



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Impacto del tipo de hospital en la supervivencia de pacientes con mieloma múltiple: estudio MICORE

R. Ríos^{a,b,*}, M. González-Silva^c, E. Molina^{d,e}, J.R. García-Fernández^f, M.E. Clavero^g, J.M. Durán^c, F. López-Berenguel^f, M.M. Romero^c, J.J. Jiménez-Moleón^{e,h}, M.J. Sánchez^{d,e}, J. Sáinzⁱ y M. Jurado^a

^a Servicio de Hematología-Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Servicio de Hematología-Hemoterapia, Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco, Córdoba, España

^c Servicio de Hematología-Hemoterapia, Hospital de La Línea, La Línea de la Concepción, Cádiz, España

^d Registro del Cáncer de Granada, Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada, España

^e CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Granada, España

^f Servicio de Hematología-Hemoterapia, Hospital de Baza, Baza, Granada, España

^g Servicio de Hematología-Hemoterapia, Hospital Santa Ana, Motril, Granada, España

^h Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Granada, Granada, España

ⁱ Genomic Oncology Area, GENYO, Centre for Genomics and Oncological Research: Pfizer/University of Granada/Andalusian Regional Government, Granada, España

Recibido el 18 de noviembre de 2012; aceptado el 10 de febrero de 2013

Disponible en Internet el 4 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Mieloma múltiple;
Hospital;
Análisis de
supervivencia

Resumen

Objetivo: Analizar el impacto del tipo de hospital en la supervivencia global de los pacientes con mieloma múltiple.

Pacientes y método: Análisis de supervivencia de todos los pacientes (n = 431) diagnosticados en 5 hospitales públicos (4 comarcales y uno universitario), durante el periodo 1993-2006.

Resultados: Los pacientes atendidos en los hospitales comarcales difieren significativamente de los atendidos en el hospital de referencia en las siguientes variables: edad media (70 años [rango 31-92] versus 67,9 [rango 35-91]; p = 0,038), porcentaje de pacientes en estadio III (62,6 versus 69,1%; p = 0,033), y porcentaje de pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea (8,2 versus 18,2%; p = 0,026). En el análisis multivariante, las variables asociadas de forma significativa con la mortalidad fueron la edad (p < 0,001), el estadio (III respecto a I; p = 0,03) y la insuficiencia renal (p = 0,04). El tipo de hospital no alcanzó significación estadística (*hazard ratio* de 0,72 [intervalo de confianza al 95% 0,48-1,07], p = 0,1).

Conclusiones: El tipo de hospital no se asocia de forma significativa con la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple. Estos datos apoyan el actual modelo de atención a estos pacientes, en

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafael.rios.ssapa@juntadeandalucia.es (R. Ríos).

KEYWORDS

Multiple myeloma;
Hospital;
Survival analysis

el que los hospitales comarcales son responsables de su manejo primario, de forma coordinada con el hospital universitario.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The impact of the type of hospital on survival of multiple myeloma patients: The MICORE study**Abstract**

Objective: To analyze the impact of the type of hospital in overall survival of multiple myeloma patients.

Patients and method: A survival analysis was performed of all patients (n=431) diagnosed in 5 public hospitals (4 community hospitals and one university hospital) during the period 1993-2006.

Results: Patients attended to in community hospitals differ significantly from those seen in the university hospital in the following variables: mean age (70 years [31-92] versus 67.9 (35-91), $P=.038$); percentage of stage III patients (62.6% versus 69.1%, $P=.033$), and percentage of patients who had autologous stem cell transplant (8.2% versus 18.2%, $P=.026$). The variables associated with mortality in the multivariate analysis were age ($P<.001$), stage (III versus I; $P=.03$) and renal failure ($P=.04$). The type of hospital did not reach statistical significance (hazard ratio of 0.72 (95% confidence interval 0.48-1.07), $P=.1$).

Conclusions: The type of hospital is not significantly associated with mortality in multiple myeloma patients. These data support our current model of health care, in which the community hospitals are responsible for the primary care of these patients, in a coordinated work with the university hospital.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia caracterizada por la proliferación de células plasmáticas clonales en el microambiente de la médula ósea, acompañada en la mayoría de los casos por la presencia de un componente monoclonal en suero y/o en orina, y asociada a disfunción de órganos diana¹. Está precedido en la mayoría de los casos por una enfermedad precursora, la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)²⁻⁴. Representa aproximadamente un 1-2% del total de neoplasias malignas y alrededor de un 10-15% de las neoplasias hematológicas⁵. A pesar de recientes avances, concretados en una mejor definición del pronóstico^{6,7} y de los criterios de respuesta^{8,9}, una optimización del uso del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)¹⁰, un mejor tratamiento de soporte¹¹ y el uso de combinaciones de nuevos fármacos¹², el MM sigue siendo incurable en la mayoría de los casos. Presenta una enorme heterogeneidad clínica, que intenta ser mejor justificada por nuevos mecanismos genéticos y moleculares¹³⁻¹⁵, que contribuyen a un mejor conocimiento patogénico¹⁶. Aunque se han hecho avances en la supervivencia¹⁷, especialmente en pacientes jóvenes, este progreso no se considera en absoluto satisfactorio. Por otra parte, el MM es una de las enfermedades hematológicas que más deteriora la calidad de vida relacionada con la salud¹⁸.

El MM se presenta clínicamente de muy diversas formas¹⁹, y es frecuente que los pacientes sean valorados inicialmente por diversos especialistas y remitidos posteriormente para valoración hematológica. Los pacientes con MM con frecuencia son manejados en hospitales comarcales (HC). Sin embargo, son muy escasos los estudios que comparan los

resultados de los pacientes tratados en estos centros con respecto a los tratados en grandes hospitales de referencia (HR). El objetivo de este estudio es analizar si existen diferencias en nuestro entorno sanitario en la supervivencia global de los pacientes con MM en función del tipo de centro donde son tratados.

Pacientes y métodos

Estudio de cohorte, retrospectivo, multicéntrico, de base poblacional, en el que se han registrado todos los casos incidentes de MM sintomático, diagnosticados según los criterios del *Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma*²⁰, desde enero de 1993 hasta diciembre de 2006 en 5 hospitales pertenecientes al *Sistema Sanitario Público Andaluz* (Hospital Universitario Virgen de las Nieves [Granada], Hospital Valle de los Pedroches [Pozoblanco, Córdoba], Hospital de La Línea [La Línea de la Concepción, Cádiz], Hospital de Baza [Baza, Granada] y Hospital Santa Ana [Motril, Granada]). El primero es un HR y los otros 4 son HC.

Las variables predictoras registradas fueron: edad al diagnóstico, sexo, estadio de *Durie-Salmon*, paraproteína monoclonal secretada, existencia previa conocida de GMSI, realización o no de un TPH, tipo de hospital (HC o HR) y creatinina sérica (Cr_s), catalogándose como «insuficiencia renal» si era ≥ 2 mg/dl. La variable resultado fue la supervivencia global, medida en meses, hasta diciembre de 2011, fecha de finalización del seguimiento. La supervivencia fue valorada mediante los registros propios de cada centro y el *Índice Nacional de Defunciones*. Para los 3 hospitales de

¿Qué sabemos?

A pesar de los avances conseguidos en la última década, la morbilidad del mieloma múltiple sigue siendo considerable. Los pacientes con frecuencia son manejados en hospitales comarcales, o de primer nivel. Son escasos los estudios que comparan los resultados de los pacientes tratados en estos centros con respecto a los tratados en grandes hospitales de referencia. Este estudio pretende analizar si existen diferencias en nuestro entorno sanitario en la supervivencia global de los pacientes con mieloma múltiple en función del nivel de complejidad del centro donde son tratados.

¿Qué aporta este estudio?

El nivel de complejidad del hospital no se asoció de manera estadísticamente significativa con la mortalidad de los pacientes con mieloma múltiple. Se observó una tendencia a presentar una menor mortalidad en los hospitales de primer nivel.

Los editores

Granada los datos se contrastaron con el *Registro del Cáncer de Granada* de la *Escuela Andaluza de Salud Pública*.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete IBM SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) Statistics, versión 20. Se realizó una estadística descriptiva de las variables independientes. Las variables cuantitativas se expresan como media, mediana y rango. Las variables cualitativas como frecuencia y porcentaje. La comparación de medias se realizó mediante la prueba de la *t* de Student y la comparación de las variables cualitativas mediante la prueba de la *ji* al cuadrado. La supervivencia fue estimada por el método de Kaplan-Meier y las diferencias en las curvas de supervivencia fueron valoradas mediante la prueba del *log-rank*. Para valorar el impacto simultáneo de diversas variables predictoras en la supervivencia y estimar la fuerza de efecto de cada una se usó la prueba de *riesgos proporcionales* de Cox.

Resultados

Durante los 14 años de inclusión de pacientes en el estudio, se diagnosticó de MM a un total de 431 pacientes, residentes en las diferentes áreas hospitalarias de los centros participantes, 209 varones (48,5%) y 222 mujeres (51,5%), con una mediana de edad de 70 años (rango 31-92). En la [tabla 1](#) se muestran las características basales de los pacientes y su distribución por tipo de hospital. Doscientos cincuenta y seis casos (59,4%) correspondían al HR y los 175 restantes (40,6%) a los HC. El estadio de *Durie-Salmon* se conocía en tan solo 209 pacientes (estadio I en 25 [12%], estadio II en 46 [22%] y estadio III en 138 [66%]). La Cr_s se conocía en únicamente 196 casos, siendo ≥ 2 mg/dl en 57 (29,1%). Pudimos precisar el tipo de paraproteína monoclonal secretada en tan solo 224 ocasiones (IgG en 118 pacientes [52,7%], IgA en 63

[28,1%], cadenas ligeras en 32 [14,3%], IgD en 2 [0,9%] y sin paraproteína o *no secretor* en 11 [4,9%]). De los 169 pacientes en los que estaba registrado el antecedente de GMSI, solo en 16 (9,5%) existía una GMSI previa. En 338 pacientes existía información sobre el TPH autólogo (TAPH), que se realizó en 53 ocasiones (15,7%).

La distribución según el tipo de hospital (HC versus HR) de las variables de interés con diferencias significativas fueron las siguientes: la media de edad en los HC fue de 70 años versus 67,9 años ($p=0,038$), los casos en estadio III de *Durie-Salmon* 62,6 versus 69,1% ($p=0,033$) y los pacientes sometidos a TAPH 8,2 versus 18,2% ($p=0,026$), respectivamente.

La mediana de la supervivencia global de los pacientes con MM fue de 20 meses (intervalo de confianza al 95% [IC95%] 14,9-25,1) en el HR versus 23 meses (IC95% 16-30) en los HC ($p=0,473$). Tampoco se apreciaron diferencias significativas entre las supervivencias de los 4 HC incluidos en el estudio ($p=0,490$).

Los resultados del análisis de supervivencia de la prueba de Cox se muestran en la [tabla 2](#). En el análisis univariante, las variables asociadas a la mortalidad fueron la edad, el estadio de *Durie-Salmon* (III), la insuficiencia renal y el MM de cadenas ligeras. En el análisis multivariante, solo se mantuvo la asociación con la edad, el estadio de *Durie-Salmon* y la insuficiencia renal. El cociente de riesgos instantáneos o *hazard ratio* para la mortalidad entre los pacientes atendidos en HC versus HR, ajustado por edad, sexo, estadio de *Durie-Salmon*, nivel de Cr_s y componente monoclonal fue de 0,72 (IC95% 0,48-1,07; $p=0,1$).

Discusión

En la literatura disponible se describe una asociación entre el nivel de complejidad del hospital y mejores resultados en una gran variedad de situaciones clínicas²¹, entre ellas el cáncer²², especialmente en su manejo quirúrgico²³. Sin embargo, muchos de estos estudios adolecen de problemas metodológicos. Los resultados referentes al manejo médico de diferentes tipos de cáncer en función del nivel de complejidad del hospital son escasos. Oivanen et al.²⁴ no encuentran diferencias significativas en la tasa de respuestas, en la supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia de los pacientes con MM en función del tamaño del hospital.

La red de hospitales públicos del *Sistema Sanitario Público Andaluz* cuenta con diferentes tipos de hospitales, que de menor a mayor complejidad son: hospitales de alta resolución, HC, hospitales de especialidades y HR. Los HR cuentan con una cartera de servicios más amplia, con mejores infraestructuras y, en teoría, con personal más experimentado, ya que tratan un mayor número de casos y con una cierta dedicación monográfica. Por todo ello, resulta plausible suponer que los resultados del tratamiento de algunas enfermedades, entre ellas el MM, pudieran ser mejores en HR que en los HC, de menor complejidad, donde el personal tiene una dedicación más genérica e integral y el soporte clínico-biológico es menor. Sin embargo, en nuestro entorno el MM se considera una patología crónica que puede ser manejada en los HC, siendo el paciente remitido al HR para

Tabla 1 Características epidemiológicas generales de los pacientes con mieloma múltiple incluidos en el estudio MICORE

	Hospital				Tipo de hospital		p ^a
	HVP	HLL	HM	HB	HCO	HRE	
Pacientes, n	46	39	46	44	175	256	
Edad							
Mediana	73	73	64	72	71	69	0,038
Rango	41-87	32-92	44-89	31-89	31-92	35-91	
Sexo							
Mujer, n (%)	19	22	24	20	85 (48,6)	137 (53,5)	0,328
Estadio de Durie-Salmon							
I, n	4	7	0	2	13	12	
II, n	12	7	4	1	24	22	
III, n (%)	25	25	4	8	62 (62,6)	76 (69,1)	0,033
Creatinina sérica							
≥ 2 mg/dl, n (%)	11	12	3	1	27 (28,4)	30 (29,7)	0,876
Paraproteína							
IgG, n (%)	20	-	4	6	30 (45,5)	88 (55,7)	0,427
IgA, n (%)	16	-	4	4	24 (36,4)	39 (24,7)	
Cadenas ligeras, n (%)	6	-	3	0	9 (13,6)	23 (14,6)	
No secretor, n (%)	1	-	0	1	2 (3,0)	7 (4,4)	
IgD [n (%)]	1	-	0	0	1 (1,5)	1 (0,6)	
GMSIp							
Sí, n (%)	7	-	1	0	8 (15,4)	8 (6,8)	0,080
TAPH							
Sí, n (%)	2	5	-	-	7 (8,2)	46 (18,2)	0,026

GMSIp: gammapatía monoclonal de significado incierto previa; HB: Hospital de Baza; HCO: hospitales comarcales (datos agrupados de HVP + HLL + HM + HB); HLL: Hospital de La Línea; HM: Hospital de Motril; HRE: hospital de referencia (Hospital Virgen de las Nieves); HVP: Hospital Valle de los Pedroches; IgA: inmunoglobulina A; IgD: inmunoglobulina D; IgG: inmunoglobulina G; n: número de pacientes; p: valor p (en negrita si < 0,05); TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

^a Ji cuadrado.

realizar determinadas pruebas complementarias o para ser sometido a procedimientos concretos, tales como el TAPH o la radioterapia. No obstante, existen pocos estudios que comparen el resultado del manejo de neoplasias hematológicas específicas en función del nivel de complejidad del hospital. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio sobre MM en nuestro ámbito que aborda este tema.

El tipo de tratamiento no se incluyó como variable independiente por considerar que, durante el periodo de estudio, el abordaje terapéutico del MM sintomático ha estado muy protocolizado, en función de si el paciente era o no candidato a TAPH, y limitado a regímenes basados fundamentalmente en corticoides, agentes alquilantes, doxorubicina y vincristina. El acceso a los nuevos agentes, inicialmente *bortezomib*, no se produjo al mismo tiempo en todos los centros, por lo que se decidió finalizar el estudio en 2006, para evitar el sesgo potencial de mayor facilidad de uso de los nuevos agentes en el HR con respecto a los HC. Con referencia al TAPH, cada caso elegible fue remitido al respectivo HR para su aceptación. La mayor edad mediana de los pacientes atendidos en los HC podría ser una de las causas por las que el TAPH se realizó con menor frecuencia en los pacientes atendidos en estos centros; no obstante, habría que estudiar el perfil de comorbilidades, que en general también suele aumentar con la edad. No es

infrecuente encontrar una segunda neoplasia primaria en el momento del diagnóstico del MM²⁵.

Este estudio presenta varias limitaciones: 1) el número de centros participantes es limitado; aun así, están representadas 3 de las 8 provincias andaluzas e incluye un 20% de los HR (1/5) y un 22,2% de los HC (4/18) de Andalucía; 2) no se ha tenido en cuenta la nueva estadificación internacional, por coincidir su publicación con la fecha de finalización del estudio; 3) no se ha valorado la citogenética convencional e interfásica, por disponer en pocos pacientes de dicha información; 4) no se ha analizado la calidad y duración de la respuesta, porque no ha sido recogida con criterios uniformes; 5) el número de casos con información sobre algunas variables es escaso; y 6) no se ha valorado la comorbilidad, que es una causa conocida de disminución del uso de quimioterapia²⁶.

En el contexto de la hematooncología en general, y en el caso particular del MM, para comparar los progresos en esta enfermedad, aunque existen otros datos de interés²⁷, la supervivencia global es la medida más objetiva. En la actualidad, especialmente en pacientes menores de 65 años, asistimos al impacto positivo de nuevos agentes terapéuticos y de la optimización del TAPH.

En nuestro estudio el nivel de complejidad del hospital en el que se atiende a los pacientes con MM no se asocia

Tabla 2 Resultado del análisis de supervivencia efectuado con los pacientes con mieloma múltiple incluidos en el estudio MICORE (prueba de Cox)

Variable	Análisis univariante				Análisis multivariante			
	Coef.	HR	IC95%	p	Coef.	HR	IC95%	p
<i>Edad</i>	0,03	1,03	1,02-1,04	<0,001	0,06	1,06	1,03-1,08	<0,001
<i>Sexo</i>								
Mujer versus varón	−0,10	0,89	0,73-1,10	0,29	−0,03	0,96	0,65-1,42	0,86
<i>Estadio de Durie-Salmon</i>								
I (categoría de referencia)								
II	−0,18	0,83	0,48-1,44	0,52	0,14	1,15	0,54-2,44	0,70
III	0,53	1,71	1,07-2,72	0,02	0,76	2,14	1,08-4,26	0,03
<i>Insuficiencia renal</i>	0,72	2,05	1,47-2,87	<0,001	0,45	1,58	1,02-2,43	0,04
<i>Tipo de mieloma</i>								
IgG (categoría de referencia)								
IgA	0,01	1,01	0,72-1,41	0,96	−0,16	0,84	0,53-1,36	0,49
Cadenas ligeras	0,65	1,91	1,27-2,89	0,00	0,22	1,25	0,73-2,14	0,41
No secretor	−0,15	0,85	0,39-1,84	0,68	−0,52	0,59	0,20-1,72	0,33
<i>Hospital</i>								
HCO versus HRE	0,07	1,07	0,87-1,31	0,49	−0,33	0,72	0,48-1,07	0,10

Coef.: coeficiente; HCO: hospitales comarcales agrupados; HR: hazard ratio; HRE: hospital regional de referencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G; p: valor p (en negrita si <0,05).

Insuficiencia renal: creatinina sérica ≥ 2 mg/dl.

de manera estadísticamente significativa con la mortalidad; sin embargo, sí se observa una tendencia a presentar un menor riesgo en los HC. Por otra parte, el estudio confirma el valor pronóstico de la edad, el estadio de *Durie-Salmon* y la insuficiencia renal. Nuestros resultados avalan que el modelo de atención sanitaria que actualmente funciona en nuestro entorno, según el cual los HC tienen un papel importante en el diagnóstico y tratamiento del MM, es adecuado. No obstante, debido a la complejidad creciente del manejo de esta enfermedad, el tratamiento debiera ser coordinado desde centros de referencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364:1046–60.
- Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113:5412–7.
- Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009;113:5418–22.
- González ME, Fernández C, Robles V, González AJ, Arias MI, González AP, et al. Serie de 618 casos de gammopatías monoclonales de significado indeterminado (GMSI); factores predictivos de desaparición del componente monoclonal o de evolución a gammopatías malignas. *Rev Clin Esp*. 2008;208:288–94.
- Alexander DD, Mink PJ, Adami H-O, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007;120:40–61.
- Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, Shaughnessy J, Palumbo A, Durie B, et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*. 2011;117:4696–700.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012;87:79–88.
- Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20:1467–73.
- Paiva B, Martínez-López J, Vidriales MB, Mateos MV, Montalbán MA, Fernández-Redondo E, et al. Comparison of immunofixation, serum free Light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29:1627–33.
- Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Bladé J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117:6063–73.
- Snowden J, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*. 2011;154:76–103.
- Richardson PG, Laubach J, Mitsiades CS, Schlossman R, Hideshima T, Redman K, et al. Managing multiple myeloma: the emerging role of novel therapies and adapting combination treatment for higher risk settings. *Br J Haematol*. 2011;154:755–62.
- Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009;23:2210–21.

14. Martino A, Sainz J, Buda G, Jamroziak K, Reis RM, García-Sanz R, et al. Genetics and molecular epidemiology of multiple myeloma: the rationale for the IMMENSE consortium (review). *Int J Oncol*. 2012;40:625–38.
15. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature Rev Cancer*. 2012;12:335–48.
16. Anderson KC, Carrasco RD. Pathogenesis of myeloma. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2011;6:249–74.
17. Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, Landgren O. Patterns of improved survival in patients with multiple myeloma in the twenty-first century: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2009;28:830–4.
18. Delforge M, Dhawan R, Robinson Jr D, Meunier J, Regnault A, Esseltine D-L, et al. Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial. *Eur J Haematol*. 2012;89:16–27.
19. García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. Mieloma múltiple. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:104–15.
20. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121:749–57.
21. Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in Health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med*. 2002;137:511–20.
22. Gruen RL, Pitt V, Green S, Parkhill A, Campbell D, Jolley D, et al. The effect of provider case volume on cancer mortality, systematic review and meta-analysis. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:192–211.
23. Chang CM, Huang KY, Hsu TW, Su YC, Yang WZ, Chen TC, et al. Multivariate analysis to assess the effect of surgeon and hospital volume on cancer survival rates: a Nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS ONE*. 2012;7:e40590.
24. Oivanen T, Kellokumpu-Lehtinen P, Koivisto A-M, Koivunen E. Response rate and survival after conventional chemotherapy for multiple myeloma by hospitals with different inclusion rates of patients to the trials. A Finnish Leukemia Group study. *Eur J Haematol*. 1999;63:225–30.
25. Ríos R, Solé F, Gascón F. Simultaneous occurrence of the 5q-syndrome and multiple myeloma. *Clin Lab Haemat*. 2000;22:49–51.
26. Rohatgi N, Du XL, Coker AL, Moye LA, Wang M, Fang S. Chemotherapy and survival for patients with multiple myeloma. Findings from a large nationwide and population-based cohort. *Am J Clin Oncol*. 2007;30:540–8.
27. Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: meaningful or simply measurable. *J Clin Oncol*. 2012;30:1030–3.