

Mieloma múltiple en Chile: Respuesta a tratamiento en pacientes con mieloma múltiple elegibles para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

CAMILA PEÑA¹, JORGE ROJAS-VALLEJOS^{2,a,b}, MARCELA ESPINOZA³, JAVIERA DONOSO⁴, PABLO SOTO⁵, DANIELA CARDEMIL⁶, SANDRA ARANDA⁷, CAROLINA CONTRERAS⁸, CARMEN GLORIA VERGARA⁹, GABRIEL LA ROCCA¹⁰, ROCÍO OSORIO¹¹, HERNÁN LÓPEZ-VIDAL^{12,15}, MAURICIO CHANDÍA¹³, CHRISTINE ROJAS¹⁴

Response rates to first-line treatment in eligible patients to autologous stem transplantation in Chile

Background: The treatment of choice of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) is an induction with proteasome inhibitors followed autologous stem cell transplantation (HSCT). Since 2013, the treatment of these patients in the public system is based on CTD (cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone). **Aim:** To evaluate the response rates achieved with CTD, and the results of HSCT in patients with NDMM in the public setting. **Material and Methods:** Data from patients considered as candidates for HSCT from different centers of the National Adult Antineoplastic Drug Program (PANDA, for its acronym in Spanish), diagnosed between 2013 and 2017, was analyzed. The response to treatment of first and second lines of treatment was evaluated, in addition to the results of HSCT. An optimal Response was defined as the sum of strict complete remission, complete remission and very good partial response (sCR, CR and VGPR). **Results:** One hundred and seventy-seven patients were analyzed, 54% women, and 53% with IgG multiple myeloma. Information about the international staging system was retrieved in 127 patients (71%). Seventeen percent were ISS I, 22% in ISS II and 32% ISS III. CTD was used as first treatment in 106 patients (60%), and cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CyBorD) in 13 (7%). As first line, CTD had an overall response of 50.9%, and CyBorD of 76.9%. Thirty patients were treated with bortezomib as second line treatment. Forty patients (22%) underwent HSCT. The 5-year Overall Survival (OS) in transplanted patients and non-transplanted patients was 100 and 62% respectively ($p < 0.01$). **Conclusions:** The response rate achieved by CTD in these patients is suboptimal. The response to CyBorD was better.

(Rev Med Chile 2019; 147: 1561-1568)

Key words: Bortezomib; Dexamethasone; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Multiple Myeloma.

¹Sección de Hematología, Servicio de Medicina. Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

²Facultad de Economía y Negocios, Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

³Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile.

⁴Unidad de Hematología. Hospital Sótero del Río. Santiago, Chile.

⁵Unidad de Hematología, Servicio de Hematología, Oncología y Cuidados Paliativos. Hospital de Puerto Montt. Puerto Montt, Chile.

⁶Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico de Magallanes. Punta Arenas, Chile.

⁷Servicio de Hematología. Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

⁸Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional de Rancagua. Rancagua, Chile.

⁹Servicio de Hematología. Hospital Regional de Rancagua. Rancagua, Chile.

¹⁰Unidad de Hematología. Hospital Regional de Coyhaique. Coyhaique, Chile.

¹¹Sección de Hematología, Servicio de Medicina. Hospital Regional de Arica, "Dr. Juan Noé Crevani". Arica, Chile.

¹²Servicio de Hematología. Hospital Barros Luco-Trudeau. Santiago, Chile.

¹³Servicio de Hematología. Hospital Regional de Concepción. Concepción, Chile.

¹⁴Unidad de Hematología, Servicio de Medicina. Hospital "Dr. Gustavo Fricke". Viña del Mar, Chile.

¹⁵Hematología, Unidad de Oncología. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^aIngeniero Civil.

^bPhD.

Fuente de apoyo financiero: No hay.

Recibido el 11 de septiembre de 2019, aceptado el 13 de diciembre de 2019.

Correspondencia a: Jorge Rojas-Vallejos
Facultad de Economía y Negocios, UNAB. Av. Fernández Concha 700, Las Condes, Chile.
jorge.rojas.v@unab.cl

El estándar de tratamiento del mieloma múltiple (MM) consiste en inducción, consolidación con altas dosis de quimioterapia y rescate con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y mantención con drogas inmunomoduladoras o inhibidores de proteosoma¹. A pesar de la introducción de nuevas drogas con mayores tasas de respuesta, que han doblado la sobrevida², en el sistema público de salud de nuestro país aún se están usando esquemas antiguos con vincristina, adriamicina y dexametasona (VAD)³, y desde 2013 ciclofosfamida, talidomida y dexametasona (CTD)⁴. Con este último esquema, las tasas de remisión completa (RC) corresponden a 13% y de muy buena respuesta parcial (MBRP) a 30%¹. En algunos casos, y principalmente en segunda línea, algunos centros logran conseguir la compra de bortezomib, usando ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CyBorD).

Se debe agregar que, si bien pacientes en respuesta parcial también se benefician de TAPH⁵, solo es posible recibir este procedimiento en el sistema público en pacientes con RC o MBRP, además, de los requisitos de ser paciente de 60 años o menos y sin comorbilidades importantes.

Aquí radica la importancia de evaluar las respuestas obtenidas con el actual régimen de tratamiento en pacientes recientemente diagnosticados de MM en el sistema público.

Material y Métodos

Estudio retrospectivo observacional, multicéntrico y nacional. Pacientes de 18 a 60 años con MM sintomático recientemente diagnosticado, tratados en el sistema de salud público chileno, entre los años 2013 y 2017. Se analizaron características demográficas, clínicas y terapéuticas. Se definió la respuesta según los criterios del *International Myeloma Working Group*⁶. Se evaluó respuesta a tratamiento de primera y segunda línea, además de la realización de TAPH. Se consideró en respuesta óptima (RO) a los pacientes en RCs (respuesta completa estricta), RC o MBRP. Se definió respuesta global (RG) a pacientes con RO o respuesta parcial (RP). Los pacientes se catalogaron según número de líneas de tratamiento: Primera línea como tratamiento inicial; si no lograron MBRP, recibieron segunda y tercera línea de tratamiento, con el objetivo de lograr respuesta y trasplantarse.

Se evaluó sobrevida global (SG) por curvas de Kaplan-Meier y se comparó grupos mediante log rank. Como control de robusticidad se realizó un modelo logístico para analizar las variaciones en la probabilidad de sobrevida dependiendo de las características específicas más relevantes de los pacientes, y así poder verificar los resultados observados en las curvas de sobrevivencia.

Modelo logístico⁷

Los modelos logísticos se utilizan para analizar la relación que puede existir entre una variable dependiente discreta y un conjunto de variables que pueden ser continuas o discretas⁶. En este caso, la variable dependiente corresponde a si un paciente muere ($Y = 1$) o si sobrevive ($Y = 0$). Dado que esta es una variable dicotómica, entonces aplicamos un modelo logístico binario del tipo,

donde corresponde al conjunto de variables dado por el *International Staging System* (ISS), CyBorD (que es una variable *dummy* igual a 1, si el paciente alguna vez recibió CyBorD y 0 si no), sexo (*dummy* igual a 1 si es mujer y 0 si no) y la edad a la fecha del diagnóstico.

Resultados

Se recopilaron datos de 177 pacientes candidatos a TAPH durante el período de estudio. El 54% fueron mujeres. La mediana de edad fue de 52,5 años. Los tipos de MM se dividieron en MM IgG en 53%, MM IgA en 13,5% y MM de cadenas livianas (CL) en 21%. Se obtuvo ISS en 127 pacientes (71%). Se diagnosticó en ISS I a 17%, en ISS II a 22% y en ISS III a 32,2%. Las características basales de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

Como primera línea se usó CTD en 106 pacientes (59%), TalDex (talidomida y dexametasona) en 11 (6,2%), CyBorD (ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona) en 13 (7,3%) y MPT (melfalán, prednisona y talidomida) en 10 (5,6%). Los pacientes que recibieron CTD y CyBorD en primera línea obtuvieron RG en 50,9% y 76,92%, respectivamente; y de RO de 30% y 46%, respectivamente. En segunda línea, con intención de llegar a TAPH, se usó CyBorD en 37 pacientes, los que lograron una RO en 62%. Las tasas de respuesta global (RG) en la primera línea de tratamiento se muestran en la Tabla 2.

Tabla 1. Estadísticas descriptivas de la muestra de los pacientes

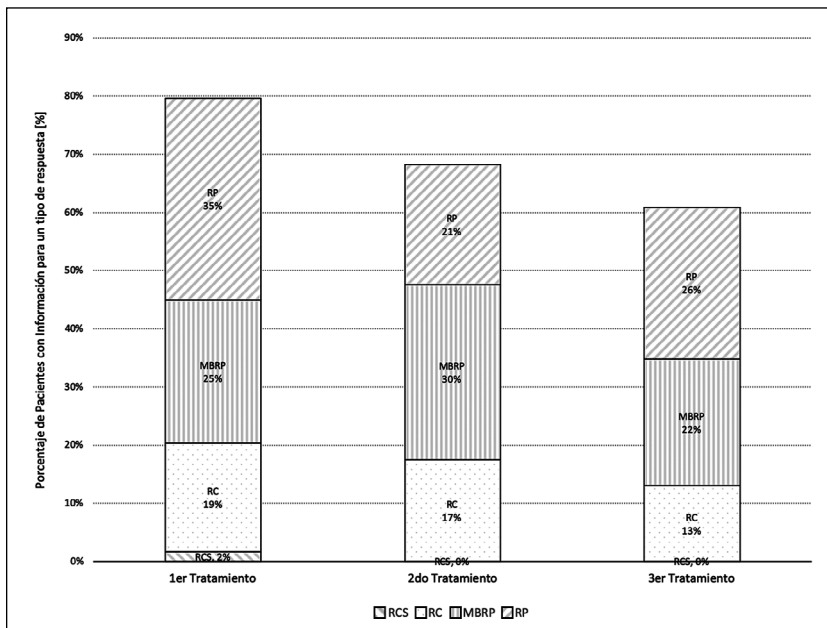
Variable	n/%
Edad al diagnóstico [años]	52,95
Mín-máx [n]	25-60
Sexo (mujer = 1)	96 (54%)
ISS	
I	31 (17%)
II	40 (22%)
III	57 (32%)
Sin Información	49 (27)
TAPH	40 (23%)
Tipo de Mieloma	
IgA	24 (13%)
IgG	94 (53%)
IgM	2 (1%)
Kappa	18 (10%)
Lambda	20 (11%)
Sin información	19 (10%)

En las Figuras 1, 2 y 3 se muestran las respuestas con la primera, segunda y tercera línea de tratamiento con intención de llegar a TAPH, respectivamente. En segunda línea de tratamiento se muestra una más alta tasa de MBRP, la que después disminuyó en la tercera línea.

Tabla 2. Regímenes quimioterápicos usados en primera línea y tasa de respuesta global

Tipo tratamiento	n	Frecuencia [%]	Respuesta global [n]	Respuesta global [frec. %]
CTD	106	59,89	54	50,94
CyBorD	13	7,34	10	76,92
D	1	0,56	1	100
MP	1	0,56	0	0
MPT	10	5,65	3	30
TD	11	6,21	8	72,73
VAD	16	9,04	11	68,75
VD	1	0,56	1	100
Sin información	18	10,17	6	33,33

Se realizó TAPH solo en 40 de los pacientes (23%). De los pacientes que recibieron CyBorD en al menos un ciclo, 34% se trasplantó vs 17% en quienes recibieron otros esquemas. La SG a 5 años fue de 70%, con 100% en pacientes trasplantados versus 62% en los no trasplantados ($p = 0,0002$), con sobrevida media de 92 meses versus no alcanzado. Las curvas de sobrevida se muestran en la Figura 4.

**Figura 1.** Líneas de tratamiento y criterios de respuesta.

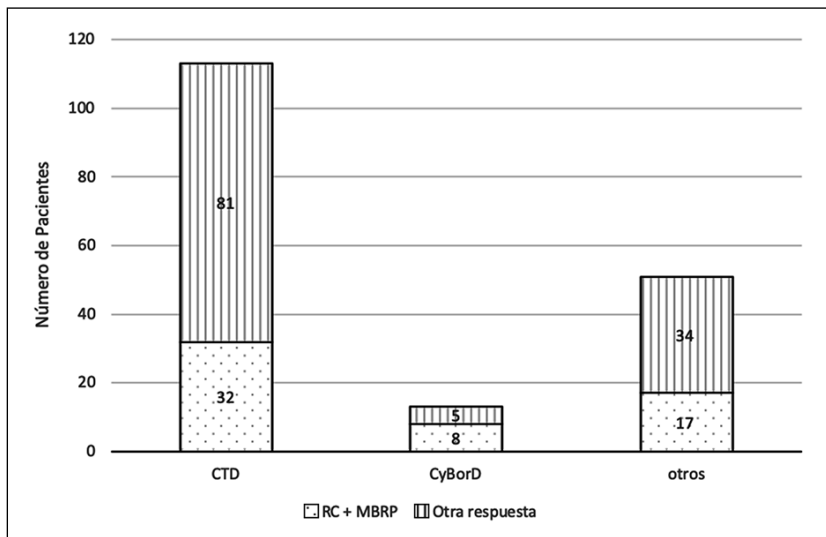


Figura 2. Respuestas a tratamientos. RC: Respuesta completa. MBRP: Muy buena respuesta parcial. RP: Respuesta parcial. CTD: Ciclofosfamida, Talidomida, Dexametasona. CyBorD: Ciclofosfamida, Bortezomib, Dexametasona. RC: Respuesta completa. MBRP: Muy buena respuesta parcial.

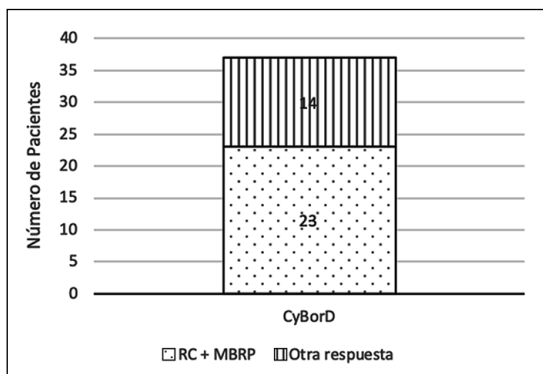


Figura 3. Respuestas a 2ª Línea. CyBorD: Ciclofosfamida, Bortezomib, Dexametasona. RC: Respuesta completa. MBRP: Muy buena respuesta parcial.

Utilizando el método de máxima verosimilitud para estimar el modelo logístico y con un tamaño muestral de 128 observaciones disponibles, se encontró que con un nivel de significancia del 1%, la variable ISS fue estadísticamente significativa en explicar la muerte de un paciente, siendo el efecto marginal de aumentar la probabilidad de muerte aproximadamente 12%. Esto es, para un aumento en el ISS de una unidad, la probabilidad de muerte aumenta en 12%, manteniendo todo lo demás constante. De igual modo, cuando el paciente fue tratado con CyBorD, se encontró al

5% de significancia que la probabilidad de muerte disminuyera en 22%, comparado con aquellos pacientes tratados con otras drogas, manteniendo todo lo demás constante (*ceteris paribus*).

Realizando el mismo tipo de análisis, pero para la probabilidad de trasplante, se obtuvo que las variables con mayor significancia estadística correspondieron a ISS y la edad a la fecha del diagnóstico. Ambas disminuyeron la probabilidad de trasplante a medida que aumentaban. Por cada unidad que aumenta el ISS, la probabilidad de trasplante cayó en 7%, asumiendo otras variables constantes. Mientras que para la edad, la probabilidad de trasplante cayó en 1%, manteniendo otras variables inalteradas. Si bien el efecto de la edad fue pequeño, de todos modos, fue estadísticamente significativo.

Discusión

El presente estudio mostró que el régimen usado hasta 2017 (CTD) es insuficiente para llegar a RO y así lograr trasplantar a los pacientes con MM recientemente diagnosticados en nuestro sistema público de salud.

En cuanto a características demográficas y clínicas, llamó la atención el predominio del sexo femenino. Ya había sido reportado en un estudio chileno publicado⁸. Solo encontramos esta pre-

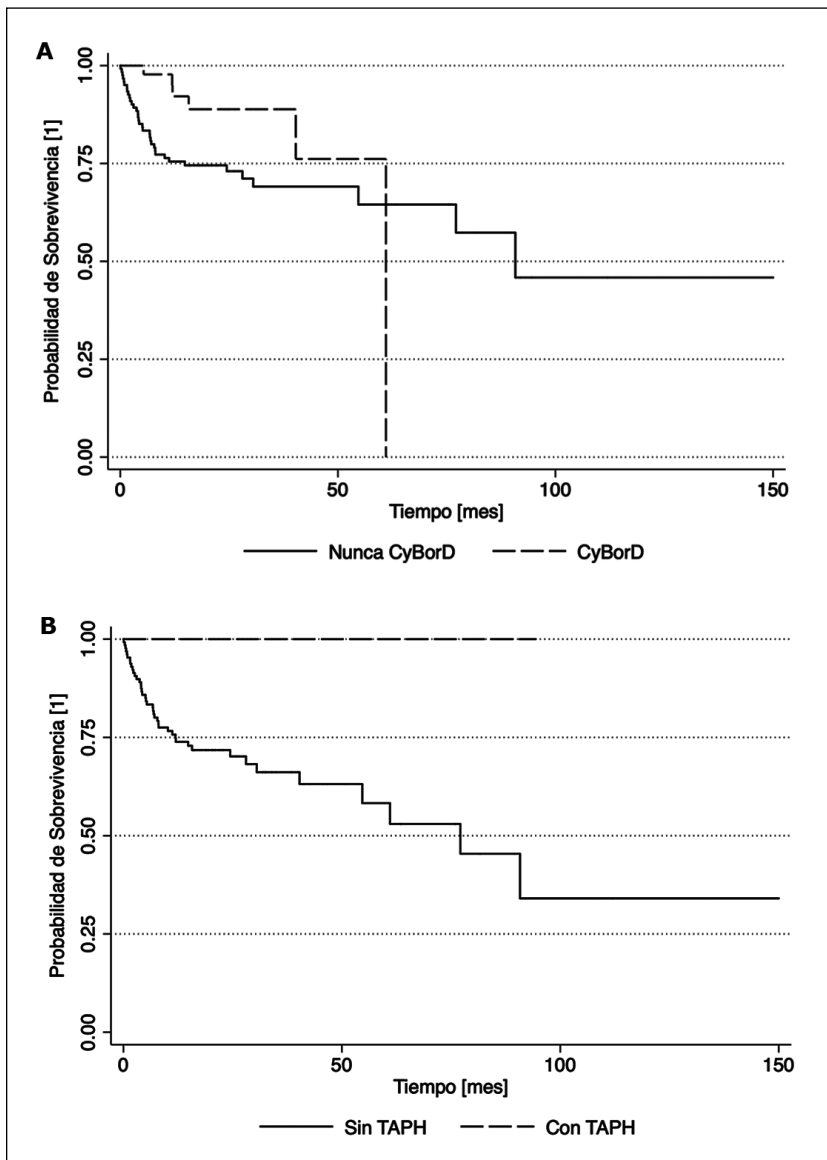


Figura 4. Curvas de supervivencia de pacientes tratados con CyBorD y trasplantados. **A:** Curva de supervivencia pacientes que utilizaron CyBorD y los que nunca utilizaron CyBorD ($n = 42$; $\chi^2 = 3,54$, valor $p = 0,060$). **B:** Curva de supervivencia Pacientes trasplantados (con TAPH) y los que no (sin TAPH) ($n = 42$; $\chi^2 = 15,64$, valor $p = 0,0001$).

dominancia de mujeres en otro reporte en que se caracteriza una cohorte de pacientes brasileños con MM de bajo nivel socioeconómico. Ellos reportaron una relación H/M de 0,6/1⁹⁺.

La mayor parte de nuestros pacientes candidatos a TAPH fueron diagnosticados en ISS III, lo que es común en Latinoamérica, donde el MM se diagnostica en etapas más avanzadas. Una posible explicación de esto es el menor acceso al sistema de salud en la región. En un estudio sobre pacientes con MM en Latinoamérica, Hungría et

al. reportaron 72% en etapa III de Durie Salmon y 30% en ISS de III¹⁰.

Como se mencionó al principio, el régimen recomendado y financiado por el sistema público chileno desde 2013 y hasta la fecha de este estudio es CTD. No existe financiamiento para drogas de nueva generación como lenalidomida, bortezomib o daratumumab, lo que es muy recurrente en la región. En el presente estudio solo 6,2% logró usar bortezomib como primera línea. En el estudio de Hungría et al.¹⁰, que estudió a 852 pacientes lati-

noamericanos, el régimen más usado en primera línea (casi en dos tercios de los pacientes) fue el VAD. El 20% recibió talidomida y dexametasona; ningún paciente recibió bortezomib o lenalidomida. Es más, menos de 10% de los candidatos a TAPH los recibió como quimioterapia de rescate. En otro estudio brasileño, que incluyó MM diagnosticados desde 2006 al 2014, el régimen más usado fue el CTD, usado en 50,7%⁸.

En este punto cabe destacar que desde octubre de 2019, el sistema público comenzará a financiar bortezomib y lenalidomida en estos pacientes, a través de la Ley de Garantías Explícitas en salud (GES).

Respuestas globales con CTD

Como se mencionó, las indicaciones para llevar a TAPH a nuestros pacientes son limitadas. Una de estas limitaciones es que los pacientes deben lograr respuesta equivalente a RO. Nuestros resultados muestran una tasa de RG con CTD de 50,94%, mientras que la RO llegó a 30%. Estos resultados son menores comparados con la literatura: Morgan et al.⁴ reportó una RG de 82,5% y una RO de 43,2%. Yang et al.¹¹ encontró una RG 87,7% y una RO de 47,7%. Sidra et al. y Wu et al.^{12,13} mostraron RO de 21% y 45%, respectivamente, con CTD en primera línea.

El bortezomib, fármaco aprobado por la *Food And Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica desde el 2008 como primera línea en MM, causa farmacológicamente proteólisis del inhibidor kappa beta, incrementando el factor nuclear kappa beta NFK b¹⁴. Se describen tasas de RO de 32%-62%¹⁵⁻¹⁷. En nuestro estudio, los pacientes que recibieron inducción con bortezomib fueron la minoría. Sin embargo, la diferencia en respuestas globales alcanzadas fue importante en comparación con CTD (76% versus 50%). Esta mejor respuesta se observa incluso al analizar los pacientes que usaron en segunda línea este fármaco, con mayores tasas de MBRP en este grupo. Esperamos que la introducción de nuevas drogas por parte del GES incremente significativamente las respuestas obtenidas con el actual régimen.

Trasplante

En general, se trasplanta a un tercio de todos los pacientes con diagnóstico de MM, ya sea por avanzada edad o por comorbilidades importantes.

En la experiencia de la Clínica Mayo desde 2001 al 2010 se realizó TAPH a 37% del total de pacientes, y un 56% de los que eran elegibles². En el reporte de Hungria et al.¹⁰, el TAPH se realizó a 26,9% de los pacientes, un 58,6% de los candidatos. Según lo reportado por Peña et al.⁸, en Chile sólo logran trasplante 6,6% del total de los pacientes con MM, y 18% de los que se consideran candidatos, una cifra inaceptable. Nuestro reporte va en esa línea, ya que encontramos que sólo 23% de los candidatos a TAPH en el sistema público chileno reciben finalmente este procedimiento.

Como ya se mencionó, varios factores son los que explican esta baja tasa de trasplante en pacientes considerados candidatos a este procedimiento al diagnóstico. Uno es el criterio de edad, ya que en la mayoría de los protocolos internacionales no existe restricción según este factor. Esto es un importante punto a evaluar, ya que según el modelo de regresión realizado, sólo el ISS y la edad del paciente a la fecha de diagnóstico tienen importancia en determinar si éste podrá llegar al trasplante o no. Por otro lado está la respuesta solicitada (RC o MBRP), que son estrictas considerando que existen estudios que avalan buenas respuestas en pacientes trasplantados en RP⁵. Si bien las indicaciones para TAPH son estrictas, creemos que además la baja profundidad de las respuestas logradas con CTD u otros regímenes sin bortezomib está influyendo en este mal resultado.

Por otro lado, debemos mencionar que no está garantizada la mantención postrasplante, que se considera manejo estándar^{18,19}.

Sobrevida

En cuanto a sobrevida, Hungria et al.¹⁰ reportó una SG a 5 años estimada de 56% con regímenes basados mayormente en talidomida. Otro estudio con inducciones con CTD, Taldex o VAD tuvo SG a 5 años de 55%²⁰.

En general, nuestra cohorte tiene una SG a 5 años que alcanzó 70%, sin embargo, este dato debe tomarse con cautela, debido a que son pacientes muy jóvenes (60 años o menos), no comparable a otros estudios.

Existe, además, gran diferencia en sobrevida entre los que lograron el TAPH versus los que no lo lograron, lo que nos insta a lograr una mejor terapia de inducción.

De especial consideración y preocupación, es lo reportado en un reciente estudio poblacional²¹ de

17 países latinoamericanos, en que se vio que entre 1995 a 2013 Chile tuvo la mayor tasa de mortalidad en pacientes con MM, lo que podría deberse a un diagnóstico más tardío y a un tratamiento menos eficaz. De hecho, un ISS bajo al diagnóstico y el tratamiento con CyBorD fueron los factores más relevantes y estadísticamente significativos en disminuir la probabilidad de muerte, pudiendo llegar a 30% conjuntamente.

Conclusión

La respuesta óptima alcanzada por CTD en nuestros pacientes es insuficiente. Con la estrategia actual sólo logró TAPH 23% de los pacientes candidatos. Creemos que estos resultados dan pie para justificar el financiamiento de estas “nuevas drogas” en primera línea para pacientes candidatos a TAPH en el sistema público y así poder darles a los pacientes un tratamiento más eficaz.

Referencias

1. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Facon T, Caillot D, Escoffre M, et al. Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). *Blood* 2015; 126 (23): 391.
2. 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.
3. Segeren CM, Sonneveld P, Van der Holt B. Vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 105 (1): 127-30.
4. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Navarro Coy N, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica* 2012; 97 (3): 442-50.
5. Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood* 2014; 124 (6): 882-90.
6. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17 (8): e328-46.
7. Prentice R. Use of the logistic model in retrospective studies. *Biometrics* 1976; 32 (3): 599-606.
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: 869-75.
9. Minnicelli C, Maciel J, Hassan R, Lemos T. Clinical and epidemiological features of multiple myeloma patients from a low socio-economic region of Brazil. *Rev bras hematol hemoter* 2015; 37 (5): 354-5.
10. 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.
11. Yang DH, Kim YK, Sohn SK, Chung JS, Joo YD, Lee JH, et al. Induction treatment with cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: A phase II study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2010; 10 (1): 62-7.
12. Wu P, Davies FE, Horton C, Jenner MW, Krishnan B, Alvares CL, et al. The combination of cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone is an effective alternative to cyclophosphamide - vincristine - doxorubicin - methylprednisolone as induction chemotherapy prior to autologous transplantation for multiple myeloma: a case-matched analysis. *Leuk Lymphoma* 2006; 47 (11): 2335-8.
13. Sidra G, Williams CD, Russell NH, Zaman S, Myers B, Byrne JL. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone for patients with refractory, newly diagnosed or relapsed myeloma. *Haematologica* 2006; 91 (6): 862-3.
14. Lü S, Wang J. The resistance mechanism of proteasome inhibitor bortezomib. *Biomark Res* 2013; 1 (1): 13.
15. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010; 376 (9758): 2075-85.
16. Palumbo A, Gay F, Falco P, Crippa C, Montefusco V, Patriarca F, et al. Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation-maintenance in untreated multiple

- myeloma patients. *J Clin Oncol* 2010; 28 (5): 800-7.
17. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28 (30): 4621-9.
 18. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371 (10): 895-905.
 19. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012; 366 (19): 1782-91.
 20. Crusoe E, Higashi F, Padilha MP, Miranda EC, 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.
 21. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med* 2018; 7 (5): 2101-8.

Tabla A.1. Modelo logístico probabilidad de muerte

Variable	Coef.	Err. Std.	Valor p	dy/dx	Err. Std.	Valor p
ISS	0,757	0,316	0,017	0,117	0,045	0,009
CyBorD	-1,399	0,757	0,065	-0,217	0,105	0,040
Sexo	0,270	0,457	0,554	0,042	0,071	0,554
Edad	-0,020	0,042	0,627	-0,003	0,006	0,621
N° Obs.	128					
RPV	-62,049					

Tabla A.2. Modelo logístico probabilidad de trasplante

Variable	Coef.	Err. Std.	Valor p	dy/dx	Err. Std.	Valor p
ISS	-0,415	0,262	0,114	-0,074	0,046	0,108
CyBorD	0,578	0,463	0,211	0,103	0,081	0,206
Sexo	-0,219	0,443	0,622	-0,039	0,078	0,621
Edad	-0,068	0,027	0,012	-0,012	0,005	0,013
N° Obs.	128					
RPV	-65,394					

RPV corresponde al *ratio* de pseudoverosimilitud. En ambas tablas se utilizaron errores estándares robustos. Los efectos marginales (dy/dx) se calcularon utilizando el método Delta.