foi de 57 meses para os que receberam daratumumabe e de 77 meses para os que não receberam Daratumumabe, $p = 0,83$ (log-rank), e em relação a sobrevida livre de progressão a mediana dos pacientes que receberam Daratumumab foi de 21 meses (IC 95%: 17,371 - 24,629) já dos que não receberam foi de 34 meses (IC 95%: 21,361 - 46,639), $p=0,011$ (log-rank). **Discussão:** O mieloma múltiplo representa aproximadamente 17% das malignidades hematológicas, com maior incidência em idosos acima de 60 anos, ainda incurável a despeito dos avanços terapêuticos. A sobrevida global em estudos varia de 61 a 67 meses e a sobrevida livre de progressão varia de 31 a 38 meses, com as maiores taxas encontradas em esquemas com bortezomibe. A maioria dos pacientes deste estudo recebeu em primeira linha regimes com bortezomibe. Em comparação com a literatura, ao analisar toda a amostra, demonstram-se taxas maiores de sobrevida global e pouco menores em sobrevida livre de doença. Sabe-se que os imunomoduladores e os inibidores de proteassoma associados ao transplante de células-tronco hematopoiéticas melhoraram os desfechos clínicos, no entanto em 75% dos casos o transplante de células-tronco hematopoiéticas não é uma opção viável, seja devido à idade, comorbidades ou indisponibilidade nos serviços. Neste estudo, ambas sobrevida global e sobrevida livre de progressão foram maiores no grupo submetido ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Ao contrário do que é descrito em literatura, o *International Staging System* não influenciou as taxas de sobrevida, o que pode ser explicado pelo tamanho da amostra e falta de dados do estadiamento de aproximadamente 20% da amostra. **Conclusão:** O tratamento do MM permanece heterogêneo a depender da disponibilidade das drogas em diferentes serviços, e portanto os estudos de vida real, como o apresentado, são importantes para melhor entendimento das características clínicas, das respostas às terapêuticas utilizadas e dos desfechos relacionados. No que tange o tratamento, o transplante de células tronco autólogo permanece benéfico, permitindo maior tempo de sobrevida global e sobrevida livre de progressão de doença. O uso dos anti-CD38, como o daratumumabe, deve ser feito em linhas mais precoces de tratamento, para pacientes refratários e recidivados, oferecendo assim melhores respostas.

Descritores: Mieloma múltiplo; quimioterapia; sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: Multiple myeloma is a cancer that occurs due to the clonal proliferation of plasma cells in the bone marrow. With currently available treatments, it is possible to increase patient survival. Clinical outcomes differ depending on the availability of drugs in each service. **Objective:** To carry out a survival analysis in patients with multiple myeloma at the Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” in São Paulo. **Methods:** Observational, retrospective and longitudinal study collecting demographic and clinical data from patients with multiple myeloma treated between 2010 and 2022. Overall and progression-free survival were evaluated using the Kaplan-Meier curve, log-rank test and Cox regression analysis. **Results:** Sample with 99 patients (49 men); mean age of 63 years at diagnosis (40 to 89); subtypes: IgG 54.5%, IgA 17.2%, light chain 23.2% and no information 5.1%; staging International Staging System: I 10%, II 34%, III 38% and no data 17%. In first line, 66.7% treated with bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone, 77.9% in regimens with bortezomib. In second line or later, 15% with daratumumab and 6% with carfilzomib. The median overall survival was 77 months (95% CI: 42.3 - 111.6) and progression-free survival was 27 months (95% CI: 16.5 - 37.4). 30.3% of patients underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation, with overall survival and progression-free survival of 117 and 54 months respectively. In the group without hematopoietic stem cell transplantation, overall survival and progression-free survival were 70 and 21 months with $p=0.026$ and <0.0001 respectively. The number of cycles in the first line with HR 0.67 (95%CI 0.53-0.86, $p=0.002$) and hematopoietic stem cell transplantation with HR 0.11 (95%CI 0.002) were significant for overall survival. 33-0.39, $p=0.001$). The multiple myeloma subtype (International Staging System) did not influence overall survival and progression-free survival. In second line or later, 15% (5) received daratumumab and 6% (6) carfilzomib, both associated with other medications or as a single therapy. For median overall survival, the result was 57 months for those who received daratumumab and 77 months for those who did not receive daratumumab, $p = 0.83$ (log-rank), and in relation to progression-free survival, the median of patients who who received Daratumumab was 21 months (95% CI: 17.371 - 24.629) while those who did not received it was 34 months (95% CI: 21.361 - 46.639), $p=0.011$ (log-rank). **Discussion:** Multiple myeloma represents approximately 17% of hematological malignancies, with a higher incidence in elderly people over 60 years of age, and is still incurable despite therapeutic advances. Overall survival in studies ranges from 61 to 67 months and progression-free survival ranges from 31 to 38 months, with the highest rates found in bortezomib regimens. The majority of patients in this study received first-line bortezomib regimens. Compared to the literature, when analyzing the entire sample, higher rates of overall survival and slightly lower rates of disease-free survival were demonstrated. It is known that immunomodulators and proteasome inhibitors associated with hematopoietic stem cell transplantation improve clinical outcomes, however in 75% of cases hematopoietic stem cell transplantation is not a viable option, whether due to age, comorbidities or unavailability of services. In this study, both overall survival and progression-free survival were higher in the group undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Contrary to what is described in the literature, the International Staging System did not influence survival rates, which can be explained by the sample size and lack of staging data for approximately 20% of the sample. **Conclusion:** The treatment of MM remains heterogeneous depending on the availability of drugs in different services, and therefore real-life studies, such as the one presented, are important to better understand the clinical characteristics, responses to the therapies used and related outcomes. Regarding treatment, autologous stem cell transplantation remains beneficial, allowing longer overall survival and disease progression-free survival. The use of anti-CD38 drugs, such as daratumumab, should be used in earlier lines of treatment, for refractory and relapsed patients, thus offering better responses.

Keywords: Multiple myeloma; chemotherapy; survival.

Correspondência:

Ana Cecília Pereira Silva
E-mail: acpsilva95@icloud.com
Data de submissão: 27/02/2024
Data de aceite: 19/03/2024

Trabalho realizado:

Serviço de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 13º andar - Vila Clementino
- CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia caracterizada pela proliferação de plasmócitos produtores de imunoglobulinas monoclonais. Representa aproximadamente 1% de todos os cânceres e aproximadamente 17% das malignidades hematológicas. Os plasmócitos ao proliferarem na medula óssea podem gerar destruição óssea com lesões líticas, fraturas patológicas, disfunção renal, hipercalcemia entre outros. Sua incidência varia em diferentes países e etnias. Mundialmente há aproximadamente 180 mil novos casos e 117 mil mortes por ano atribuídas ao MM ¹.

Ao longo dos anos houve um aumento na incidência de MM que pode estar relacionado a melhorias no sistema de saúde, com rotina laboratorial e ao maior conhecimento dos sinais e sintomas referentes à doença. O MM acomete mais homens do que mulheres e é mais comum em indivíduos descendentes africanos, mas ocorre em todas as raças e em diversas localidades. É uma doença de adultos mais velhos, com mediana de idade ao diagnóstico de 65 a 74 anos ²⁻³.

Há a suspeita do diagnóstico quando o paciente apresenta dor óssea, aumento de proteína sérica, sinais de malignidade sistêmicos, hipercalcemia, insuficiência renal aguda, anemia não explicada, sintomas neurológicos, sinais de hiperviscosidade, entre outros. O atraso no diagnóstico está associado a piores desfechos.

O MM é subdividido de acordo com a proteína produzida, sendo IgG a mais comum, seguido de IgA de cadeia leve. Outros menos comuns são os produtores de IgD, biclonais, IgM e não secretores ou oligo-secretores ³.

O tratamento sistêmico evoluiu muito nas últimas décadas, mas a doença permanece incurável. O objetivo terapêutico é aliviar os sintomas, resolver as citopenias e reduzir os

danos orgânicos, melhorando assim a qualidade de vida e prolongando a sobrevida global. Em decorrência do uso dos bifosfonatos, dos anticorpos monoclonais anti-CD38, das quimioterapias em alta dose e do uso dos inibidores de proteassoma, como o bortezomibe, os desfechos clínicos melhoraram muito, mas há divergências geográficas em decorrência de características biológicas relacionadas aos indivíduos e à doença, do estadiamento e da disponibilidade dos medicamentos.

Pouco se sabe sobre os desfechos nos pacientes com MM no Brasil, onde a incorporação dos novos agentes e a disponibilidade de recursos para diagnóstico e estratificação de risco permanecem baixas. Além disso, não há padronização do tratamento e os médicos assistentes utilizam diferentes regimes terapêuticos a depender da experiência com as drogas, vivências e estudos ⁴.

OBJETIVO

O objetivo do trabalho é avaliar a sobrevida global e livre de progressão de doença de pacientes com MM tratados no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO de São Paulo nos últimos 12 anos conforme características clínicas, epidemiológicas e de estadiamento.

MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo e longitudinal, realizado através da análise de dados de prontuário dos pacientes com diagnóstico de MM no HSPE durante o período de 12 anos. A coleta de dados foi realizada através do prontuário eletrônico nos sistemas utilizados (MVeAgiles). Para seleção da amostra foram adotados como critérios de inclusão: registros dos pacientes sob o CID 90.0 (mieloma múltiplo) de janeiro de 2010 a agosto de 2022 atendidos na instituição. Foram

excluídos os pacientes com prontuários incompletos e/ou que não possuíam as informações necessárias para a realização do estudo.

Os seguintes dados foram coletados e estruturados em planilhas com o programa Excel 2019: sexo, idade ao diagnóstico, subtipo de mieloma, lesões de órgão alvo ao diagnóstico, estadiamento, tratamento realizado, resposta ao tratamento, data de progressão de doença ou óbito e data do último registro em prontuário.

Os dados numéricos categóricos foram descritos em percentagens e os dados numéricos contínuos em mediana e quartis. As variáveis dicotômicas foram comparadas através do teste chi-quadrado. A análise de sobrevida foi feita com curva de Kaplan-Meier e regressão de Cox. O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

RESULTADOS

A amostra incluiu 99 pacientes, divididos em 49 homens e 50 mulheres, com mediana de 64 anos ao diagnóstico (40 a 89anos) e os subtipos encontrados foram IgG 54,5% (54), IgA 17,2% (17), cadeia leve 23,2% (23) e sem informação 5,1% (5).

Para o estadiamento foi utilizado o International Staging System (ISS), e foram encontrados ISSI 10% (10), ISSII 34% (34), ISSIII 38% (38) e sem dados 17% (17).

Para o tratamento em primeira linha, 66,7% (66) dos pacientes receberam quimioterapia com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (VCD), 6,1% (6) receberam bortezomibe, talidomida e dexametasona (VTD), 6,1% (6) receberam bortezomibe e dexametasona, 5,1% (5) receberam bortezomibe, melfalano e prednisona (VMP), 5,1% (5) receberam ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (CTD) e 11,1% (11) receberam outras combinações de quimioterápicos. Da amostra total, 77,9% (77) receberam algum protocolo com bortezomibe (Figura 1)

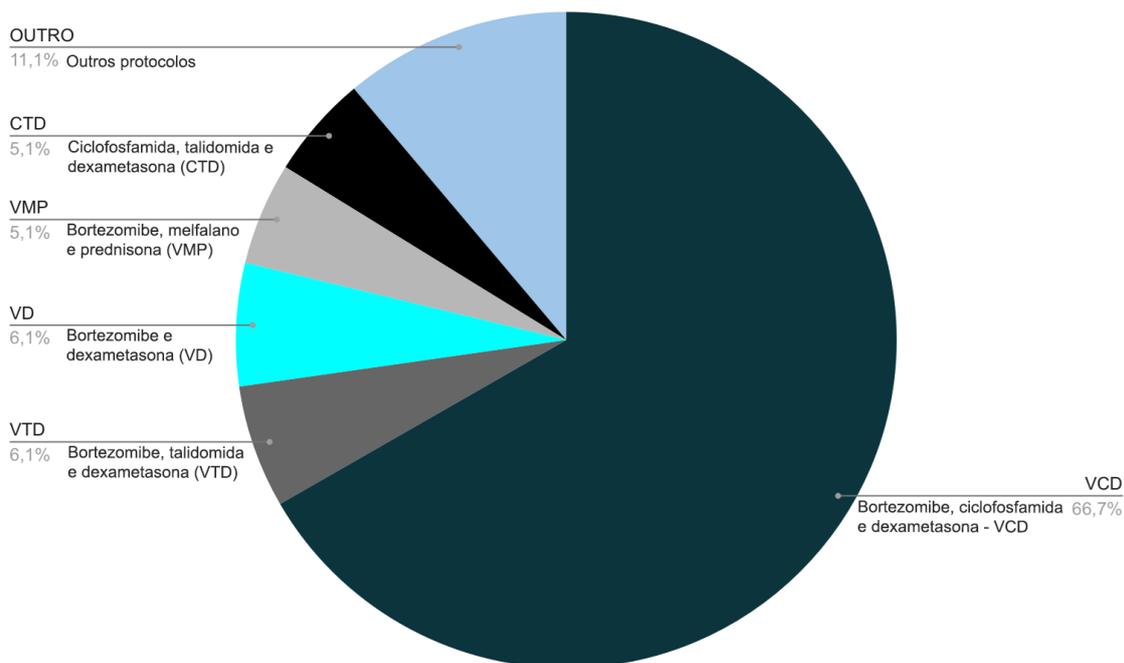


Figura 1 – Tratamentos recebidos em primeira linha para o MM.

Após tratamento de primeira linha, 12,1% (12) dos pacientes obtiveram resposta completa (CR), 20,2% (20) resposta parcial muito boa (VGPR), 16,2% resposta parcial (PR). Em 8,1% (8) não houve (NR), porém não foi possível obter informação precisa de 43,4% (43) dos pacientes nos prontuários.

Na amostra analisada, 30,3% (30) dos pacientes realizaram transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo, sendo 27,3% (27) após tratamento de primeira linha e 3% (3) após segunda linha ou posterior.

A sobrevida global (SG) mediana foi de 77 meses (IC95%: 42,3 - 111,6) como mostra a figura 2 e a sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 27 meses (IC95%: 16,5 - 37,4) conforme a figura 3.

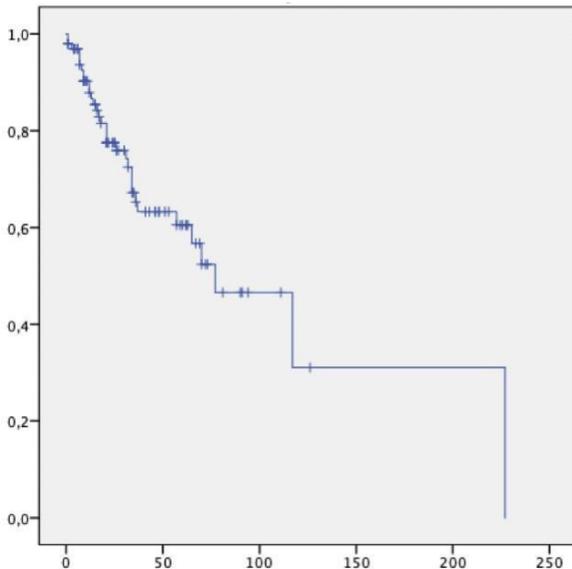


Figura 2 - Sobre vida global mediana geral - Curva Kaplan-Meier de sobrevida global. Abscissa: Tempo em meses.

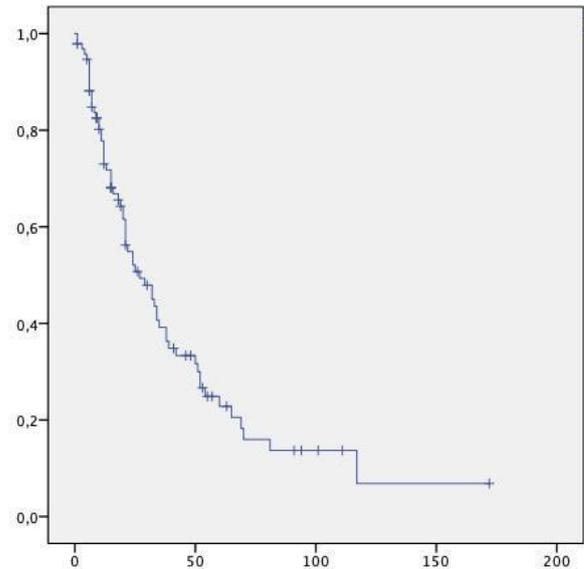


Figura 3 - Sobre vida livre de progressão mediana geral - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão. Abscissa: Tempo em meses.

A mediana de SG com TCTH foi de 117 meses e sem TCTH foi de 70 meses e a SLP com TCTH foi de 54 meses e sem TCTH foi de 21 meses ($p=0,026$).

Em segunda linha ou posterior, 15% (5) receberam daratumumabe e 6% (6) carfilzomibe, ambos associados a outras medicações ou em terapia única. Para SG o resultado foi de 57 meses para os que receberam daratumumabe e de 77 meses para os que não receberam, $p = 0,83$ (log-rank), e em relação a SLP a mediana dos pacientes que receberam daratumumab foi de 21 meses (IC 95%: 17,371 - 24,629). Já dos que não receberam foi de 34 meses (IC 95%: 21,361 - 46,639), $p=0,011$ (log-rank).

Não foi possível determinar a sobrevida global para os pacientes que receberam carfilzomibe, a SLP mediana para os que receberam foi de 29 meses (IC 95%: 18,265-39,735) e de 27 meses (IC 95%: 17,988-36,012) para os que não receberam, $p=0,698$ (log-rank).

Foi realizada uma regressão de Cox para avaliar a influência das seguintes variáveis na SG: idade, número de ciclos na primeira linha, TCTH após primeira linha, tratamento com daratumumabe ou carfilzomibe após primeira linha e quantidade de linhas de tratamento.

Destas variáveis, apresentaram significância o número de ciclos na primeira linha com HR 0,67 (IC95% 0,53-0,86, $p=0,002$) e realização de TCTH com HR 0,11 (IC95% 0,33-0,39, $p=0,001$).

A quantidade de linhas de tratamento obteve significância para SLP, com HR 1,2 (IC95% 1,003-1,662), favorecendo o desfecho (progressão de doença). O subtipo do MM e ISS não influenciaram a SG e SLP.

DISCUSSÃO

Com base na análise deste estudo, foi possível averiguar a concordância com outros trabalhos epidemiológicos e de sobrevida de pacientes com MM na América Latina e no Brasil, mais especificamente⁵. As mudanças relacionadas ao tratamento do MM nos últimos anos, como a quimioterapia em altas doses consolidada pelo TCTH autólogo, bem como os inibidores de proteassoma, possibilitaram grande melhoria aos pacientes em termos de qualidade de vida e de sobrevida⁶. Acredita-se ainda que pela análise dos dados houve melhoria tanto em sobrevida global como em sobrevida livre de progressão de doença nos últimos anos nos pacientes de vida real, representados nos dados deste estudo.

A amostra corresponde a aproximadamente 50% de homens e 50% de mulheres, mas sabe-se que epidemiologicamente a incidência é 1,5x maior em homens³. Limitação que pode estar relacionada às características da população estudada. A mediana de diagnóstico foi concordante com a encontrada globalmente, de 64 anos (65-74 anos)³. O subtipo mais comum de MM é o IgG que correspondeu a 54,5% da amostra, seguidos de IgA e cadeia leve.

Em relação ao estadiamento, não havia informação precisa em 17% da amostra e talvez essa seja a explicação para a ausência de relação entre o estadiamento e o tempo de SLP e de SG, dados divergentes com os da literatura⁷. Como esperado e comprovado, a maioria dos pacientes diagnosticados possuía ISS III com mediana de sobrevida prevista de 29 meses, o que pode ser explicado pelo atraso no diagnóstico e dificuldade em ser e

conhecer os sinais e sintomas iniciais do MM pelos profissionais de saúde, dado observado em outros estudos da América Latina^{4,6}.

Infelizmente a análise citogenética não estava disponível na maioria dos prontuários dos pacientes, a fim de excluir a possibilidade de análise de SG e SLP em relação ao risco prognóstico e ao estadiamento atribuído às diferentes mutações⁷.

Em relação ao tratamento, a primeira linha de escolha foi heterogênea, mas 66,7% dos pacientes receberam VCD o que difere da literatura do Brasil, em que a 1ª escolha tem sido o VTD⁸. Após 16 anos do uso do bortezomibe, os estudos demonstraram melhora em sobrevida com segurança. Portanto, essa droga é utilizada em diversos protocolos⁹. A SG em estudos varia de 61 a 67 meses e a SLP varia de 31 a 38 meses, com as maiores taxas encontradas em esquemas com bortezomibe¹⁰. A maioria dos pacientes deste estudo receberam em 1ª linha regimes com bortezomibe.

Estudo MMyBRAve (Brasil), de pacientes diagnosticados entre 2008 a 2016, demonstrou SG de 70 meses. O presente estudo demonstrou SG de 77 meses, que pode ser atribuído à incorporação de novos agentes à 1ª linha de tratamento¹¹. Já a SLP foi de 27 meses.

Sabe-se que os imunomoduladores e os inibidores de proteassoma associados ao TCTH melhoraram a sobrevida^{8,12}. No entanto, o TCTH não é factível para aproximadamente três quartos (3/4) dos pacientes, seja devido às comorbidades, idade avançada ou pela indisponibilidade dos serviços¹². Atualmente, apesar de se questionar o papel do TCTH, este permanece como padrão terapêutico para os pacientes elegíveis¹².

Neste estudo, 30,3% pacientes receberam TCTH autólogo como terapia de consolidação posterior a alguma linha de tratamento.

Em comparação, por exemplo, com o estudo Mayo Clinic de 2001 a 2010, em que 37% dos pacientes eventualmente realizaram TCTH, notou-se que a taxa ainda foi baixa¹³. Essa diferença pode ser explicada pela indisponibilidade ampla do TCTH no serviço. Notou-se ainda que ambas SG e SLP foram maiores com TCTH, o que corrobora outros estudos^{11,13-14}.

A exposição contínua a diferentes terapias pode estar relacionada à emergência de clones resistentes. A literatura mostra diferentes padrões de resistência à quimioterapia. Um mecanismo que pode ser considerado é a erradicação dos clones quimiossensíveis após a primeira linha de tratamento e a sobrevivência da minoria resistente, que eventualmente torna-se o clone dominante e menos sensível a linhas posteriores de tratamento, o que reduz assim as próximas SLP¹⁵. A quantidade de linhas de tratamento neste estudo reduziu a SLP, ou o tempo de progressão da doença após a primeira linha.

CONCLUSÃO

A análise dos dados obtidos foi importante para o delineamento das características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com mieloma múltiplo atendidos no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO de São Paulo, como um estudo de vida real. É notória a diferença dos resultados de estudos pivotais com os pacientes de vida real, que se apresentam ao diagnóstico com menor performance clínica e muitas vezes com menos recursos de drogas para o tratamento.

No que tange ao tratamento, o transplante de células tronco autólogo permanece

A explicação descrita acima pode estar relacionada às menores taxas de SGe de SLP encontrada neste estudo para os pacientes que utilizaram daratumumabe Carfilzomibe, pois essas drogas só foram utilizadas em linhas posteriores. Estudos de vida real reforçam a importância do uso precoce do Daratumumab mesmo em pacientes com MM refratários e/ou recidivados¹⁶⁻¹⁸.

Em resumo, observou-se maior taxa de sobrevida em relação a estudos prévios, de décadas passadas, o que pode ser atribuído à melhoria dos tratamentos. O TCTH permanece viável e benéfico como tratamento padrão aos elegíveis, com avanços em tempo de sobrevida. O uso dos anti-CD38 deve ser uma opção para pacientes refratários e recidivados em linhas mais precoces de tratamento. Para melhor compreensão quanto aos fatores prognósticos, dados como ISS ao diagnóstico e análise citogenética são imprescindíveis.

benéfico, permite maior tempo de sobrevida global e sobrevida livre de progressão de doença. O uso dos anti-CD38, como o daratumumabe, deve ser feito em linhas mais precoces de tratamento, para pacientes refratários e recidivados, o que resulta em melhores respostas.

Por se tratar de doença heterogênea, as respostas e os desfechos são diferentes entre os serviços, a depender da disponibilidade de drogas e do perfil clínico do paciente. Portanto, caracterizações e análises como as apresentadas são essenciais para o planejamento terapêutico.

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *Cancer J Clin.* 2023;73(1):17–48.
2. Huang J, Chan SC, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE, Xu W, et al. The epidemiological

- landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends. *Lancet Haematol.* 2022;9(9):e670-e677.
3. Kyle RA, Gertz MA, Wilzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2023;78(1):21-33.
 4. Hungria UT, Maiolino A, Martinez G, Colleoni WD, Coelho EO, Rocha L, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. 2008;93(5):791-92.
 5. Curado MP, Oliveira MM, Silva DR, Souza DL. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med.* 2018;7(5):2101-08.
 6. Clinical and epidemiological features of multiple myeloma patients from a low socio-economic region of Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015;37(5):354-55.
 7. International Myeloma Foundation. International Staging System (ISS) and Revised ISS (R-ISS) [Internet]. 2005 [cited 2024 Feb 20]. Available from: <<https://www.myeloma.org/international-staging-system-iss-revised-iss-r-iss>>.
 8. Kerbauy LN, Parmar S, Kutner JM, Gusmão BM, Hamerschlak N. Hematological approaches to multiple myeloma: trends from a Brazilian subset of hematologists. *Across-sectional study. São Paulo Med J.* 2016;134(4):335-41.
 9. Alwahsh M, Farhat J, Talhouni S, Hamadneh L, Hergenröder R. Bortezomib advanced mechanisms of action in multiple myeloma, solid and liquid tumors along with its novel therapeutic applications. 2023;22:146-68.
 10. Saraf S, Patel P, Rondelli D. Epidemiology, biology, and outcome in multiple myeloma patients in different geographical areas of the world. *J Adv Internal Med.* 2012;1(1):20-32.
 11. Hungria VT, Bittencourt R, Martinez GA, Santos JA. A Brazilian real-life experience of multiple myeloma patients: final results from the mmybrave multi-center study. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):4352-53.
 12. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Duarte GO, Bittencourt R, Peters L, et al. Observational study of multiple myeloma Latin America. *Ann Hematol.* 2016;96(1):65-72.
 13. 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):1122-28.
 14. Hungria VT, Martinez-Baños DM, Peñafiel C, Miguel CE, Vela-Ojeda J, Remaggi G, et al. Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study, 2008-2016. *Br J Haematol.* 2020;188(3):383-93.
 15. Salomon-Perzyński A, Jamroziak K, Głodkowska-Mrówka E. Clonal Evolution of Multiple Myeloma - Clinical and Diagnostic Implications. *Diagnostics.* 2021;11(9):1534.
 16. Offidani M, Corvatta L, Morè S, Nappi D, Martinelli G, Olivieri A, Cerchione C, et al. Daratumumab for the Management of Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Current and Emerging Treatments. *Front Oncol.* 2021;10:624661.
 17. Dimopoulos MA, Richardson P, Lonial S. Treatment options for patients with heavily pretreated relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022;22(7):460-73.
 18. Minakata D, Fujiwara SI, Yokoyama D, Noguchi A, Aoe S, Oyama T, et al. Relapsed and refractory multiple myeloma: a systematic review and network meta-analysis of the efficacy of novel therapies. *Br J Haematol.* 2023;200(6):694-703.