

# Sobrevida de pacientes portadores de mieloma múltiplo atendidos em hospital de referência no Sul de Santa Catarina\*

## *Survival of patients with multiple myeloma attended in a reference hospital in South Santa Catarina*

Thiago Mamôru Sakae<sup>1</sup>, Nestor Antônio Ferraro dos Santos<sup>2</sup>, Maria Zélia Baldessar<sup>3</sup>

\*Recebido da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) e Hospital Nossa Senhora da Conceição, Tubarão, SC.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O mieloma múltiplo (MM) é uma proliferação maligna monoclonal de plasmócitos derivados de um único clone. Devido à variedade de disfunções orgânicas causada pela neoplasia e a não descoberta da cura, conseqüentemente a sobrevida torna-se um desafio para este grupo de pacientes. O objetivo deste estudo foi analisar o perfil epidemiológico e a sobrevida dos pacientes portadores de MM internados no hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) da cidade de Tubarão entre 1998 e 2008.

**MÉTODO:** Estudo retrospectivo, em que se revisaram os prontuários de pacientes portadores de MM atendidos no HNSC. A amostra foi composta por 46 pacientes, sendo excluídos os que mudaram o local de atendimento. A análise de sobrevida foi observada através do método de Kaplan-Meier e análise multivariada por regressão de Cox.

**RESULTADOS:** A média de idade foi de 68,3 anos, 56,5% eram do sexo feminino, 78,3% brancos, 15,2% eram ne-

gros e 6,5% pardos. As manifestações clínicas mais comuns foram: dor óssea (93,5%), anemia (95,7%) e insuficiência renal (43,5%). Na análise de sobrevida, a única variável que obteve significância estatística foi insuficiência renal ( $p = 0,026$ ). Para mortalidade, insuficiência renal ( $p = 0,018$ ) e anormalidades da coagulação ( $p = 0,011$ ) apresentaram significância na regressão de Cox.

**CONCLUSÃO:** O perfil epidemiológico mostrou leve predominância no sexo feminino e com maior número de pacientes da cor branca. Dor óssea foi a queixa mais frequente. Insuficiência renal e anormalidade da coagulação tiveram associação com a mortalidade dos pacientes com MM.

**Descritores:** Análise de sobrevida, Análise multivariada, Estudos históricos de *coortes*, Mieloma múltiplo, Prognóstico.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The multiple myeloma (MM) is a monoclonal malignant proliferation of plasma cells that derive from a unique clone. Due to the variety of organic dysfunctions caused by this neoplasia and to the not discovered cure, consequently the survival becomes a challenge for this patients group. The objective of this study was to analyze epidemiologic profile and the survival of the patients who have MM attended at the hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) in Tubarão city, South Brazil, between 1998 and 2008.

**METHOD:** Retrospective study that revised the patients' handbooks with MM disease and that were taken care at HNSC. The sample was composed by 46 patients, being exclusion criteria patients that moved the attendance place. The analysis of survival was tested through the Kaplan-Meier method and the multivariate analysis by regression of Cox.

**RESULTS:** The average age was of 68.3 years old, 56.5% was female, 78.3% white people, 15.2% black people and 6.5% mediums brown. The most common clinical manifestations were: bone pain (93.5%), anemia (95.7%) and renal insufficiency (43.5%). In the survival analysis, the

1. Médico. Doutorando em Ciências Médicas (UNISUL/UFSC); Mestre em Saúde Pública/Epidemiologia da Universidade Federal de Santa Catarina; Corpo Docente da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

2. Graduando de Medicina da Universidade Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

3. Médica Hematologista; Mestre em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense; Corpo Docente da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

Apresentado em 26 de janeiro de 2010

Aceito para publicação em 27 de abril de 2010

Endereço de correspondência:

Dr. Thiago Mamôru Sakae

Av. Marcolino Martins Cabral, s/n

Anexo ao Hospital Nossa Senhora da Conceição  
88701-900 Tubarão, SC.

E-mail: thiagosakae@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

only variable that presented statistic significance was renal insufficiency ( $p = 0.026$ ). For mortality, renal insufficiency ( $p = 0.018$ ) and abnormalities of the coagulation ( $p = 0.011$ ) presented significance in the Cox regression.

**CONCLUSION:** The epidemiologic profile showed a slight predominance in female and a higher number of white patients. Pain in the bones was the most frequent complaint. Renal insufficiency and abnormalities of the coagulation were associated with the mortality of the patients with MM.

**Keywords:** Historical studies of cohorts, Multiple myeloma, Multivariate analysis, Prognostic, Survival analysis.

## INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) representa uma proliferação maligna de plasmócitos derivados de um único clone<sup>1</sup>. O tumor, seus produtos e a resposta do hospedeiro resultam em diversas disfunções orgânicas e sintomas de dor ou fraturas ósseas, insuficiência renal (IR), suscetibilidade à infecções, anemia, hipercalcemia e em certas ocasiões, anormalidades da coagulação, sintomas neurológicos e manifestações vasculares de hiperviscosidade<sup>1</sup>. É importante ressaltar que a doença óssea é a característica principal do mieloma múltiplo, sendo responsável pelo aumento da morbidade e mortalidade<sup>2</sup>.

Em relação à sua etiologia, ainda permanece desconhecida. Constatou-se aumento da frequência do mieloma em indivíduos expostos à irradiação, trabalho com madeira e couro, lavradores e exposição aos derivados de petróleo<sup>1</sup>. Foram detectadas diversas alterações cromossômicas, com predomínio de deleções 13q14, deleções 17p13 e anormalidades 11q<sup>1</sup>.

Com uma estimativa de 86.000 novos casos de MM por ano no mundo, é o segundo câncer hematológico mais prevalente depois do linfoma não-Hodgkin, compondo 1% de todos os cânceres<sup>3,4</sup>. Há estimativa de 62.546 mortes por ano, sendo aproximadamente 2% de todas as mortes por câncer<sup>3,5</sup>. Nos EUA, o MM é mais comum entre afro-descendentes e ocorre mais frequentemente em homens do que em mulheres (3:2)<sup>3</sup>. O risco de desenvolver MM aumenta com a idade<sup>6</sup>, não tem cura, sendo que a média de vida é de três anos e menos de 10% vivem mais do que 10 anos<sup>3,7,8,9</sup>.

A principal manifestação clínica do mieloma está relacionada com a destruição óssea<sup>10,11</sup>. Esta complicação resulta de um desequilíbrio na formação e reabsorção óssea<sup>2</sup>. As lesões osteolíticas induzem fraturas de ossos longos ou fraturas por compressão da espinha vertebral e dor óssea como sintomas mais frequentes do MM<sup>3</sup>.

Outra importante comorbidade é a suscetibilidade aumentada às infecções, atribuída principalmente à imunodeficiência associada à doença de base, caracterizada por diminuição na produção de imunoglobulinas<sup>12,13</sup>. Além do que,

ocorre crescimento de células malignas dentro do ambiente da medula óssea lotando este local de células neoplásicas, enfraquecendo o sistema imune e aumentando o risco de infecções<sup>3</sup>.

A IR está presente em aproximadamente 20% dos pacientes com MM. Mais de 50% dos pacientes recentemente diagnosticados têm um decréscimo na depuração da creatinina; e, em torno de 9% necessitam de diálise por IR grave<sup>14,15</sup>. Descrições clássicas relatam que, durante o curso clínico do MM, 15% a 30% dos pacientes podem apresentar manifestações hemorrágicas, que variam de acordo com o seu tipo (15% para IgG e 30% para IgA)<sup>16</sup>.

O tratamento do MM vem mudando com consequente melhora da sobrevida e deve ser bem avaliado e os pacientes incluídos em grupos bem definidos. Aqui estão considerados as condições clínicas do paciente e o meio social ao qual está inserido e que serão decisivos na escolha do tratamento<sup>17-19</sup>.

Nos pacientes assintomáticos em estágio I a recomendação é observação e seguimento até a sua progressão com sintomas e lesões em órgão alvo<sup>19</sup>. Já pacientes ineligíveis para transplante de medula óssea (TMO), idosos ou com desempenho ruim a recomendação atual é do uso da combinação entre melfalan, talidomida e prednisona nas doses preconizadas. Alguns estudos ajustados preconizam alguns critérios e o uso do inibidor de proteossoma (bortezomibe). Para os portadores de mieloma elegíveis para TMO, com idade inferior a 60 anos e bom desempenho, o tratamento inicial deve incluir talidomida, dexametasona e o uso de bortezomibe, se disponível<sup>18-20</sup>.

As opções terapêuticas em pacientes com doença agressiva e alterações genéticas desfavoráveis (deleção do cromossomo 13q) não são de consenso na literatura, mas as opções ficam restritas ao uso de bortezomibe associado à dexametasona, ou o uso do protocolo VAD com TMO a seguir. Na manutenção pós-transplantes, podem ser considerados o uso de talidomida e pamidronato e naqueles pacientes com recidiva pós-transplantes várias opções podem ser usadas sempre considerando o uso da talidomida, dexametasona, bortezomibe e até mesmo um segundo transplante, se o paciente for elegível<sup>17-20</sup>.

O objetivo deste estudo foi analisar o perfil epidemiológico e os fatores associados à sobrevida dos pacientes portadores de mieloma múltiplo.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) sob protocolo 09.062.4.01.III, realizou-se este estudo de *coorte* retrospectiva, em que se analisaram o perfil epidemiológico e a sobrevida dos pacientes portadores de mieloma múltiplo atendidos

no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) da cidade de Tubarão, no período entre 1998 e 2008.

O projeto foi planejado de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

A coleta dos dados procedeu-se a partir da revisão de prontuários de pacientes atendidos e/ou que estiveram internados no HNSC e contato telefônico para coleta de variáveis faltantes e desfecho de última data de contato.

Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de MM que foram atendidos e/ou ficaram internados no HNSC e acompanhados em consultório de Hematologia na cidade de Tubarão no período do estudo. Foram excluídos os pacientes que mudaram o local de acompanhamento no período.

As variáveis coletadas foram: sexo, idade, cor, escolaridade, procedência, dor óssea, desenvolvimento de anemia, infecção, insuficiência renal (IR), anormalidades de coagulação e/ou trombose venosa no período de acompanhamento; cálcio, TAP, KPTT, número de internações, número de internações por quadro infeccioso, tipo de tratamento (alqueron, transplante de medula óssea, dexametasona, ciclofosfamida e/ou talidomida), data do início dos sintomas (idade de descoberta da doença), óbito e data do óbito.

Os dados foram armazenados no programa Epidata 3.1 e analisados com o SPSS 15.0. As variáveis independentes foram observadas através de análises bivariadas utilizando-se o teste Qui-quadrado de Pearson. A análise de sobrevivência foi observada através do método de Kaplan-Meier utilizando o *log-rank* para comparação de cada exposição. A análise multivariada para controle de fatores associados à mortalidade foi realizada através da regressão de Cox. O nível de confiança adotado foi de 95%. Os pontos de corte das variáveis independentes foram baseados em modelos conceituais.

## RESULTADOS

A amostra foi composta por 46 pacientes. As características sócio-demográficas estão apresentadas na tabela 1. Destaca-se prevalência ligeiramente superior no sexo feminino (56,5%), sendo a média de idade  $68,3 \pm 9,93$  anos; predomínio na cor branca (78,3%), seguido da cor negra (15,2%) e pequena parcela na cor parda (6,5%). Em relação à escolaridade, foi maior o número de casos de MM no período que compreende do primário a oitava série (69,6%) e a maioria dos pacientes era oriunda da Associação de Municípios da Região de Laguna - AMUREL (58,7%).

Na tabela 2, estão apresentadas as principais características dos aspectos clínico-laboratoriais do MM. É importante ressaltar que 43 pacientes foram diagnosticados com dor óssea (93,5%), sendo que 50% destes exibiram fraturas. Todos os pacientes apresentaram grau de comprometimento ósseo com osteoporose e/ou lesões osteolíticas. Dos 46 pacientes

Tabela 1 – Perfil sócio-demográfico dos pacientes

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	20	43,5
Feminino	26	56,5
Idade (anos)*	$68,3 \pm 9,93$	
Cor		
Branca	36	78,3
Negra	7	15,2
Parda	3	6,5
Amarela	-	-
Escolaridade		
Analfabeto	7	15,2
Primário	16	34,8
5ª a 8ª série	16	34,8
2º grau incompleto	3	6,5
Superior	4	8,7
Procedência		
Tubarão	19	41,3
Outras	27	58,7

\*Valores expressos em média  $\pm$  DP

Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais

Variáveis	N	%
Dor óssea		
Sim	43	93,5
Não	3	6,5
Fraturas		
Sim	23	50
Não	23	50
Insuficiência renal		
Sim	20	43,5
Não	26	56,5
Anemia		
Sim	44	95,7
Não	2	4,3
Cálcio		
Normal	29	63
Hipercalcemia	11	37
TAP*	$1,065 \pm 0,1711$	
KPTT*	$1,0184 \pm 0,0683$	
Anormalidades da coagulação		
Sim	6	13
Não	40	87
Sintomas neurológicos		
Sim	15	32,6
Não	31	67,4
Trombose venosa		
Sim	4	8,7
Não	42	91,3

\*Valores expressos em Média  $\pm$  DP

avaliados, 43,5% deles desenvolveram IR no decorrer da doença. A anemia teve alta prevalência, atingindo 95,7% (n = 44) e a calcemia apresentou-se alterada (hipo ou hipercalcemia) em 37% dos pacientes. A coagulação anormal foi detectada em 13% e ocorreram 8,7% casos de trombose venosa. Sintomas neurológicos acometeram 15 dos 46 pacientes analisados, correspondendo a 32,6% (Tabela 2).

Os portadores de mieloma múltiplo sobreviveram em média  $37,53 \pm 29,41$  meses variando entre um e 122 meses a partir do diagnóstico. Ocorreram 22 óbitos (47,8%) representando uma densidade de mortalidade de 0,013 óbitos por pessoa-mês.

Na comparação do tempo de sobrevida através da análise de Kaplan-Meier (Tabela 3), a única variável que mostrou significância estatística foi a IR ( $p = 0,026$ ), na qual a média de sobrevida dos que a desenvolveram foi de 39,26 meses (IC95% = 25,45 - 53,08). Evidenciou-se também menor sobrevida nos pacientes que apresentaram anormalidades de coagulação (média de 43,52 meses), porém, sem diferenças estatisticamente significantes ( $p = 0,725$ ) (Tabela 3). A análise multivariada utilizando a regressão de Cox para variáveis independentes associadas à mortalidade mostrou

Tabela 3 – Comparação do tempo de sobrevida através da análise do Kaplan-Meier

Variáveis	Média	IC 95%	Valor de p
Sexo			
Masculino	49,37	33,93—64,81	0,512
Feminino	64,34	45,74—82,95	
Cor			
Branca	66,29	48,68—83,90	0,423
Negra	37,61	20,30—54,91	
Parda	42,00	42,00—42,00	
Insuficiência renal			
Sim	39,26	25,45—53,08	0,026*
Não	73,87	53,94—93,79	
Anemia	Censurado	Censurado	0,633
Calcemia			
Normal	65,89	45,84—85,93	0,331
Aumentado	51,95	29,39—74,52	
Anormalidades da coagulação			
Sim	43,52	10,34—76,69	0,725
Não	60,71	45,60—75,82	
Sintomas neurológicos			
Sim	49,63	31,98—67,28	0,867
Não	61,45	43,97—78,93	
Trombose venosa			
Sim	46,73	30,06—63,40	0,644
Não	61,97	46,05—77,89	
Dor óssea			
Sim	58,88	43,66—74,10	0,423
Não	69,05	000—142,57	

\*Estatisticamente significativo

que pacientes portadores de IR (HR = 4,46; IC95%: 1,29 - 15,42;  $p = 0,018$ ) e anormalidades da coagulação (HR = 12,61; IC95%: 1,79 - 88,91;  $p = 0,011$ ), apresentaram risco aumentado de óbito, com associação estatisticamente significativa (Tabela 4).

Tabela 4 – Análise multivariada de fatores independentes associados ao óbito

Variáveis	RR(bruto)*	HR(aj)#	IC95% <sup>s</sup>	p
Sexo	0,98	2,07	0,67 – 6,45	0,210
Cor	0,62	0,34	0,09 – 1,14	0,081
Fraturas	1,52	1,44	0,40 – 5,16	0,576
IR	2,26	4,46	1,29 – 15,42	0,018*
Anemia	0,0	1,06	0,0 - ..x	0,991
Anormalidade do cálcio	0,71	0,92	0,26 – 3,25	0,897
Anormalidade da coagulação	1,16	12,61	1,79 – 88,91	0,011*
Sintomas neurológicos	1,13	0,58	0,14 – 2,41	0,454
Trombose	0,93	2,73	0,45 – 16,49	0,275
Alkeron	0,60	0,39	0,12 – 1,30	0,127
TMO	0,84	8,17	0,53 – 127,14	0,133
Ciclofosfamida	0,0	0,0	0,0 - ..x	0,981
Talidomida	0,0	0,0	0,0 - ..x	0,957

\*RR – risco relativo bruto; # HR – hazard ratio, ajustada por regressão de Cox; \$ IC95%: intervalo de confiança de 95%; + significância estatística; TMO = transplante de medula óssea; IR = insuficiência renal

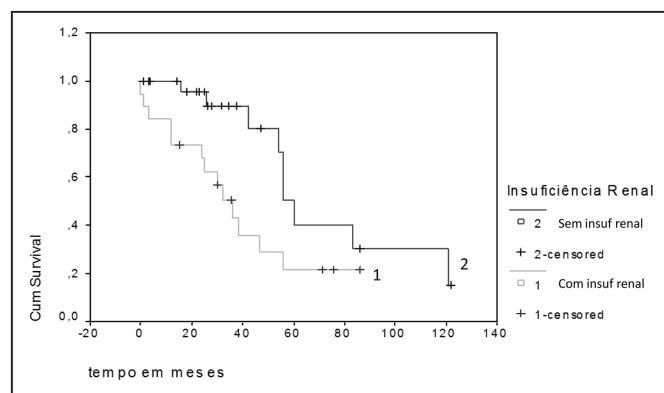


Gráfico 1 – Sobrevida dos pacientes portadores de mieloma múltiplo com insuficiência renal

## DISCUSSÃO

Houve leve predominância do sexo feminino (56,5%), corroborando com dados da literatura<sup>20</sup>, podendo sua ocorrência ser justificada pelo tamanho da amostra ou características próprias dessa população. Conté e col.<sup>9</sup> mostraram em estudo realizado em diversos centros no Chile, uma razão de sexos (homem/mulher) 1:1,1. Nos EUA, o MM é descrito como mais comum entre os afro-descendentes e com leve predominância em homens (razão de sexos 3:2)<sup>3</sup>.

A média de idade da amostra encontrada foi de  $68,3 \pm 9,93$  anos semelhante à pesquisa realizada no Hospital das Clínicas de Minas Gerais (HC-UFMG)<sup>21</sup>, que encontrou média de idade de  $63 \pm 13$  anos e em estudo feito em nível de Brasil, com média de 60,5 anos<sup>22</sup>.

No presente estudo constatou-se o predomínio da cor branca (78,3%) em relação à negra (15,2%). Apesar de alguns estudos mostrarem maior prevalência na cor negra<sup>3,23</sup>, estudo brasileiro encontrou maior prevalência da cor branca (50,6%), o que corrobora com as características sócio-demográficas regionais da presente amostra<sup>21</sup>, e justifica a importância de características inerentes da população estudada<sup>21,24,25</sup>. Estudo multicêntrico realizado no Brasil<sup>26</sup> mostrou 80,5% de prevalência da doença em brancos ou mulatos.

A dor óssea foi verificada em 43 pacientes (93,5%), sendo que 50% apresentavam fraturas, equiparando-se ao estudo realizado em Minas Gerais<sup>21</sup>, que observou 83,2% de pacientes que relatavam dor óssea, diferindo apenas que 10% apresentavam fraturas patológicas<sup>21</sup>. Pode-se perceber que as principais características clínicas estão relacionadas à lesão óssea; portanto, os pacientes do presente estudo tiveram o diagnóstico tardio<sup>10,21</sup>.

Do total da amostra, 43,5% desenvolveu IR durante a evolução da doença, um pouco superior quando comparado a estudos similares realizados no Brasil (23,8%<sup>21</sup> e 30%<sup>9</sup>) e na literatura internacional (20%<sup>14</sup>).

Outra manifestação clínica laboratorial comum foi a anemia, com prevalência de 95,7%. Outros estudos já inferiram a anemia como uma das complicações mais comuns no MM (50% a 80%)<sup>9,21,24,25,27</sup>. Em estudo chileno, a anemia acometeu 50% dos pacientes<sup>9</sup>. No presente estudo, a sua frequência tão elevada pode ser justificada devido ao tratamento administrado, uma vez que 63% dos pacientes tornaram-se anêmicos com o tratamento quimioterápico e/ou radioterápico<sup>27</sup>.

A calcemia esteve alterada em 37% dos pacientes. O valor encontrado está próximo dos obtidos na literatura que revela prevalências entre 25% e 30%<sup>9,10,21</sup>.

Em relação às anormalidades de coagulação e trombose venosa, apresentou-se, respectivamente, entre 13% e 8,7%. Ressalta-se que este resultado é semelhante ao encontrado na literatura, que mostrou frequência de 15% a 30% para distúrbios da hemostasia e 10% para trombose venosa. Esses dados são importantes uma vez que as neoplasias, especialmente o MM, formam um grupo distinto como fator de risco para o desenvolvimento dessas doenças<sup>16</sup>.

No presente estudo, a alta frequência de IR foi um dado importante, mostrando declínio na sobrevida média dos pacientes em 39,26 meses ( $p = 0,026$ ), sendo compatível com os achados na literatura. Conté col.<sup>9</sup> dividiram os pacientes em dois grupos de acordo com a mortalidade: com

óbito inferior a seis meses, 52,5% desenvolveram IR e naqueles que foram a óbito após 6 meses de doença, a prevalência de IR foi de 29% ( $p = 0,006$ ). Já em estudo americano, a mortalidade precoce relacionada a IR foi de 30%<sup>14</sup>. Em relação a análise multivariada utilizando a regressão de Cox, as duas variáveis que mostraram risco aumentado para óbito, independente, de maneira estatisticamente significativa foram IR e anormalidades da coagulação (respectivamente, HR = 4,46;  $p = 0,018$  e HR = 12,61;  $p = 0,011$ ). A cor branca apresentou-se com tendência para fator de proteção em relação à mortalidade ( $p = 0,081$ ; Tabela 4).

Na literatura consultada, poucos estudos relacionaram variáveis isoladas ao maior risco de óbito. No estudo de Silva e col.<sup>21</sup>, a única variável associada à sobrevida foi a anemia. Já no estudo de Conté e col.<sup>9</sup>, foram agrupados diversos fatores que influenciaram na sobrevida, dentre eles a IR, hipercalcemia, sexo masculino, anemia e trombocitopenia, entre outros. Neste mesmo estudo a anormalidade de coagulação foi incluída em um grupo de fatores que alteram a sobrevida.

Quanto a algumas limitações constatadas no presente estudo, é possível citar a ausência/dificuldade no estadiamento clínico, a análise retrospectiva dos dados, algumas informações incompletas e o tamanho da amostra. Permite-se inferir ainda que, provavelmente, a maioria dos pacientes se encontrava em estágio clínico avançado da doença quando do diagnóstico, com importante influência na sobrevida.

O presente estudo estabeleceu o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de mieloma múltiplo, sendo mais comum em mulheres, cor branca e idade média de 68,3 anos. Os principais fatores associados a sua sobrevida foram o desenvolvimento de IR renal e alterações da coagulação. A cor negra apresentou tendência à pior prognóstico, apesar de não apresentar diferenças estatisticamente significativas.

## REFERÊNCIAS

1. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison – Medicina Interna. 15ª Ed, São Paulo: Editora Mc Graw-Hill; 2001. p. 774-8.
2. Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. New insights into the pathophysiology and management of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003;123:758-9.
3. Redzepovic J, Weinmann G, Ott I, et al. Current trends in multiple myeloma management. *J Int Med Res* 2008;36(3):371-86.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
5. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24(14):2137-50.

6. Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. *Cancer epidemiology and prevention*, 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Oxford University Press; 1996. p. 946-70.
7. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment of multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1998;16(12):3832-42.
8. Kyle RA. Long-term survival in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1983;308(6):314-6.
9. Conté L G, Figueroa M G, Lois V V, et al. Clinical features and survival of Chilean patients with multiple myeloma. *Rev Med Chil* 2007;135(9):1111-7.
10. Hungria VTM. Doença óssea em mieloma múltiplo. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(1):60-6.
11. Mundy GR, Bertolini DR. Bone destruction and hypercalcemia in plasma cell myeloma. *Semin Oncol* 1986;13(3):291-9.
12. Oliveira AL, Nucci M. Infecção em mieloma múltiplo. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(1):77-85.
13. Kraut EH, Sagone AL Jr. Alternative pathway of complement in multiple myeloma. *Am J Hematol* 1981;11(4):335-45.
14. Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J, et al. Multiple myeloma and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(3):301-4.
15. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, et al. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma--a demographic study of 1353 patients. *Eur J Haematol* 1994;53(4):207-12.
16. D'Amico EA, Villaça PR. Mieloma múltiplo e distúrbios da hemostasia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(2):92-7.
17. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9513):825-31.
18. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359(9):906-17.
19. Elice F, Raimondi R, Tossetto A, et al. Prolonged overall survival with second on-demand autologous transplant in multiple myeloma. *Am J Hematol* 2006;81(6):426-31.
20. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008;112(8):3107-14.
21. Silva ROP, Brandão KMA, Pinto PVM, et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2009;31(1):63-8.
22. Hungria VTM, Maiolino A. Mieloma múltiplo: progressos e desafios. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(1):1-2.
23. Shaheen SP, Talwalkar SS, Medeiros LJ. Multiple myeloma and immunosecretory disorders: an update. *Adv Anat Pathol* 2008;15(4):196-210.
24. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78(1):21-33.
25. Hungria VT. South American Multiple Myeloma Study: Epidemiological and clinical characteristics of 751 patients. *Haematologica* 2005;a;90(Suppl 1):521.
26. Faria RMD, Oliveira JSR, Faria JR, et al. Prognostic value of clinical, laboratory and morphological characteristics in multiple myeloma. *Cancer Res Ther Cont* 1999;10(2):155-61.
27. Cançado RD. Mieloma múltiplo e anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(1):67-76.