



**TESIS
DOCTORAL**

***EVOLUCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LAS ENFERMEDADES
TUMORALES HEMATOLÓGICAS EN EL NORTE DE
EXTREMADURA (2001-2020)***

AUTOR/A: ARANCHA RODRÍGUEZ ZAMBRANO

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA APLICADA. R009

Conformidad del director/a y codirector/a en su caso

Fdo: Dra. D^a. Emilia Pardal de la Mano

Fdo: Dr. D. Juan Ignacio Rayo Madrid

Esta tesis cuenta con la autorización del director/a y codirector/a de la misma y de la Comisión Académica del programa. Dichas autorizaciones constan en el Servicio de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Extremadura.

AÑO DE LECTURA: 2024

DEDICADA A VOSOTROS:
Gael y Elsa, los pilares de mi vida y a mis padres

Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado, un esfuerzo total es una victoria completa

(Mahama Ghandi)

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

En estos últimos años, han cambiado tantas cosas que parece que hayan pasado más años de los que han sido en realidad. Se han ido cerrando algunos capítulos y abriendo otros, entre ellos se encuentra este trabajo. Este capítulo, quedó abierto hace años, a la espera, que por circunstancias tuve que ir aplazando, hasta que encontré a la persona adecuada que me ofreció la oportunidad de hacerlo realidad.

Por todo esto, me quedaría corta y no tendría palabras suficientes, para agradecer a mi directora de tesis, la Dra. Emilia Pardal de la Mano, por su empeño, esfuerzo, dedicación, apoyo, consejos y enorme paciencia empleados para que este trabajo viera la luz. Gracias Emilia por las incontables horas dedicadas de manera incondicional a reuniones y correcciones, y siempre con una sonrisa, ha sido un placer poder trabajar contigo y aprender tanto, espero poder continuar haciéndolo.

Por supuesto, no quiero dejar atrás a mi codirector, el Dr. Ignacio Rayos, te agradezco enormemente tú colaboración en este trabajo y el apoyo que me has dado cuando lo he necesitado.

Me gustaría agradecer al Hospital Virgen del Puerto, por abrirme las puertas y brindarme la oportunidad de avanzar en mi carrera profesional. Agradezco especialmente al servicio de Hematología por su constante apoyo.

No puedo olvidarme de otra gente, tan importante para mí a lo largo de este tiempo, Patricia del Valle, gracias de corazón por dedicar tú tiempo al mogollón de números y datos que parecía imposible ordenar y estar siempre que te he necesitado. Este trabajo, no hubiera sido posible sin tú ayuda.

A mis amigos y compañeros de trabajo Asun, Alfonso, Paula, Fabio, Sonia, María, Soraya, Óscar, Sara, Miguel, Clara, Laura..... gracias por vuestro apoyo emocional y por todas las risas y momentos de alivio durante los tiempos estresantes, por todos los momentos compartidos desde el principio, hasta el final. Sé que os alegráis de corazón al ver el final de este capítulo.

A mis padres y al resto de mi familia, por estar conmigo en todos los momentos difíciles, por apoyarme y alentarme a alcanzar mis sueños. Gracias por creer en mí y darme un ejemplo de vida tan grande como lo sois vosotros.

A mis dos pequeños, Gael y Elsa, dos personitas sin las cuales no podría vivir, que cada día hacen que todo tenga sentido y siga con esas ganas de seguir aprendiendo y luchando.

Y por último y no porque sea menos importante, gracias Amando, por encontrarnos y estar a mi lado de manera incondicional en éstos y otros momentos difíciles. Sé que te alegras de corazón y celebras este día como si fuera tuyo.

GRACIAS a todos por darme todo sin esperar nada a cambio, por disfrutar y sufrir conmigo.

ÍNDICE

EVOLUCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LAS ENFERMEDADES TUMORALES HEMATOLÓGICAS EN EL NORTE DE EXTREMADURA (2001-2020)	14
1. INTRODUCCIÓN: MAGNITUD E IMPACTO DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS (NH). UNA APROXIMACIÓN A LOS DATOS	14
1.1. FUENTES DE INFORMACIÓN: EL VALOR DE LOS REGISTROS DE CÁNCER.....	16
1.2. INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS PARA LA VIGILANCIA Y CONTROL DE LAS NH.....	19
1.2.1. INCIDENCIA	19
1.2.2. MORTALIDAD	20
1.2.3. PREVALENCIA.....	21
1.2.4. SUPERVIVENCIA	21
1.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS (NH)	22
1.3.1. DEFINICIÓN	22
1.3.2. ETIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO DE LAS NH.....	24
1.4. DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO	25
1.5. CLASIFICACION.	27
1.6. EVOLUCIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LAS NH E IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA	28
2. JUSTIFICACIÓN	31
3. OBJETIVOS	33
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	33
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4. MATERIAL Y MÉTODO	35
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	35
4.2. ÁMBITO DE ESTUDIO	36
4.3. SUJETOS DE ESTUDIO	38
4.4. FUENTES DE INFORMACIÓN.....	38
4.5. VARIABLES DEL ESTUDIO	39
4.5.1. CLASIFICACIÓN POR DIAGNÓSTICO (OMS 2016)	39
4.5.2. SEXO	41
4.5.3. EDAD Y GRUPOS DE EDAD AL DIAGNÓSTICO	41
4.5.4. PERÍODO DE ESTUDIO	41
4.5.5. POBLACIÓN ESTUDIADA Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	41
4.5.6. FECHA DE DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y DEL ÚLTIMO CONTROL	43
4.5.7. ESTADO DEL PACIENTE EN EL ÚLTIMO CONTROL.....	43
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	43
4.6.1. INCIDENCIA	44
4.6.2. SUPERVIVENCIA	45
4.7. ASPECTOS ETICOS.....	46
5. RESULTADOS	48
5.1. RESULTADOS GLOBALES	48
5.2. NEOPLASIAS LINFOIDES(NL).....	55
5.2.1. PRECURSORES LINFOIDES: LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA), INCLUYE ESTIRPES B Y T	60
5.2.2. NEOPLASIAS LINFOIDES MADURAS B Y T	65

5.2.2.1.	LINFOMA NO HODKING B (LNHB)	65
5.2.2.2.	LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)	72
5.2.2.3.	MIELOMA MÚLTIPLE (MM)	76
5.2.2.4.	LINFOMA DE HODKING (LH)	80
5.2.2.5.	LINFOMA NO HODKING T (LNHT)	84
5.3.	NEOPLASIAS MIELOIDES (NM)	88
5.3.1.	PRECURSORES MIELOIDES: LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) SIN ESPECIFICAR	93
5.3.2.	NEOPLASIAS MIELOIDES MADURAS	96
5.3.2.1.	SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVOS CRONICOS (SMPc)	96
5.3.2.1.1.	SMPc PHILADELFIA POSITIVOS O LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA(LMc)	98
5.3.2.1.2.	SMPc PHILADELFIA NEGATIVOS	103
5.3.2.2.	SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD)	107
6.	DISCUSIÓN	114
6.1.	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	116
6.1.1.	INCIDENCIA DE NL Y NM:	116
6.1.2.	SUPERVIVENCIA NL Y NM:	123
7.	CONCLUSIONES	130
8.	ANEXOS	133
9.	LISTADO DE ABREVIATURAS	138
10.	INDICE DE TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS	141
10.1.	ÍNDICE DE TABLAS	141
10.2.	ÍNDICE DE GRÁFICOS	142
10.3.	ÍNDICE DE FIGURAS	145
11.	BIBLIOGRAFÍA	147

INTRODUCCIÓN

EVOLUCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LAS ENFERMEDADES TUMORALES HEMATOLÓGICAS EN EL NORTE DE EXTREMADURA (2001-2020)

1. INTRODUCCIÓN: MAGNITUD E IMPACTO DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS (NH). UNA APROXIMACIÓN A LOS DATOS

Los datos epidemiológicos sobre una enfermedad permiten, entre otras cosas, conocer el impacto de dicha enfermedad sobre la población de referencia y diseñar estrategias sanitarias para abordar los problemas de salud (1). Las patologías oncológicas representan un problema de salud pública para todos los sistemas sanitarios, debido al incremento de su incidencia y los recursos sanitarios y sociales que precisan (1–3).

El cáncer, como término global que engloba las enfermedades neoplásicas, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo (4,5). La International Agency for Research on Cancer (IARC) estimó que en el año 2018 se diagnosticaron unos 18,1 millones de pacientes con cáncer en el mundo, mientras que la cifra en 2020 se aproximaría a 19,3 millones de casos nuevos (1,3) . Así mismo y siempre hablando de estimaciones, parece que la cifra podría aumentar en las dos próximas décadas, elevándose a 30,2 millones de casos nuevos en el año 2040 (1,6). En España, según los datos del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) (6), la incidencia de cáncer en global se situaría en 277.394 nuevos casos en 2020.

Los datos de estimación de incidencia, prevalencia de cáncer, a nivel mundial y local, proceden fundamentalmente de los registros de tumores (7,8). La información sobre el número de casos de cáncer y sus características (edad, sexo, histología, ...) permite elaborar modelos y proyecciones estadísticas que resultan de gran utilidad para planificar, determinar los recursos necesarios y establecer las prioridades que contribuyan a una mejor asistencia sanitaria (1,9,10).

Las Neoplasias Hematológicas (NH), no son el mayor número de casos en comparación con otros tipos de neoplasias como el cáncer de pulmón, mama o colorrectal, sin embargo, se encuentran entre los grupos que consumen más recursos y han experimentado un aumento significativo de su incidencia en los últimos años (1,11) . En España, la incidencia de NH aproximada según la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) (3) en 2020 sería de 20.130 (7,25% del total) distribuidos en 9.188 casos de Linfomas No Hodgkin (LNH); 1.506 casos de Linfomas de Hodgkin (LH); 3.198 casos de Mielomas múltiples (MM) y 6.242 casos de Leucemias Aguda (Linfoblásticas, LLA y Mieloblásticas, LMA) (1) .

Sin embargo, tanto los datos aportados por GLOBOCAN como por otras fuentes que veremos más adelante, parecen infraestimaciones de las NH, pues no incluyen patologías neoplásicas hematológicas como por ejemplo los Síndrome mielodisplásicos (SMD) ó los Síndromes mieloproliferativos (SMPc) ya que no se apoyan en todas las fuentes diagnósticas (no todas las patologías hematológicas tumorales son diagnosticadas por los servicios de anatomía patológica que es el principal registro en nuestro país). Así mismo, no todos los servicios de salud regionales reflejan los datos de igual manera por diferentes motivos, entre otros y en el caso de las NH se añade que, en los últimos años la clasificación de las mismas ha sufrido grandes cambios (12,13) y esto no contribuye a la homogeneización de los registros. Ante esto, las comparaciones entre regiones y países no pueden ser adecuadas, mermando el espíritu de los estudios epidemiológicos (14).

Así pues, la ausencia de un sistema global y unificado de recogida de datos epidemiológicos, como hemos expuesto, no permite realizar ni estimar incidencia de neoplasias a nivel global ni de las NH con rigor.

1.1. **FUENTES DE INFORMACIÓN: EL VALOR DE LOS REGISTROS DE CÁNCER**

Un registro de cáncer organiza, recopila, almacena, analiza, interpreta y notifica sistemáticamente, los datos de las personas diagnosticadas de cáncer. Constituyen una herramienta ideal para garantizar la calidad asistencial y supone una infraestructura básica para la investigación en oncología (15).

Los dos tipos de registros de cáncer más interesantes son los registros de cáncer hospitalarios (RCH) y los registros de cáncer de base poblacional (RCBP) (16).

Los RCH, se consideran actualmente como instrumentos muy valiosos para el control del cáncer (17) (18), siendo los únicos capaces de proporcionar información detallada y continua sobre cada caso de cáncer y por ello, imprescindibles para la evaluación de los procesos de diagnóstico, tratamiento y análisis de supervivencia (18).

Los RCBP, tienen como función principal recoger información sobre todos los tumores malignos de una población definida (18). Recopilan datos sobre todos los casos nuevos de cáncer (casos incidentes) que aparecen en un área geográfica y en un período determinado (población a riesgo). A diferencia de los RCH, los RCBP determinan la incidencia de cáncer y proporcionan indicadores para la evaluación y el control del impacto del cáncer en una comunidad (15).

El Plan Nacional de Registro de Cáncer creado en 1.977 vertebró la actividad posterior y la creación del resto de registros en nuestro país. Actualmente existen 14 RCBP acreditados por la IARC en España (Figura 1), que recogen información de más del 26% de la población total (19).

Figura 1. Registros poblacionales de cáncer de España que han aportado datos para el cálculo de las estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2020



Estos registros abarcan un porcentaje pequeño de la población (19) por lo que los números aportados, aunque pueden ser extrapolados también pueden ser claramente erróneos con la realidad ya que la muestra poblacional es escasa. En España los registros de cáncer es un área de mejora absolutamente crítica para los programas de planificación asistencial (20).

Hay diferentes instituciones y agencias nacionales e internacionales que utilizan este tipo de registro poblacional y en las que nos basamos para hacer una estimación del problema de salud (GLOBOCAN-, European Cancer Information System -ECIS- , WHO, Cancer Incidence in Five Continents -CI5-, Survival of Cancer Patients in Europe -EUROCARE)-, National Cancer Institute -NCI-, Surveillance, Epidemiology, and End Results -SEER-, Servidor interactivo de Información Epidemiológica -ARIADNA-, REDECAN , Instituto Nacional de Estadística -INE-, etc).

La información referente a NH y neoplasias sólidas, son datos en nuestro país que aportan REDECAN y GLOBOCAN. Estas plataformas están financiadas por la Administración estatal y autonómica. Obtienen sus datos de los registros poblacionales de tumores.

Estos registros, proporcionan estimaciones sobre la incidencia y supervivencia del cáncer en España (21) . Las limitaciones de estos datos vienen definidas por la población incluida, el tiempo de seguimiento e incluso la heterogeneidad en la metodología (15,22–24) . Estas limitaciones, no permiten implantar programas de salud territoriales tan eficaces como se requerirían y/ o planificar recursos sanitarios (25) .

En 2021 se propuso la creación de un Sistema de Información Epidemiológica del Cáncer en España (SIEC), que es titularidad de CIBER (Centro de Investigación Biomédica en Red) y está dirigido tanto a la comunidad científica como a la población en general, en vías de mejorar las dificultades anteriormente descritas (25).

En Extremadura, en 2002 se creó el SICaP (Sistema de Información de Cáncer de base poblacional), adscrito a la Dirección General con competencia en Salud Pública e integrado dentro de la Red de Vigilancia Epidemiológica de Extremadura. Desde 2010 hasta 2016 ha estado inactivo y es a partir de ese año cuando ha recuperado su actividad, con lo cual el registro actualmente no es adecuado a las necesidades por las que se creó (26).

Además del SICap y del RCH del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres, no existe ningún otro RCH en ninguna de las áreas de salud de Extremadura de los que tengamos conocimiento, a excepción del RCH de la Unidad de Hematología en el área de Salud de Plasencia. Este RCH lleva elaborándose desde 1988 y está actualizado tanto en datos demográficos, como en patologías y en supervivencia.

1.2. INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS PARA LA VIGILANCIA Y CONTROL DE LAS NH

Es posible medir el impacto poblacional de las NH a través de cuatro indicadores fundamentales: Incidencia, Mortalidad, Prevalencia y Supervivencia.

1.2.1. INCIDENCIA

La incidencia es el riesgo de presentar la enfermedad y se representa por el número de casos nuevos de una enfermedad en una población y en un periodo determinado. Se suele expresar como tasas: número de casos nuevos por cada 100.000 habitantes y por año (22).

Los datos más recientes sobre la situación epidemiológica del cáncer a nivel mundial datan de 2020 y son ofrecidos por el proyecto GLOBOCAN de la IARC (6): se estimaron 19.292.789 de nuevos casos en total. Las cifras para los principales tipos de NH fueron: 544.352, para los LNH; 474.519, para las Leucemias; 176.404, para los MM y 83.087 para los LH (19).

Los datos de incidencia de cáncer para España recogidos en 2020 por REDECAN fueron de 277.394 a nivel global, de éstos, 21.512 (8%) fueron casos de NH. La incidencia para los principales grupos de NH fue de: 9.188 LNH; 6.242, Leucemias; 3.198, MM y de 1.506 LH ; (27) (Tabla 1). No se incluyen el resto de patologías hematológicas por no disponer de datos.

Tabla 1. Nº total de cánceres en España 2020

TIPO TUMORAL	N
Cavidad Oral y Faringe	8.604
Esófago	2.383
Estómago	7.577
Colon y recto	44.231
Colon	30.068
Recto	14.163
Hígado	6.595
Vesícula biliar	2.975
Páncreas	8.338
Laringe	3.211
Pulmón	29.638
Melanoma de piel	6.179
Mama	32.953
Cérvix Uterino	1.972
Cuerpo Uterino	6.804
Ovario	3.645
Próstata	35.126
Testículo	1.310
Riñón (sin pelvis)	7.300
Vejiga urinaria	22.350
Encéfalo y sistema nervioso	4.415
Tiroides	5.304
Linfoma de Hodgkin	1.506
Linfomas no hodgkinianos	9.188
Mieloma	3.198
Leucemias	6.242
Otros	16.351
Todos excepto piel no melanoma	277.394

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

1.2.2. MORTALIDAD

La mortalidad traduce la letalidad de la enfermedad. Nos referimos a mortalidad, como el número de fallecimientos ocurridos en un periodo concreto en una población determinada. Suele expresarse como el número de fallecimientos por año o como tasas (el número de fallecimientos por 100.000 personas por año)(28).

No hay datos que indiquen que las NH como grupo, sean las principales causas de mortalidad de cáncer en España (29).

1.2.3. PREVALENCIA

La prevalencia es la proporción del grupo de individuos que presentan un proceso clínico o resultado en un momento determinado del tiempo (individuos que son incidentes, de nuevo, y otros que ya la tenían y sobreviven en ese momento) (30). Representa la medida de frecuencia de la enfermedad que se calcula en los estudios transversales o de prevalencia y que indican realmente la carga asistencial de los servicios de salud y sociales y de forma indirecta, la supervivencia.

1.2.4. SUPERVIVENCIA

La supervivencia refleja la historia natural de la enfermedad y la efectividad del tratamiento (30). El análisis de la supervivencia consiste en estimar la probabilidad de que un paciente diagnosticado de neoplasias sobreviva un tiempo determinado. Las tasas de supervivencia son los indicadores más directos de la gravedad de las neoplasias y del impacto del tratamiento sobre las mismas (30,31).

Los datos de la supervivencia a nivel europeo, se pueden obtener de los proyectos de base poblacional EUROCORE-5 y a nivel nacional a través de REDECAN (19,32). Los demás registros poblacionales a nivel mundial, también explotan sus datos a nivel de supervivencia.

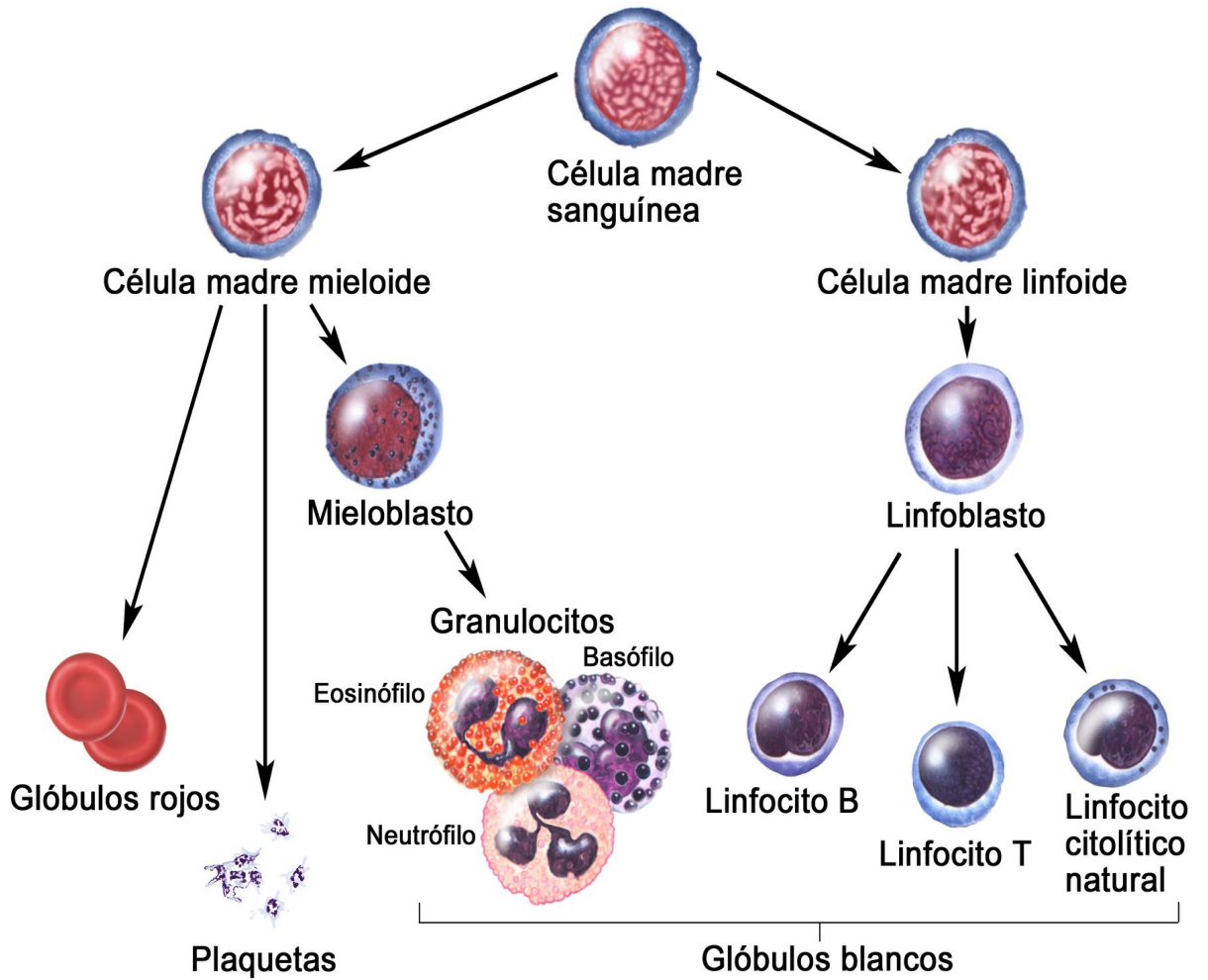
1.3. CARACTERISTICAS DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS (NH)

1.3.1. DEFINICIÓN

Las NH son un conjunto heterogéneo de enfermedades malignas, en las cuales el tejido afectado es el hematopoyético con todas las implicaciones que conlleva en su anormal producción, tanto en el sistema hematológico propiamente dicho como en el sistema inmunitario (Figura 2).

La expansión clonal tumoral de la célula madre hematopoyética, el estado de diferenciación y la naturaleza de las células afectadas es lo que determina la enfermedad. Atendiendo a estos criterios, la OMS las clasifica en grandes grupos, siendo los más frecuentes en cuanto a número, las neoplasias de la línea linfocítica y de línea mieloide (33) . Otros grupos incluidos en esta última clasificación (2016) (34) son menos incidentes como pueden ser las neoplasias de histiocitos y células dendríticas o las mastocitosis (35).

Figura 2. Diagrama resumido de la hematopoyesis normal



© 2007 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

1.3.2. ETIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO DE LAS NH.

El origen de las NH es desconocido, como en la mayoría de las neoplasias, sabiendo que están implicadas múltiples causas como pueden ser las ambientales, las genéticas (alteraciones moleculares, cromosómicas, etc) y algunas de ellas como factores desencadenantes clave.

Aunque muchos factores han sido estudiados como origen de las NH, ningún factor único parece ser el causante.

Como agentes externos implicados, nos encontramos con: los virus como Epstein-Barr (Burkitt, LH), VIH (LNH), HTLV-1 (Leucemia de células T del adulto), VHC (LNH esplénico marginal), Herpes Virus tipo 6 HHV6 ó bacterias como el Helicobacter Pylori en el caso de los linfomas MALT digestivos (36); aspectos socioeconómicos y ambientales (37) ; la inmunosupresión previa (38), incluso reconocida en la OMS 2016 como una entidad aparte en el caso de los linfomas postrasplante y linfomas asociados a inmunodeficiencia; las enfermedades autoinmunes (Sd Sjogren, artritis reumatoide) implican un mayor riesgo de linfomas (39); la exposición a Quimioterapia/tóxicos no quimioterápicos/ radiación, están claramente asociados a la aparición de neoplasias mieloides (37,40,41).

Como factores internos y cada vez más estudiados en todas las patologías hematológicas, están las alteraciones genéticas/moleculares, como causantes de las neoplasias. Actualmente casi en cada tipo de NH se definen estas alteraciones y son las que ayudan y en algunos casos definen su clasificación e incluso su tratamiento (39). Sin estos factores genéticos, como pueden ser el caso de la traslocación t (9:22) ó cromosoma Philadelphia, la Leucemia Mieloide Crónica (LMC), por ejemplo, no se originaría (39).

Hoy día en casi todas las NH se han descrito estos factores internos genéticos /moleculares que dan origen y/o contribuyen al desarrollo de leucemias, linfomas, etc, aunque difícilmente sería un único evento el causante de una neoplasia sino un cúmulo de los mismos asociados a otros factores (37,39).

No está demostrado que las NH tengan una base genética ni hereditaria, son adquiridas; sólo en algunos casos excepcionales en personas con enfermedades congénitas como el síndrome de Down, anemia de Fanconi, etc, muestran más predisposición a desarrollar una enfermedad hematológica maligna, probablemente debido a alteraciones genéticas/ambientales/inmunosupresoras previas (37).

Por último, en algunas NH se ha comprobado asociación familiar (Leucemia linfocítica crónica (LLC), Mieloma múltiple (MM) pero no se sabe cuánto de esto se debe al aspecto familiar y cuanto al aspecto de situación medioambiental y socioeconómico.

1.4. DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

DIAGNÓSTICO:

En la determinación de las NH, están implicados varios y complejos aspectos que se deben integrar para llegar a un correcto diagnóstico, que en algunos casos deriva en tratamiento y pronóstico:

- Estudio de la sangre periférica: Es fundamental en la mayoría de las enfermedades hematológicas, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento, el estudio basal hematimétrico y morfológico de las células sanguíneas. Esto nos permite una aproximación inicial y así mismo, nos permite hacer estudios genéticos y moleculares (42).
- Estudio de médula ósea: El estudio de la médula ósea, origen de las células hematopoyéticas, nos va a aportar diagnóstico, pronóstico y seguimiento: desde citología básica, inmunohistoquímica, citometría de flujo (CMF), estudio histológico con inmunofenotipo, estudio genético incluida la Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) y molecular (PCR, NGS) (42).

- Estudio de órganos afectados: En algunos casos para el diagnóstico y estadificación de las NH es necesario el estudio de la histología de algunos órganos afectados, pues, aunque médula y/o la sangre periférica, estén implicados, son necesarios y obligatorios otros estudios. Un caso paradigmático de esta situación es el estudio histológico de los ganglios linfáticos para determinar el tipo de linfoma que se diagnostica. En el estudio de la histología, se incluyen aspectos moleculares, genéticos que van a aportar datos diagnósticos y pronósticos de la enfermedad (43).

- Estudio de imágenes: Fundamental para el estadio, pronóstico y seguimiento de casi todos las NH bien por imagen convencional como ecografía, Tomografía axial computarizada (TAC) o Resonancia magnética nuclear (RMN) o más recientemente Tomografía por emisión de positrones (PET/TAC), que ha aportado grandes avances sobre todo en el caso de los LNH y LH(44).

ESTADIFICACIÓN:

La estadificación es importante para determinar el pronóstico clínico, la probabilidad de respuesta al tratamiento y la duración de esta. El sistema de estadificación clínico-patológico actual depende de la NH en estudio y vendrá dada por las diferentes pruebas recopiladas (15,29,38,43,45–49).

PRONÓSTICO:

Los índices pronósticos desarrollados a partir de parámetros clínico-biológicos, nos permiten correlacionar las variables predictivas de la supervivencia libre de progresión (SLP) o supervivencia global (SG) y optar en pacientes de alto riesgo o desfavorable, por un tratamiento más agresivo y/o un seguimiento más exhaustivo, por ejemplo en los pacientes con LNH el Índice Pronóstico Internacional (IPI), el Índice Pronóstico

Internacional para el Linfoma folicular (FLIPI), con sus versiones revisadas y actualizadas, el R-IPI y el FLIPI2 (50–54).

En la mayoría de la NH, se incluyen actualmente parámetros genéticos/moleculares como marcadores pronósticos, así el IPSS-R en los SMD, incluye las alteraciones cariotípicas(55), o el R-ISS para el MM (56) y la versión más reciente el R2-ISS (57).

Las mutaciones del gen que codifica la proteína P53 actualmente se consideran un factor de mal pronóstico en la mayoría de las NH, porque ofrecen una mayor resistencia a la efectividad del tratamiento y una disminución en la supervivencia (58,59).

1.5. CLASIFICACION.

Muchas clasificaciones han sido utilizadas para identificar y agrupar las NH a lo largo de los años, por ejemplo, las clasificaciones de Gall y Mallory en 1956 distinguen por primera vez LH de LNH (60). La clasificación de Rappaport, 1956 y 1966, tuvo un gran impacto clínico y diversos grupos, sobre todo en Estados Unidos, adquirieron gran experiencia en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con linfoma (61,62).

La clasificación de la enfermedad de Hodgkin por Lukes y Butler en 1966 (62) , dio personalidad a esta entidad y sirvió de base para la conferencia clínica sobre la enfermedad de Hodgkin en Rye, Nueva York (63) y aportó criterios sobre diagnóstico del Hodgkin que son válidos actualmente.

Las clasificaciones de Kiel 1974 y 1988 (61) y de Lukes y Collins 1974 (64) , corrigieron los errores conceptuales de la clasificación de Rappaport.

En los años 70 y 80 coexistían distintas clasificaciones en Estados Unidos y Europa, un intento de consenso fue la «Working Formulation» en 1974(65) , seguida por otros intentos de consenso como la clasificación REAL de 1994 (Revized European-American Lymphoma) (66), hasta llegar a la clasificación de OMS de 2001 (33), la de 2008 (67) y la más reciente y aceptada la clasificación de la OMS 2016 (34). Las últimas clasificaciones ya incluyen todas las patologías y la separación y agrupación de las mismas. Se hace teniendo en cuenta todas las nuevas aportaciones tecnológicas como son la citometría de flujo, la FISH, citogenética y biología molecular y no solo la arquitectura del tejido y la citología convencional como las clasificaciones más antiguas.

En esta clasificación se incluyen varios grandes grupos, los más amplios y agrupando serían los de origen linfoide y mieloide, afectando a todos los estadios de maduración de la línea, aunque quedan subgrupos como provisionales y otros sin estar claramente definidos (Anexo: Tablas 23 y 24).

1.6. EVOLUCIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LAS NH E IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA

El tratamiento de la NH ha evolucionado en los últimos veinte o treinta años, desde la quimioterapia convencional al trasplante de médula ósea y ahora a las terapias celulares CART y/o moleculares dirigidas.

Con esto se ha conseguido un aumento de la supervivencia de los pacientes con mejora de la calidad de vida, conllevando además un aumento en el consumo de recursos tanto sanitarios como sociales.

Entre los tratamientos está la **quimioterapia convencional**, que se ha mejorado con la introducción de nuevas moléculas (68), sin embargo, el verdadero avance se produjo con la integración gradual de la **inmunoterapia** desde el año 2000, sobre todo en los trastornos linfoides, lo que se tradujo en importantes ventajas para la supervivencia (69). La incorporación de agentes antiCD20 como el Rituximab y el Obinotuzumab, del agente antiCD38 Daratumomab y, más tarde, de agentes biespecíficos como el Mosenutuzumab, han mejorado la supervivencia de los pacientes con un aumento de los costes sanitarios (70) .

En el campo de las neoplasias mieloides, la aparición de agentes antiCD33 parece proporcionar una ventaja en ciertos tipos de leucemias agudas. Además, existen fármacos dirigidos a procesos epigenéticos, como los agentes hipometilantes (Azacitidina y Decitabina), así como moléculas dirigidas específicamente a determinados receptores, como los inhibidores de la tirosina cinasa (Imatinib, Nilotinib, etc.), los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (Ibrutinib, Acalabrutinib...) y los inhibidores de BCL2 (Venetoclax) (71–73). La mejora de las tasas de supervivencia de enfermedades como la LMC, los SMP y la LMA, se ha conseguido con un aumento significativo de los costes sanitarios directos totales en comparación con los niveles anteriores (45,74,75).

El tratamiento de consolidación para conseguir una respuesta positiva ha dado resultados satisfactorios mediante el **trasplante autólogo de médula ósea**. Los avances en hemoterapia y tratamientos de apoyo han establecido esta técnica como estándar con una mortalidad mínima y excelentes resultados para muchos pacientes (76,77).

En los últimos 20 años, el **trasplante alogénico de médula ósea** se ha convertido en un tratamiento adecuado para numerosos pacientes con NH. Esta técnica ha evolucionado, mejorando los criterios de aceptación de los pacientes, sobre todo los de mayor edad, mediante la aplicación de métodos de acondicionamiento menos tóxicos y mejor soporte en todo el proceso (78,79).

La **radioterapia** es otra opción de tratamiento utilizada en casos de NH, normalmente como coadyuvante de la inmunoterapia convencional o para afecciones localizadas(76) .

Como tratamiento de vanguardia y epítome de la medicina personalizada, en los últimos años se ha utilizado la infusión **CAR-T** (Chimeric Antigen Receptor T-cell). Esta estrategia, muy eficaz en pacientes seleccionados, es capaz de consumir una cantidad ingente de recursos por la alta tecnología que precisa, incluidos la infraestructura hospitalaria, laboratorial y humana (80–83).

Como vemos, el tratamiento de las NH ha evolucionado mucho en los últimos veinte o treinta años, desde la quimioterapia convencional hasta los CAR-T. Como resultado de los avances en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento en el campo de la hematología en los últimos 20 ó 30 años, muchos pacientes que antes no podían acceder a estas opciones debido a la edad y a la toxicidad asociada, ahora pueden recibir tratamiento (83).

La mejora de las tasas de supervivencia de todos los pacientes con NH hace necesario ampliar y mejorar los cuidados de seguimiento, lo que conlleva un mayor consumo de recursos directos e indirectos relacionados con el tratamiento y el seguimiento (83). Esto incluye el uso de infraestructuras de alta tecnología en hospitales, laboratorios y personal. La utilización de estos recursos, aunque eficaz para determinados pacientes, puede ser muy amplia (84–86), con lo que ello implica a la hora de la planificación sanitaria.

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

Las NH engloban una amplia gama de afecciones, que parecen estar aumentando en los países occidentales en los últimos años. Los estudios epidemiológicos realizados sobre este tema, varían enormemente en cuanto a metodología, población incluida y tiempo de seguimiento (23,87). La ausencia de un sistema global de recogida de datos epidemiológicos y los cambios en la clasificación de las NH en los últimos años (13) ha dificultado la mejora de los registros y la comparación entre países y regiones (14).

Dado que el diagnóstico de las NH requiere un sistema complejo y los nuevos tratamientos son cada vez más costosos, conocer la incidencia de estas patologías ayudaría a una mejor planificación y organización de los Sistemas sanitarios.

Comprobando la escasa información que hay publicada en nuestro país en cuanto a epidemiología de NH, vemos la necesidad de desarrollar estudios epidemiológicos regionales que permitan detectar factores de riesgo predisponentes al desarrollo de diversas enfermedades en el campo de la hemato-oncología.

Este proyecto se encuadra en este contexto, con la intención de conocer la magnitud de este problema de salud en la actualidad y la repercusión que han tenido estos hitos del tratamiento y diagnóstico de la enfermedad sobre la incidencia, mortalidad y supervivencia de las NH en Área de Salud de Plasencia. Para ello se ha utilizado la información del RHC del Hospital Virgen del Puerto, que da asistencia al Área de Salud de Plasencia.

El RHC del Hospital Virgen del Puerto es un registro activo desde 1988. Este registro que sirve de base a nuestro estudio, recoge todas las variables clasificadas como esenciales por IARC, de la OMS, incluyendo los datos del seguimiento.

El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar la incidencia de las NH en nuestra área de salud, analizando la evolución de los últimos 20 años.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

- Analizar las características epidemiológicas de las NH desde el año 2001 hasta el año 2020, con la evolución temporal y estimar la incidencia poblacional de los diferentes grupos histopatológicos, teniendo en cuenta la última clasificación de la OMS 2016 (34) para enfermedades hematológicas en el área de salud de Plasencia en el norte de Extremadura.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la incidencia y su evolución temporal de NH por patologías desde 2001-2020, utilizando décadas y quinquenios de tiempo.
- Determinar la incidencia y su evolución temporal en diferentes subáreas de la zona.
- Estimar la tasa de supervivencia global (SG) de los casos diagnosticados para cada subtipo histológico y por sexo, en el período global 2001-2020, por décadas y quinquenios de tiempo.
- Comparar la incidencia de NH en las diferentes subáreas de la zona/España/Europa a lo largo del período estudio.
- Comparar la supervivencia global de las NH con España y Europa.

MATERIAL Y MÉTODO

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio epidemiológico descriptivo transversal, que utiliza un registro activo y actualizado de NH mantenido por el Servicio de Hematología del HVP de Plasencia, que incluye a la mayor parte de la población del norte de Extremadura (Figura 3).

El período de estudio abarca desde el 1 de enero de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2020. Se trata por tanto de un estudio de seguimiento retrospectivo, con cohorte cerrada. Ya que la base de datos recoge todos los casos nuevos de una población definida, se define como un estudio de base poblacional.

Figura 3. Población norte de Extremadura incluida en el estudio.



En verde, la Comunidad Autónoma de Extremadura. En blanco, Área de Salud de Plasencia con las 6 subáreas geográficas definidas. La central nuclear de Almaraz se encuentra cerca de nuestra Área de Salud, aproximadamente a unos 46 km de la subárea de Salud de la Vera, la más cercana.

4.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

Las áreas de salud, son las estructuras básicas del Sistema Sanitario Público de Extremadura, constituyendo el ámbito de referencia para la financiación de las actuaciones sanitarias que en ella se desarrollen.

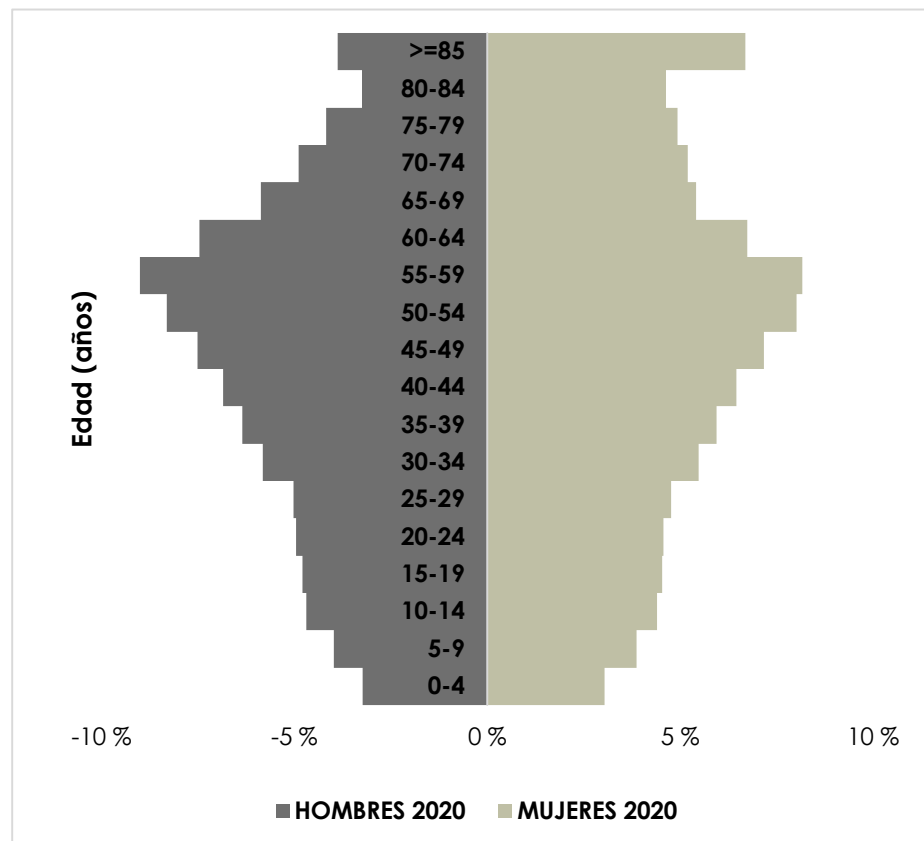
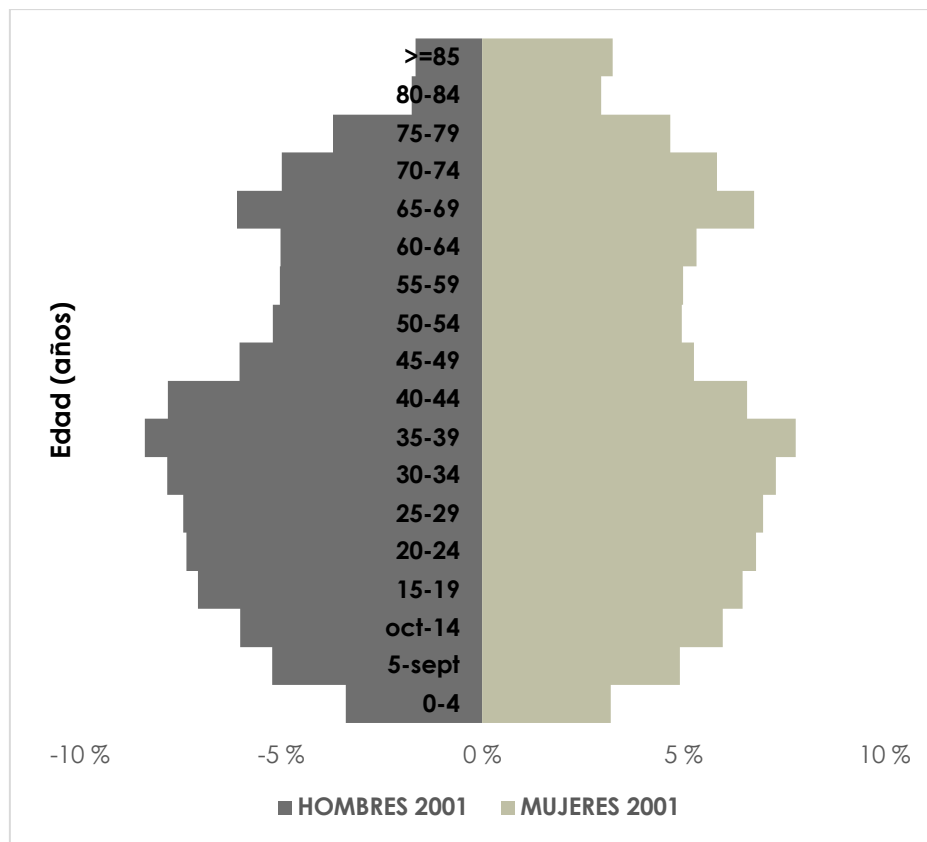
El Área de Salud de Plasencia, es una de las 8 Áreas de la actual organización sanitaria de Extremadura, siendo 14, el número de sus zonas básicas de salud.

Cuenta con una extensión de 4.099 km² y una densidad de población de 26,66 habitantes/km². Según los datos del padrón del 2020 tiene una población de 109.282 habitantes, donde hay registrados 54.405 como hombres y 54.877 como mujeres (65) .

La pirámide poblacional en el Área de Salud de Plasencia, como puede verse en el gráfico siguiente (Figura 4) ha evolucionado en las dos últimas décadas, pasando de una pirámide ancha hacia el medio en el años 2001, a aumentar en el vértice, en el año 2020, con un mayor número de mujeres y hombres que superan la edad de envejecimiento de la población.

La población objeto de estudio se agrupa en 109 municipios. El área de salud, se dividió para su estudio en 6 subáreas geográficas el valle del Jerte, el valle de Alagón, el valle de la Vera, la zona Sur, la comarca de Las Hurdes y la zona Urbana-Plasencia. Las características y datos demográficos de los pacientes en el momento del diagnóstico se registraron en el RHC del HVP.

Figura 4. Pirámide poblacional del Área de Salud de Plasencia 2001-2020



4.3. SUJETOS DE ESTUDIO

Se incluyeron todos los casos diagnosticados por primera vez de alguna NH, de acuerdo con la clasificación de OMS 2016 (34) y se agruparon en categorías según las variables incluidas (ver apartado 4.5 Variables del estudio), de todas las personas residentes en el Área de Salud de Plasencia de ambos sexos y de cualquier edad.

Aunque este registro está activo desde el año 1988, los pacientes incluidos en este estudio son los diagnosticados entre enero de 2001 y diciembre de 2020 (20 años de seguimiento) debido a la pérdida posible de datos de pacientes más antiguos y la necesidad de actualización/asimilación de los diagnósticos antiguos a los criterios OMS 2016 (34).

Para el análisis de la supervivencia, se limita el análisis a aquellos casos ocurridos en el grupo de edad de 0 a 99 años.

4.4. FUENTES DE INFORMACIÓN

Los datos necesarios para la realización de este estudio, se han obtenido del RCH del servicio de Hematología del HVP. Este registro, además de incluir todos los datos epidemiológicos y de diagnóstico necesarios, se actualiza diariamente con la situación clínica de los pacientes en estudio, con lo cual, los datos de supervivencia también están registrados.

En algunos casos y como seguimiento pasivo, si no está completado el seguimiento, se obtienen datos del sistema de gestión hospitalario (JARA).

En el caso de los pacientes diagnosticados de SMD y LMA, sobre todo, se revisaron los informes de estudio de médula ósea para ajustar el diagnóstico a las indicaciones de la clasificación WHO 2016. En ninguno de estos casos, se hizo valoración genética por pérdida ó datos incompletos en la mayoría de los casos, utilizándose sobre todo datos morfológicos.

Nuestra base de datos está integrada en el sistema informático del Hospital, donde se hacen copias diarias asegurando así su integridad tanto en caso de pérdida como de protección de datos.

4.5. VARIABLES DEL ESTUDIO

La información recogida habitualmente por el RHC del servicio de Hematología del HVP, en la que se basa este estudio, incluye datos sociodemográficos y datos relacionados con la neoplasia, tanto histológicos como biológicos-clínicos:

4.5.1. CLASIFICACIÓN POR DIAGNÓSTICO (OMS 2016)

Los diagnósticos se agruparon en: Neoplasias Linfoides (NL) y Neoplasias Mieloides (NM) y dentro de estos grupos, se ha realizado una división no tan exhaustiva como en la OMS 2016, si no más útil para la práctica diaria, así la división en grandes grupos es la siguiente:

N. LINFOIDES:

- Precursores Linfoides: Leucemia linfoblástica aguda (LLA), incluyendo estirpes B y T dada la escasa incidencia de las LLA-T.

- Neoplasias Linfoides Maduras B y T:

- * Linfoma No Hodgkin B (LNHB):

- Indolentes: Linfocíticos o de células pequeñas, foliculares (no grado 3B), marginales, linfoplasmocíticos.

- Agresivos: Difuso de célula grande B, alto grado, Burkitt.

- * Leucemia linfoide crónica (LLC- B), excluyendo los LNHB de linfocitos pequeños.

- * Mieloma múltiple (MM)

* Linfoma de Hodgkin (LH)

*Linfoma No Hodgkin T (LNHT) (dada su baja incidencia incluimos en este apartado todas las neoplasias maduras de linfocitos T).

N. MIELOIDES:

- Precusores Mieloides: Leucemia mieloblástica aguda (LMA) sin especificar (no se incluyen las LMA secundarias a SMD).

- Neoplasias Mieloides maduras:

*Síndromes Mieloproliferativos Crónicos (SMPc)

- SMPc cr. Philadelphia positivos: Leucemia mioide crónica (LMC)

- SMPc cr. Philadelphia negativos:

-Trombocitemia esencial (TE)

-Policitemia Vera (PV)

-Mielofibrosis(MF)

-Otros (incluye el resto de histologías como el síndrome hipereosinofílico y otras histologías de baja incidencia en nuestro medio).

* Síndromes Mielodisplásicos (SMD):

- Bajo riesgo (incluye tres grupos):

- 1º): Anemia refractaria (AR); incluye Citopenia refractaria con displasia unilineal CRDU, SMD con sideroblastos en anillo, SMD con delección aislada del cromosoma 5.

- 2º): Citopenia Refractaria con Displasia Multilineal (CRDM).

- 3º): Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

- Alto riesgo: Anemia Refractaria con exceso de blastos tipo I y II (AREB). (En Otros, incluimos en el estudio los SMD inclasificables con baja incidencia que no pudimos incluir en ningún otro grupo).

4.5.2. SEXO

Se analizó la incidencia poblacional y supervivencia de los diferentes diagnósticos en cada uno de los sexos por separado y en conjunto.

4.5.3. EDAD Y GRUPOS DE EDAD AL DIAGNÓSTICO

Se hizo una distribución de los grupos por edades en decenios (0-9 años; 10-19 años; 20-29 años; 30-39 años; 40-49 años; 50-59 años; 60-69 años; 70-79 años; >80 años) y en 4 grandes grupos de edad: 0-15 años; 16-44; 45-64 años y >65 años. El análisis se hizo teniendo en cuenta esta distribución.

4.5.4. PERÍODO DE ESTUDIO

El análisis abarcó un período de 20 años:

*2001-2020

*Dividido en décadas: 2001-2010 y 2011-2020.

*En incrementos de cinco años: 2001-2005, 2006-2010, 2011-2015 y 2016-2020.

La evaluación se llevó a cabo en función de estos tres marcos temporales.

4.5.5. POBLACIÓN ESTUDIADA Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

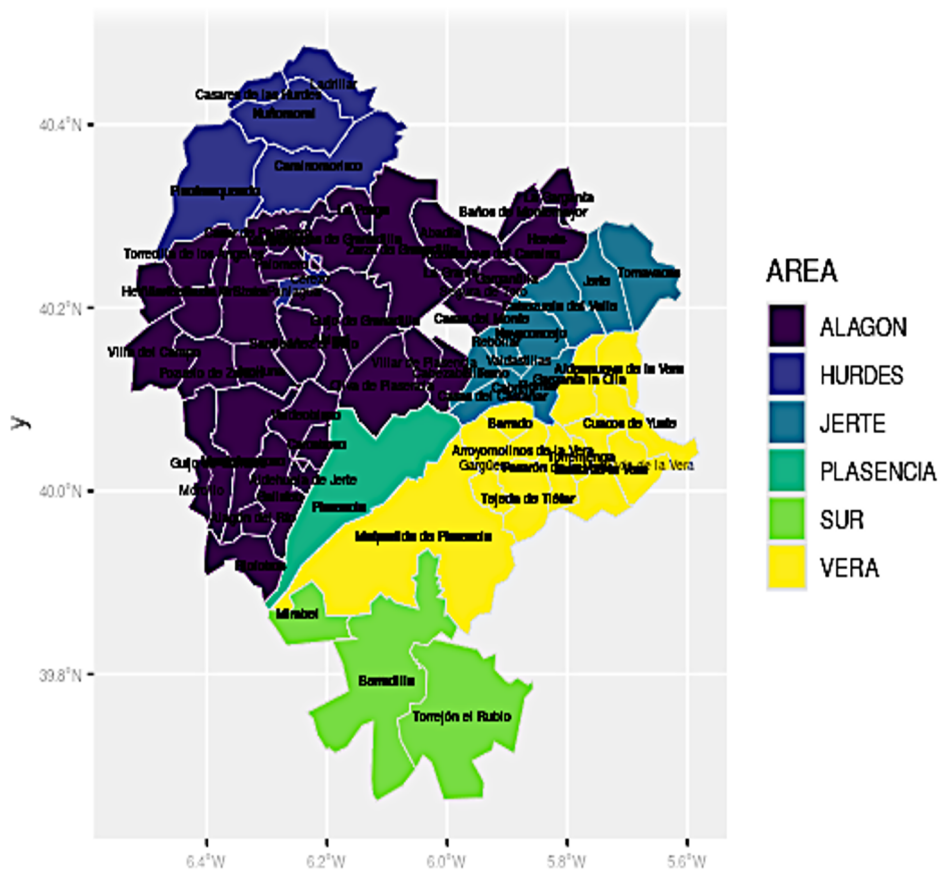
La población estudiada, fue la atendida por el área sanitaria de Plasencia, que incluye la mayor parte de la población del norte de Extremadura (Figura 4). Esta agrupación se hizo atendiendo no únicamente a los centros de salud, sino por áreas diferenciadas por accidentes geográficos como valles, ríos o montañas.

Estas zonas de estudio, fueron definidas como 6 subáreas (Figura 5):

- Valle del Jerte (Centros de salud de Cabezuela del Valle y Casas del Castañar).

- Valle de la Vera (Centro de salud de Jaraíz de la Vera).
- Valle de Alagón (Centros de salud de Montehermoso, Ahígal, Mohedas de Granadilla y Aldeanueva del Camino).
- Comarca de las Hurdes (Centros de salud de Pinofranqueado y Nuñomoral).
- Zona Sur (Centro de salud de Serradilla).
- Plasencia ciudad (Centros de salud Plasencia I, Plasencia II y Plasencia III).

Figura 5. Subáreas de estudio



4.5.6. FECHA DE DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y DEL ÚLTIMO CONTROL

- Fecha de diagnóstico
- Fecha del último control

4.5.7. ESTADO DEL PACIENTE EN EL ÚLTIMO CONTROL

Se tuvo en cuenta si en el último control registrado (registro activo, diario), el estado del paciente era: Vivo y Exitus. Los pacientes con pérdida de seguimiento o falta de datos, se incluyeron como Vivos en el último seguimiento.

4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los casos por su distribución en las poblaciones globales y las subáreas establecidas, teniendo en cuenta los subtipos y grandes grupos, según los criterios de la OMS; la tasa bruta (TB) y tasa ajustada por edad utilizando la población estándar europea de 2013 (ASR-E) ; desagregada por sexos (empleando el método directo y grupos de edad decenal agrupada en 9 categorías: 0-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 y > 80 años) y en 4 grupos de edad: 0-15 años; 16-44; 45-64 años y >65 años, así como la incidencia específica para cada subárea y década/quinquenio de estudio.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables de estudio. Las variables categóricas fueron descritas mediante porcentajes y las variables cuantitativas continuas mediante la media (desviación estándar) o mediana según proceda (88).

4.6.1. INCIDENCIA

La incidencia se presenta como número de casos nuevos, tasas brutas (TB) y tasas estandarizadas por edad a la población estándar europea de 2013 (ASR-E) x 100.000 habitantes (30).

a) Tasas brutas de incidencia (TB)

La tasa bruta de incidencia, es el cociente entre el número total de casos nuevos diagnosticados entre residentes de un área en el periodo de estudio y el total de personas-tiempo en riesgo. Las TB es un parámetro que aporta información local, pero no se puede utilizar para hacer comparativas entre las diferentes poblaciones(30). En este estudio se presentan las TB globales.

$$TB = \left(\frac{\text{Número de } \left(\frac{\text{casos incidentes}}{\text{defunciones}} \right) \text{ en el periodo}}{\text{número de personas} - \text{año a riesgo}} \right) * 100000$$

b) Tasas de incidencia estandarizadas por edad (ASR-E)

La distribución de la incidencia de las NH entre grupos de edad varía entre poblaciones, por lo que la intensidad del fenómeno estará condicionada por la estructura de edad específica de cada población. Por este motivo, la comparación de tasas entre distintas poblaciones o entre distintos periodos de una misma población no puede realizarse de forma directa mediante las correspondientes TB (30).

La comparación de tasas entre poblaciones con diferentes distribuciones por edad solo puede realizarse adecuadamente mediante el uso de tasas específicas por grupo de edad.

La estandarización de tasas puede realizarse mediante el método indirecto y el directo (89). Este último, es el utilizado más habitualmente en los registros de cáncer, así como en el presente estudio. Este método consiste en aplicar las tasas específicas por edad

observadas a una población referencia de distribución estándar. La suma de estas tasas específicas nos ofrece el número total de casos esperables en esta población, al dividir éste por el total de la población estándar obtenemos la tasa estandarizada (30). En este estudio se utilizó la población estándar europea de 2013 (ASR-E).

$$TA = \sum_i p_i \left(\frac{n_{is}}{\sum_i n_{is}} \right)$$

Donde, *TA* ó *ASR-E* es la tasa estandarizada por edad a la población europea de 2013, n_{is} es el número de habitantes del grupo de edad *i* en la población de referencia *s* (*s*=Europa); y p_i la probabilidad de ocurrencia de que un individuo del Área de Salud de Plasencia en el grupo de edad *i* padeciese de cáncer en un año cualquiera dentro del período 2001-2020.

Para la comparación nacional e internacional de la incidencia de las NH se utilizaron los datos publicados en estudios realizados por el grupo de Registro Europeo de Cáncer sobre neoplasias malignas hematológicas (HAEMACARE), la Red de investigación de enfermedades hematológicas (HMRN) y otros grupos que utilizan los registros poblacionales de cáncer que publican sus datos en registros que siguen unos criterios estandarizados en la recogida de los datos y unos criterios de calidad reconocidos internacionalmente.

4.6.2. SUPERVIVENCIA

Se realizó un análisis de la supervivencia basado en el estudio del tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y la defunción de los pacientes, y se estima la proporción de individuos que sobreviven a su enfermedad en diferentes momentos

desde el diagnóstico. Se utilizó el método no paramétrico de Kaplan-Meier, que permiten obtener la función de supervivencia para estimar la probabilidad de sobrevivir a un determinado tiempo t desde el diagnóstico, y es una función decreciente. Se estimó la supervivencia global (SG) desde el diagnóstico, con sus respectivos IC 95% mediante el método Kaplan-Meier (90) para el período de completo de estudio, por décadas, quinquenios de tiempo y por sexo, considerando diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de p era igual o menor a 0.05. En algunos casos las SG por décadas, se calculó sobre un máximo de tiempo de 120 meses, ya que, para algunos, la fecha de diagnóstico estaba muy cercana a la fecha de fin del estudio y por tanto la mediana de seguimiento de supervivencia era muy corta, dando lugar a gráficos muy desproporcionados. Por eso igualamos los tiempos a 120 meses en cada década.

Se consideró como fin de seguimiento para el cálculo de la SG hasta el 31 de diciembre de 2023.

Se obtuvieron las SG y además la SG a los 12, 36 y 60 meses desde el diagnóstico para las comparativas con otros estudios.

El análisis de los datos se llevó a cabo con el software IBM SPSS para Windows versión 27. Se estableció un nivel de significación del 5%.

4.7. ASPECTOS ÉTICOS

Todos los participantes fueron inicialmente codificados y la información para su análisis no permitirá su identificación salvo para el investigador principal que manejará los datos de forma confidencial.

El proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Extremadura.

El estudio se adhiere a la normativa oficial vigente y es conforme a la Declaración de Helsinki y a la Ley Orgánica 3/2018, de 3 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

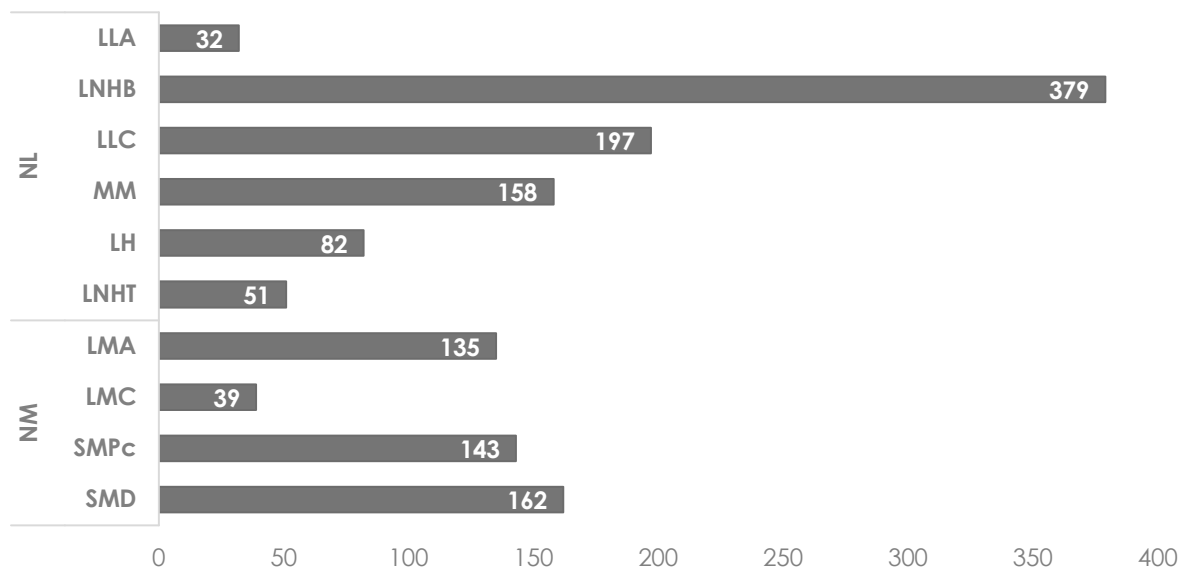
5.1. RESULTADOS GLOBALES

Durante el periodo de estudio, se registraron un total de 1.378 casos nuevos:

- 636 (46%) casos diagnosticados entre 2001-2010.
- 742 (54%) casos diagnosticados entre 2011-2020.

El número de casos por histología fue de 899 casos (65%) para NL y 479 casos (35%) para NM. El número de casos por histología específica (y por década de estudio) se muestra en los gráficos 1 y 2.

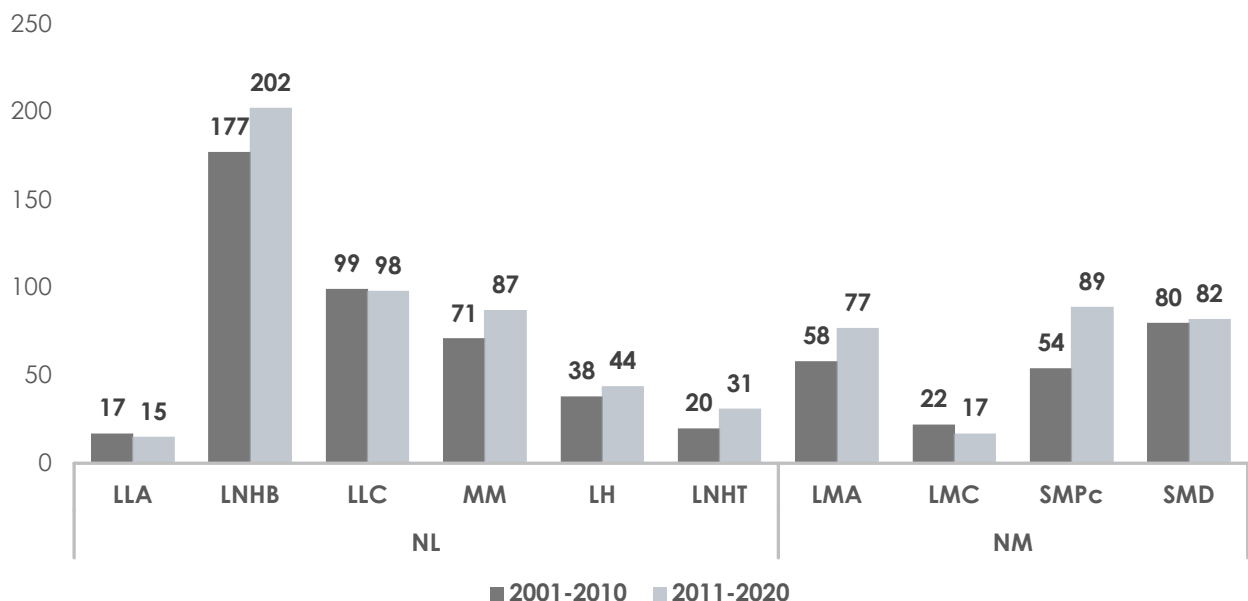
Gráfico 1. Distribución del número de casos por histología 2001-2020



NL: LLA (Leucemia linfoblástica aguda); LNHB (Linfoma No Hodgkin B); LLC (Leucemia linfocítica crónica); MM (Mieloma Múltiple); LH (Linfoma de Hodgkin); LNHT (Linfoma de No Hodgkin T).

NM: LMA (Leucemia mieloide aguda); LMC (Leucemia mieloide crónica PH+); SMPc (Síndrome mieloproliferativo crónico PH-); SMD (Síndrome mielodisplásico).

Gráfico 2. Distribución del número de casos por histología y por décadas de estudio 2001-2010/2011-2020



NL: LLA (Leucemia linfoblástica aguda); LNHB (Linfoma No Hodgkin B); LLC (Leucemia linfocítica crónica); MM (Mieloma Múltiple); LH (Linfoma de Hodgkin); LNHT (Linfoma de No Hodgkin T).

NM: LMA (Leucemia mieloide aguda); LMC (Leucemia mieloide crónica Ph+); SMPc (Síndrome mieloproliferativo Ph-); SMD (Síndrome mielodisplásico).

En cuanto al sexo, hubo 753 casos (55%) en hombres y 625 casos (45%) en mujeres, con una proporción constante a lo largo del periodo de estudio, con predominio de los hombres. La ratio hombre: mujer (H/M) fue de 1,4 para todas las NH en su conjunto.

La mediana de edad fue de 73 años (intervalo 0-99) y la media de 68 años, con una desviación estándar (DE) de 18 años.

Los gráficos 3 y 4 ilustran esta incidencia, la distribución por edad en grupos de décadas y en grandes grupos de edad.

Gráfico 3. Incidencia global NH (n° casos) por sexo y grupos decenales de edad 2001-2020

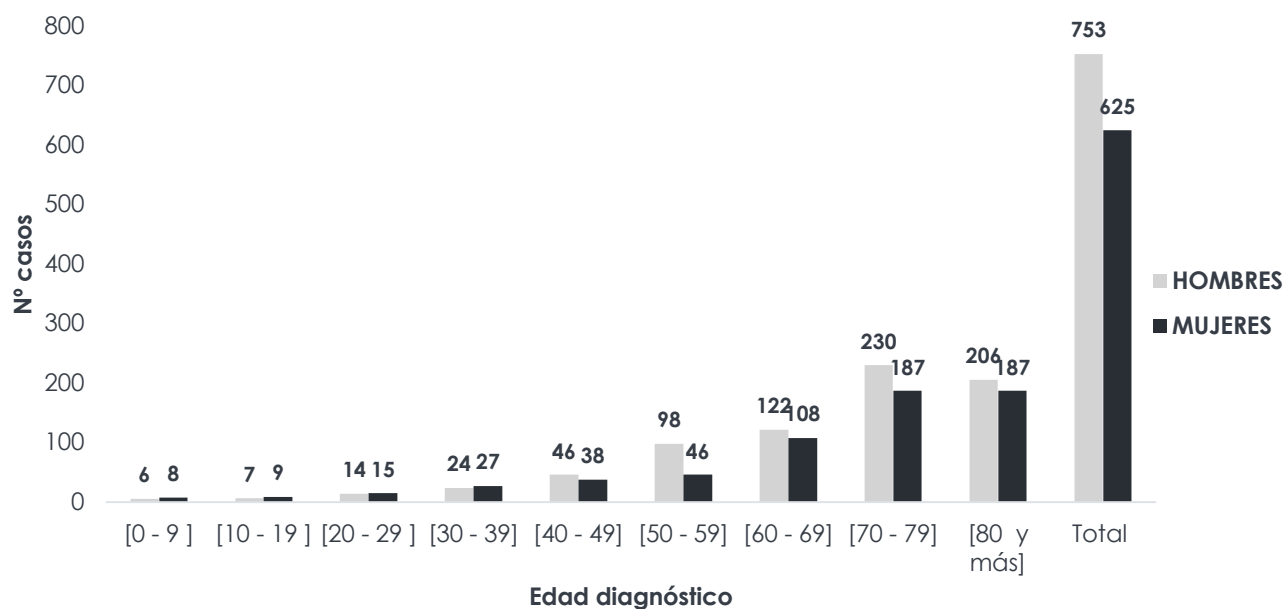
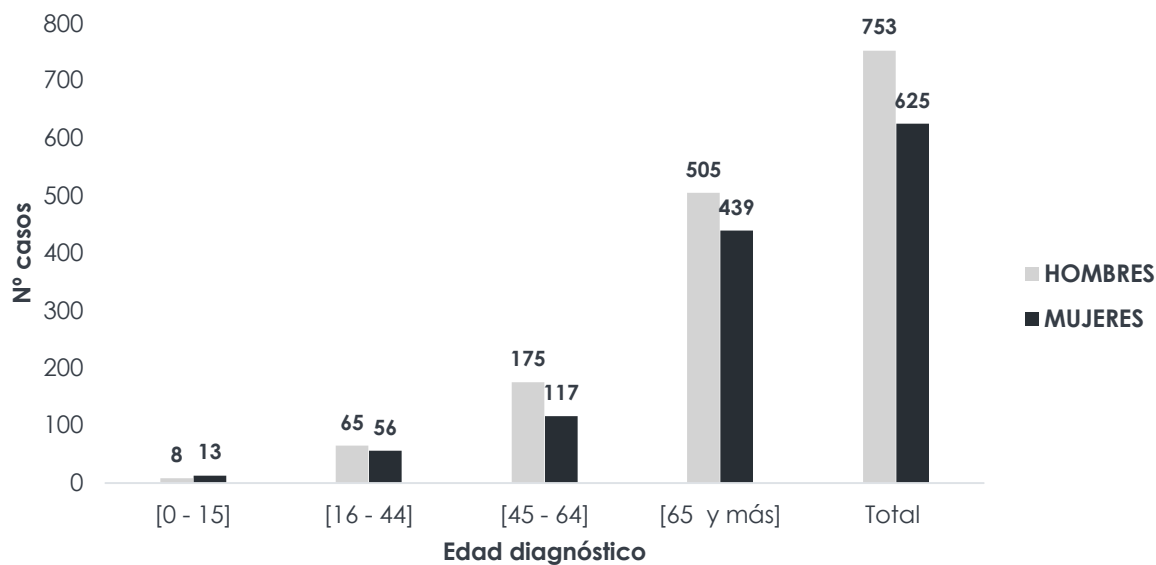
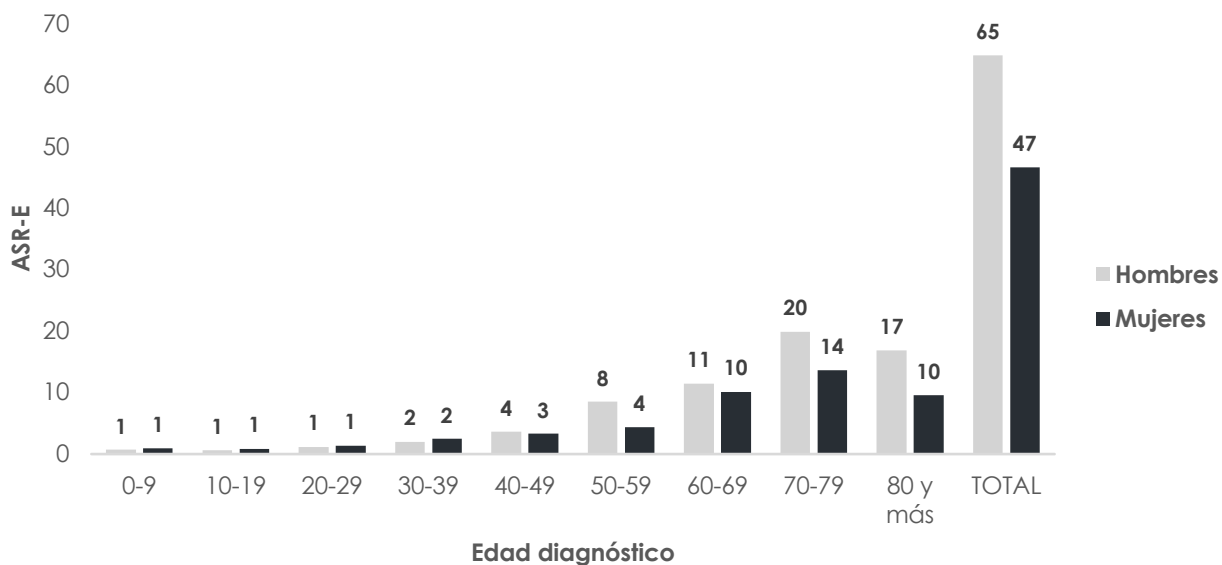


Gráfico 4. Incidencia global NH (n° casos) por sexo y grandes grupos de edad



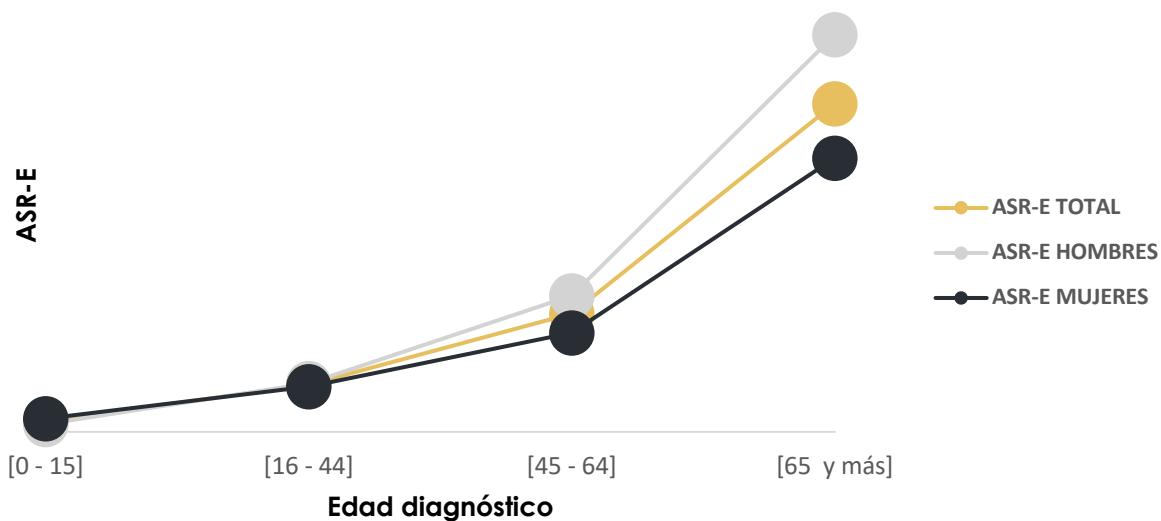
Los datos de las tasas de ASR-E, por sexo y períodos de estudio, se reflejan en los siguientes gráficos (5, 6 y 7):

Gráfico 5. ASR-E global NH por sexo y décadas de edad



ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

Gráfico 6. ASR-E global NH por sexo y grandes grupos de edad

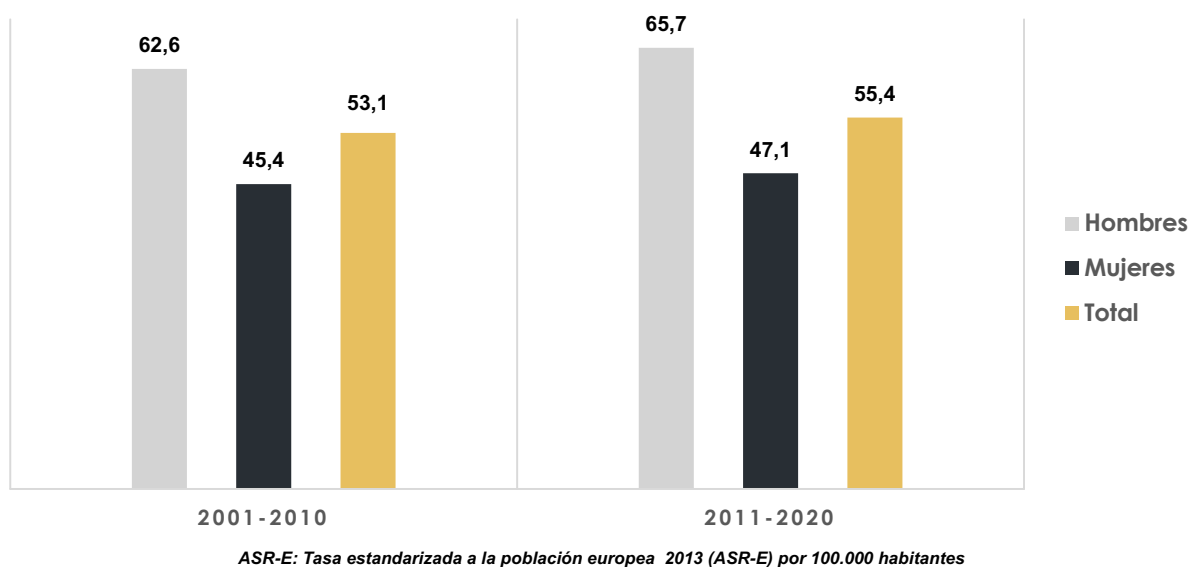


ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

Se observa una mayor incidencia en los grupos de edad media y avanzada, aumentando partir de los 50 años. La tasa de incidencia fue mayor en el sexo masculino que en el

femenino. La ratio H/M de las NH por décadas fue de 1,37 (2001-2010) y 1,4 (2011-2020).

Gráfico 7. ASR-E global NH por sexo y por décadas de estudio



En el análisis por décadas de estudio, la tendencia en el sexo es la misma con aumento de la tasa de ASR-E en el 2º período. En el análisis por quinquenios de tiempo, la tendencia de la tasa de ASR-E es también creciente a medida que avanza el tiempo, alcanzando su máximo valor para ambos sexos en el período entre 2011-2015 con una ratio H/M de 1,43 y volviendo a disminuir en el último quinquenio de estudio entre 2016-2020 (ratio H/M 1,36).

Los datos globales de las tasas de ASR-E de las NL y NM se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Datos globales NL y NM RCH del HVP por sexo, ASR-E y décadas

Neoplasias Linfoides	N°		Edad Media	2001-2020		2001-2010		2011-2020				
	H	M		ASR-E	Ratio H/M	ASR-E	Ratio H/M	ASR-E	Ratio H/M			
	<i>Leucemia Linfoblástica Aguda</i>	17		15	28	1,6	1,08	1,7	1,59	1,5	0,70	
<i>Linfoma no Hodgkin de células B</i>	187	192	68	15,1	1,10	14,8	1,04	15,7	1,20			
<i>Leucemia Linfóide Crónica</i>	115	84	72	7,7	1,78	8,2	1,74	7,5	1,82			
<i>Mieloma Múltiple</i>	86	72	73	6,1	1,42	5,9	1,14	6,6	1,70			
<i>Linfoma de Hodgkin</i>	43	39	46	3,4	1,07	3,2	0,96	3,8	1,11			
<i>Linfoma no Hodgkin de células T</i>	33	18	62	2,1	1,97	1,7	1,69	2,5	2,02			
Neoplasias Mieloides	N°		Edad Media	2001-2020		2001-2010		2011-2020				
H	M	ASR-E		Ratio H/M	ASR-E	Ratio H/M	ASR-E	Ratio H/M				
<i>Leucemia Mieloblástica Aguda</i>	83	52		68	5,3	1,85	4,8	2,09	5,9	1,68		
<i>Philadelbias Positivos (LMC)</i>	24	15	60	1,6	1,66	1,8	1,87	1,4	1,39			
<i>Síndromes Mieloproliferativos crónicos</i>	<i>Philadelbias Negativos (TE, PV, MF, Otros)</i>			66	77	70	5,6	1	4,6	1,54	6,9	0,71
<i>Síndromes Mielodisplásicos</i>	99	63	79	5,8	2,11	6,4	1,54	6	0,71			

N: n° de casos por sexo; H: hombres; M: mujeres; Edad Media: edad media del diagnóstico; ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes en los diferentes períodos de estudio; H/M: hombre/mujer.

En cuanto a la distribución global de pacientes, TB y ASR-E, en las diferentes subáreas, en los períodos de estudio, los datos se adjuntan en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Incidencia global, tasas brutas (TB) y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas en 2001-2020

2001-2020	N (%)	TB	ASR-E	Ratio (H/M)
ALAGÓN	456 (33 %)	56,6	46,3	1,38
HURDES	80 (6 %)	78	56,2	1,18
JERTE	108 (8%)	50	43,5	1,42
PLASENCIA	461 (34%)	57,5	63,1	1,45
SUR	33 (2%)	54,4	40,3	2,49
VERA	240 (17%)	84	74,3	1,30
TOTAL	1.378 (100%)	60,6	54,5	1,40

N: N° de casos nuevos, TB: tasa bruta; ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 por 100.000 habitantes, H/M:Hombre/mujer.

Tabla 4. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas en 2001-2010 Y 2011-2020

2001-2010	ALAGÓN	HURDES	JERTE	PLASENCIA	SUR	VERA	TOTAL
N (%)	199 (31%)	32(5%)	40(6%)	226(36%)	13(2%)	126(20%)	636 (100%)
TB	49	60,2	36,5	57	41	85,4	55,6
ASR-E	42,6	47	34,3	67,5	35,4	78,7	52,8
Ratio H/M	1,33	1,4	1,1	1,47	8,70	1,16	1,38
2011-2020	ALAGÓN	HURDES	JERTE	PLASENCIA	SUR	VERA	TOTAL
N (%)	257(35%)	48(6%)	68(9%)	235(32%)	20(3%)	114(15%)	742(100%)
TB	64,4	97,2	63,6	57,8	69	82	65,7
ASR-E	48,9	62,4	53,1	58,6	47	67,3	55,25
Ratio H/M	1,42	1	1,6	1,37	1,34	1,55	1,40

Nº de casos nuevos, TB: tasa bruta; ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 por 100.000 habitantes; H/M:hombre/mujer.

Las cifras más altas se dieron en la subárea de Plasencia y de la Comarca de la Vera, manteniéndose así para la primera década de estudio entre 2001-2010, pero no para la década de 2011-2020, donde la mayor incidencia se dio en la subárea de las Hurdes y la Vera.

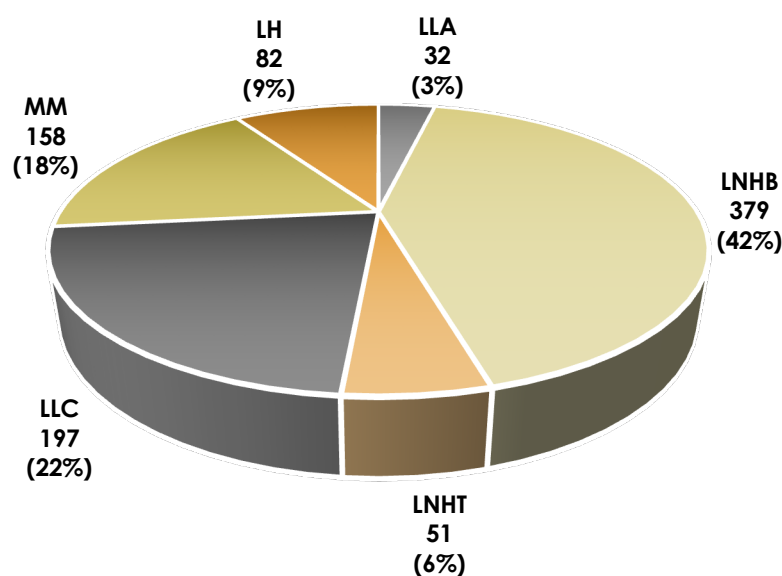
5.2. NEOPLASIAS LINFOIDES(NL)

Se registraron 899 casos de NL, que representan el 65% del total de casos de NH analizados:

- 422 (47%) casos registrados entre 2001-2010.
- 477 (53%) casos registrados entre 2011-2020.

La distribución histológica es la que se muestra en la Figura 6.

Figura 6. Distribución por subgrupo histológico de NL 2001-2020



NL: LLA (Leucemia linfoblástica aguda); LNHB (Linfoma No Hodgkin B); LNHT (Linfoma No Hodgkin T); LLC (Leucemia linfocítica crónica); MM (Mieloma Múltiple); LH (Linfoma de Hodgkin).

Se diagnosticaron 481 casos en hombres (54%) y 418 en mujeres (46%), con una ratio H/M de 1,31. La edad media de este grupo fue de 66 años (DE =18,29), con una mediana de 71 años (rango 0-95). Los datos relativos a sexo y décadas de estudio se aprecian en los gráficos 8 y 9.

Gráfico 8. N° casos NL por sexo y décadas de edad (2001-2020)

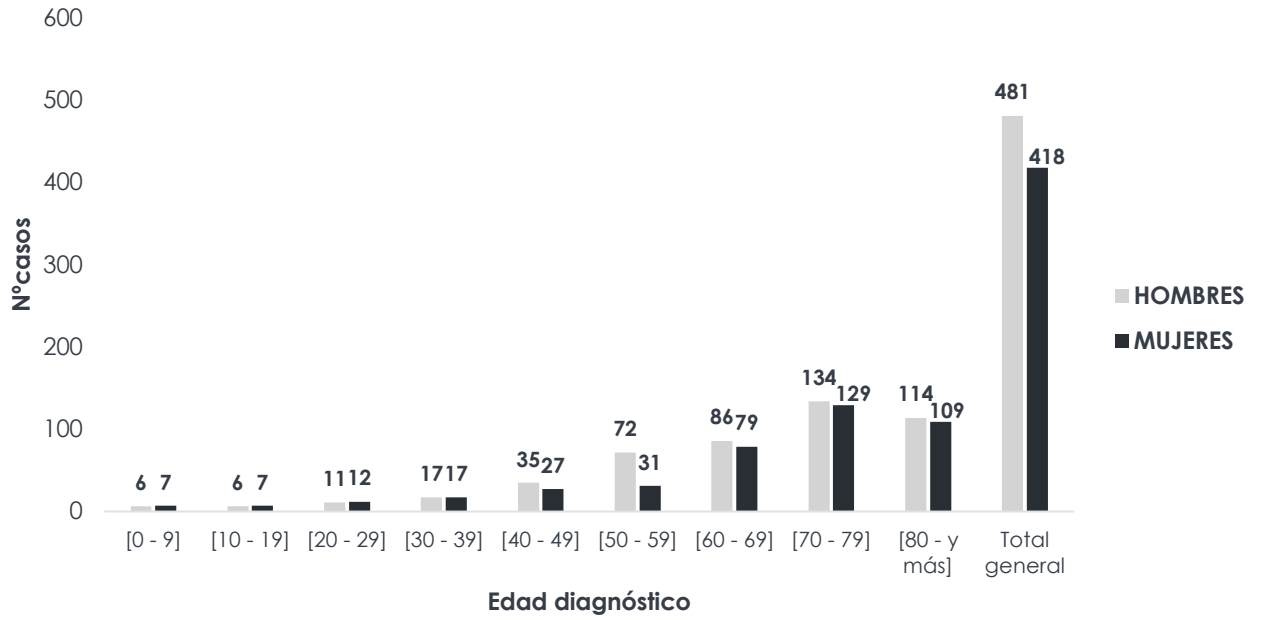
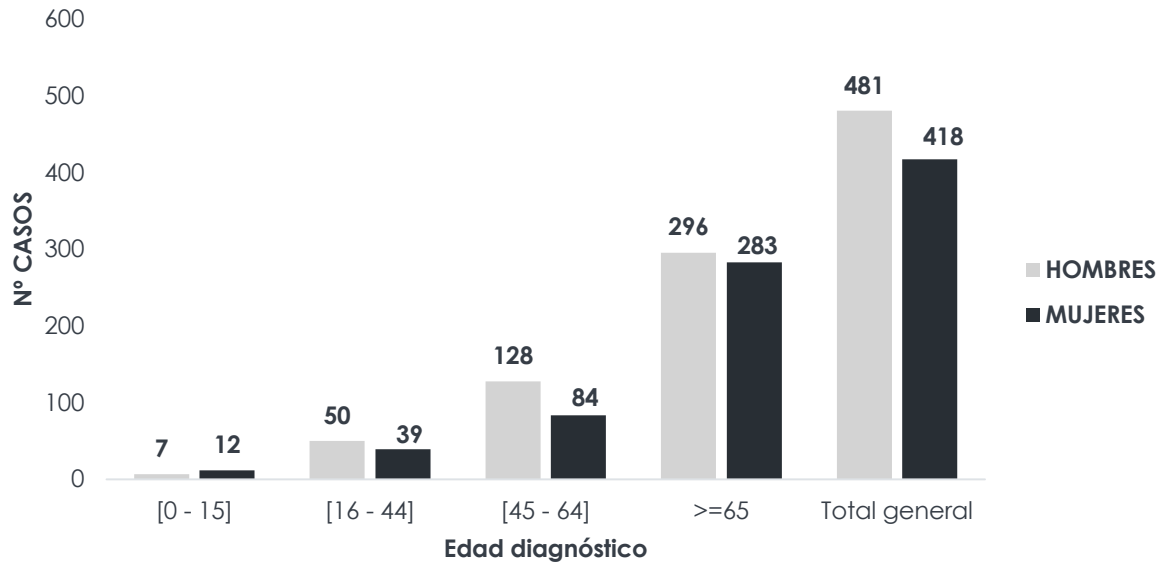
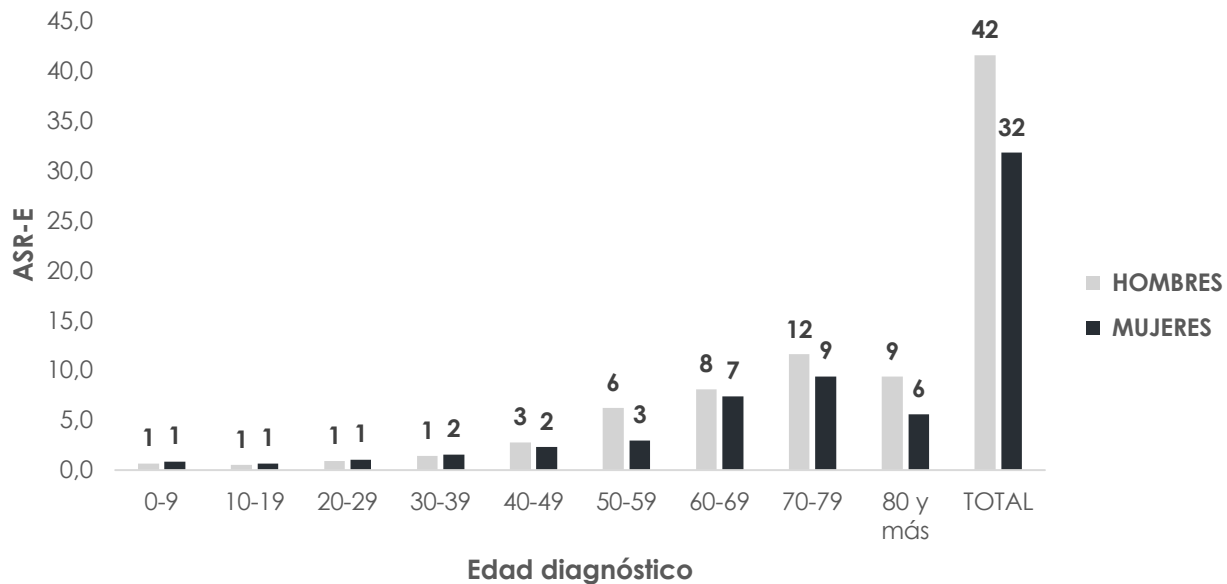


Gráfico 9. N° casos NL por sexo y grupos de edad (2001-2020)



Los datos de las tasas de ASR-E obtenidas de NL en función del sexo, la edad y el periodo de estudio pueden verse en los gráficos 10, 11 y 12.

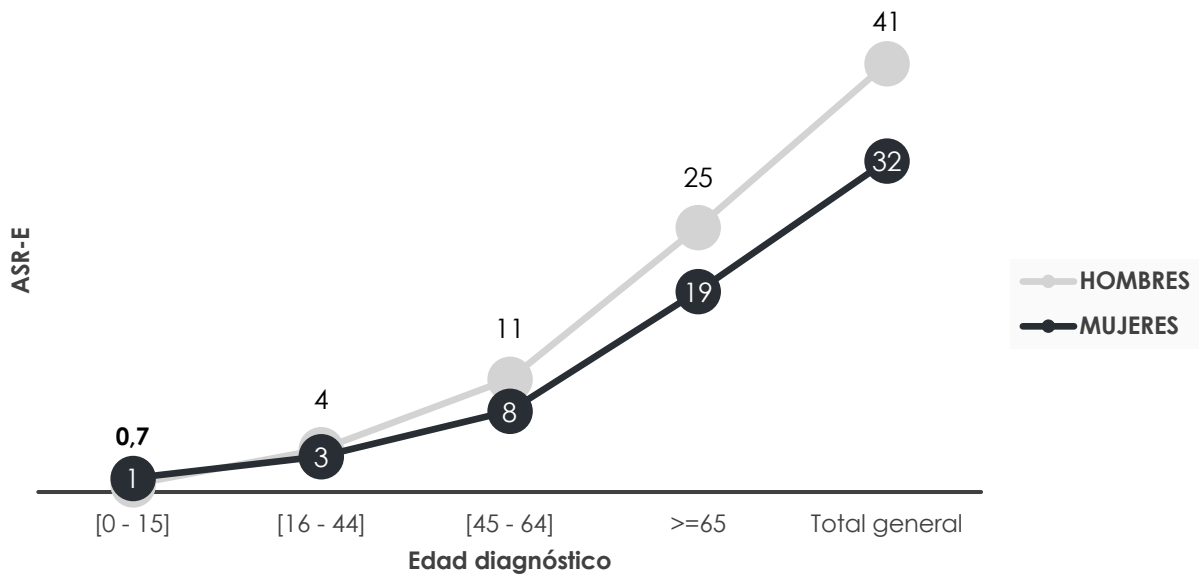
Gráfico 10. ASR-E NL por sexo y grupos de edad (2001-2020)



ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

Se observó que la mayor tasa de ASR-E aparecía en los grupos de edad avanzada, sobre todo a partir de los 60- 65 años con predominio en los hombres frente a las mujeres.

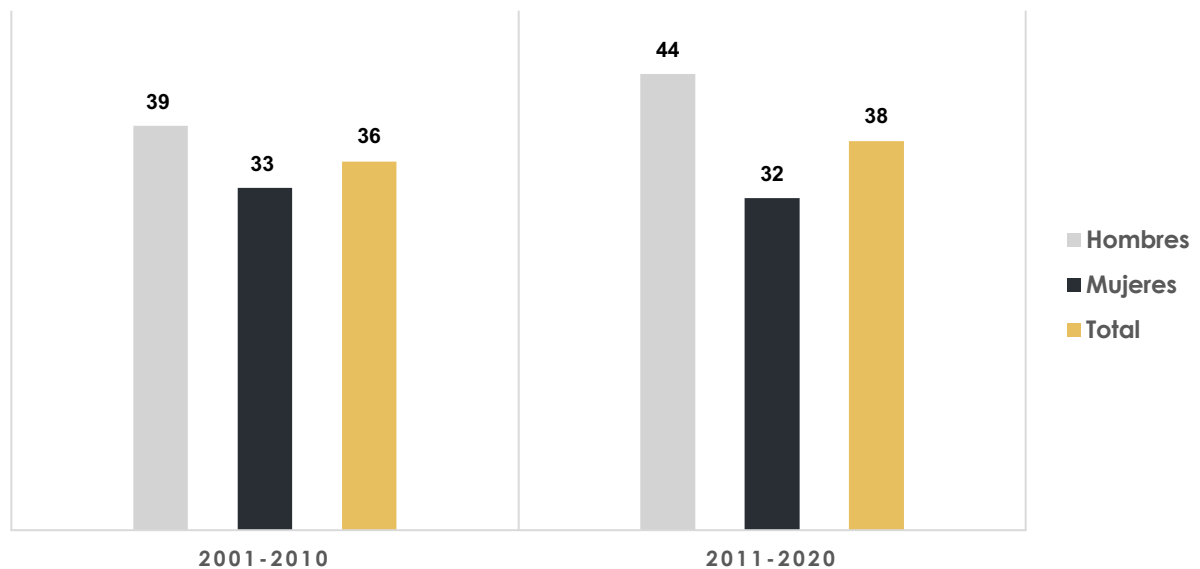
Gráfico 11. ASR-E NL por sexo y grandes grupos de edad (2001-2020)



ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

El gráfico 12 representa la evolución en el tiempo por sexos. En el caso del sexo masculino, se observó un incremento de la incidencia, no tan claro en el caso de las mujeres, a lo largo de las décadas. Las ratios H/M para las NL para las dos décadas de estudio fueron de 1,23 y 1,39 respectivamente.

Gráfico 12. ASR-E de NL por sexo y décadas de tiempo



ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

El análisis de la ASR-E en las diferentes subáreas se refleja en las tablas 5 y 6. Se observaba que los valores más altos se encontraban en la subárea de Plasencia para los diferentes períodos estudio.

Tabla 5. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de NL en 2001-2020

2001-2020	ALAGÓN	HURDES	JERTE	PLASENCIA	SUR	VERA	TOTAL
N (%)	294 (33%)	46 (5%)	73(8%)	303(34%)	24(10%)	159(18%)	899 (100%)
TB	41,2	44,8	33,7	37,7	39,5	42,1	40
ASR-E	34,8	34,5	30,2	41,5	29,4	39,3	36

N: N° de casos nuevos, TB: tasa bruta; ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 por 100.000 habitantes

Tabla 6. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) de NL por subáreas y décadas de tiempo (2001-2010 y 2011-2020)

2001-2010	ALAGÓN	HURDES	JERTE	PLASENCIA	SUR	VERA	TOTAL
N	129 (31%)	23 (5%)	26(6%)	149(35%)	10(2%)	85(21%)	422 (100%)
TB	35,6	43,3	23,7	37,6	31,5	44,3	37
ASR-E	31,6	34,9	22,6	44,1	26,8	42,4	35
2011-2020	ALAGÓN	HURDES	JERTE	PLASENCIA	SUR	VERA	TOTAL
N	165(35%)	23(5%)	47(10%)	154(32%)	14(3%)	74(16%)	477(100%)
TB	47	46,6	44	37,9	48,4	39,9	42,3
ASR-E	37,4	33,8	37,4	39,2	32,5	35,8	37

N: N° de casos nuevos, TB: tasa bruta; ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 por 100.000 habitantes

5.2.1. PRECURSORES LINFOIDES: LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA), INCLUYE ESTIRPES B Y T.

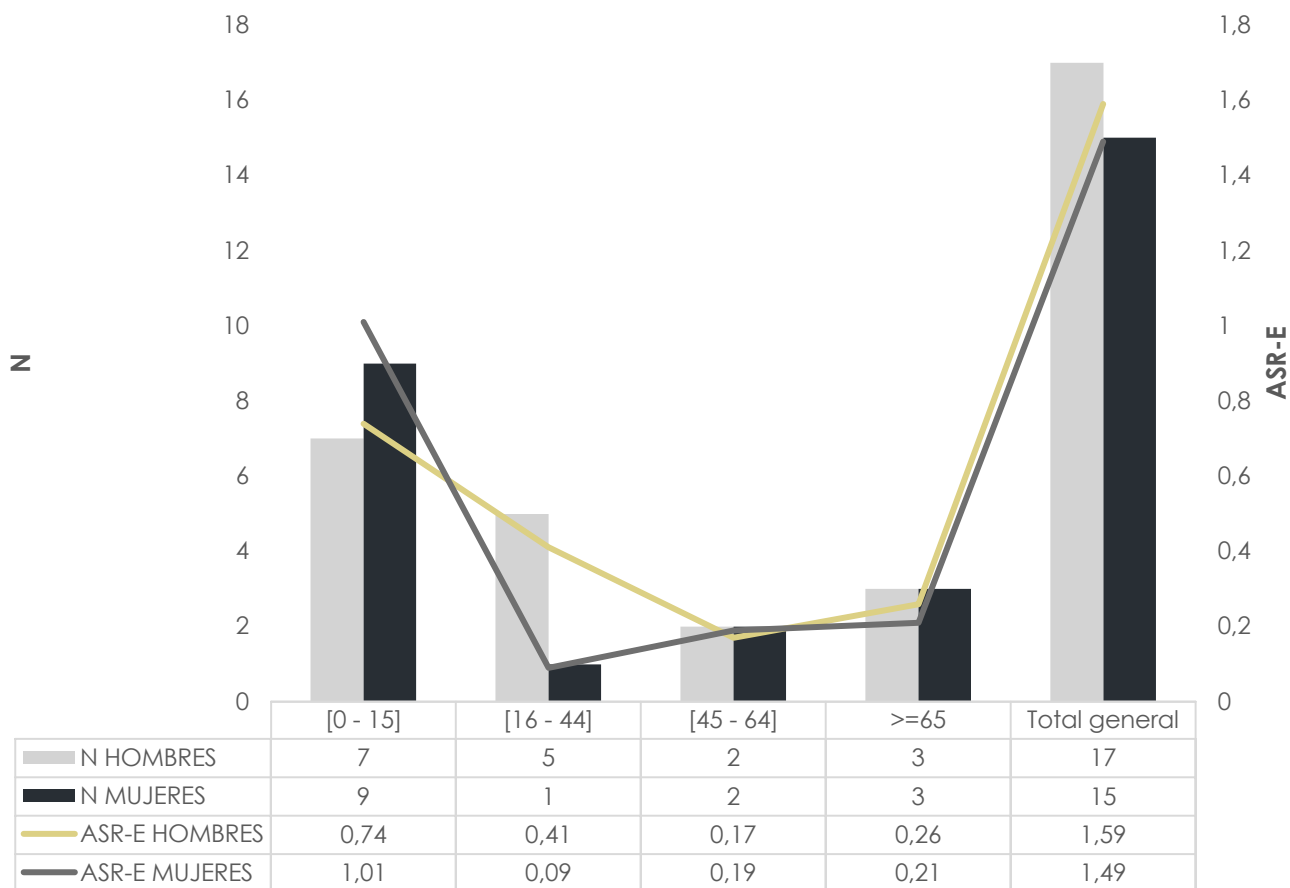
Se registraron un total de 32 casos de LLA, lo que representa el 3% del total de NL analizados:

- 17 (53%) casos registrados entre 2001-2010.
- 15 (47%) casos registrados entre 2011-2020.

Se diagnosticaron 17 casos en hombres (53%) y 15 en mujeres (47%) con una ratio H/M de 1,08. La edad media de este grupo fue de 28 años (DE=28,9) y una mediana de 15 años (rango 0-85).

Las tasas de ASR-E obtenidas de la LLA en función del sexo, la edad y el periodo de estudio pueden verse en los gráficos 13, 14 y 15.

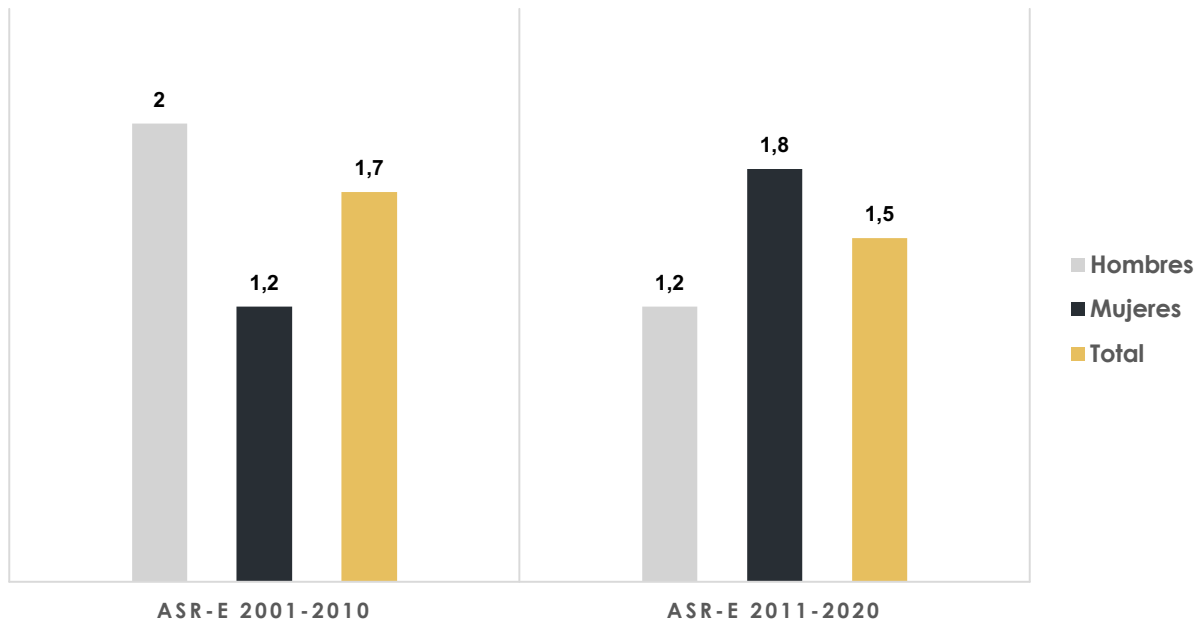
Gráfico 13.N y ASR-E LLA por sexo y grupos de edad 2001-2020



N: N°casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

Se observó una mayor incidencia en la edad juvenil (0-15 años) y con predominio del sexo femenino en este grupo de edad.

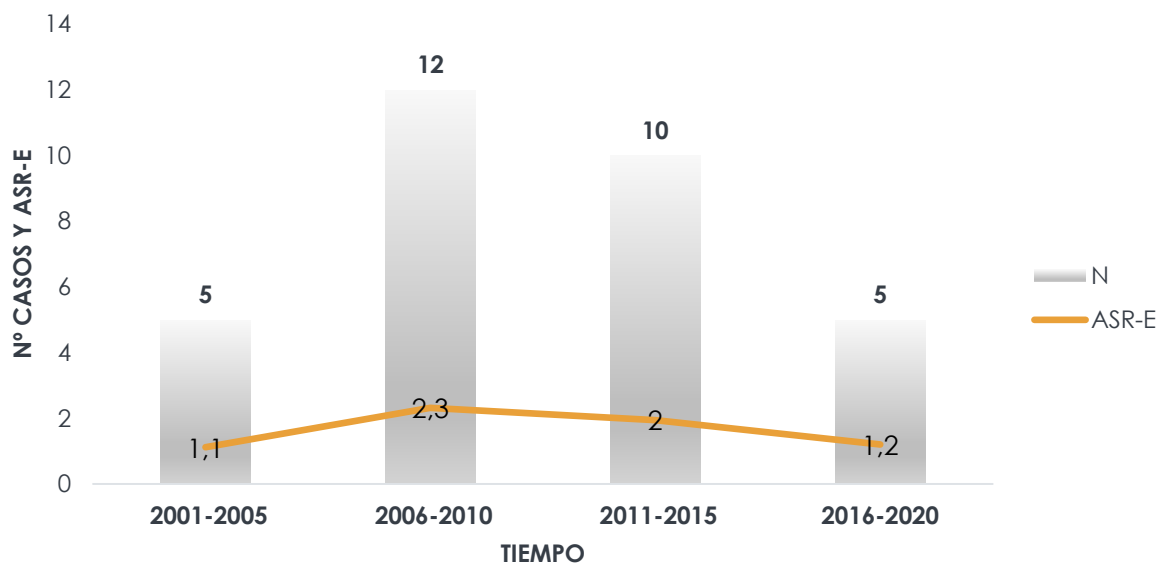
Gráfico 14. ASR-E LLA por sexo y décadas de tiempo



ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

Aunque la tendencia global fue a disminuir en el tiempo, si se observaba variabilidad en cuanto al predominio de sexos evolutivamente, más incidencia en mujeres en el segundo período de estudio. Las ratios H/M en estas décadas fueron de 1,59 (2001-2010) y 0,70 (2011-2020) (Gráfico 14).

Gráfico 15. N y ASR-E LLA por quinquenios de tiempo



N: N°casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

La tendencia de la ASR-E fue a disminuir a lo largo del tiempo de estudio como aparece en el gráfico 15, mostrando el pico más alto de incidencia en el período entre 2006-2010.

La tabla 7 refleja la ASR-E en las subáreas, con los valores más altos en la comarca de las Hurdes.

Tabla 7. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de LLA en 2001-2020

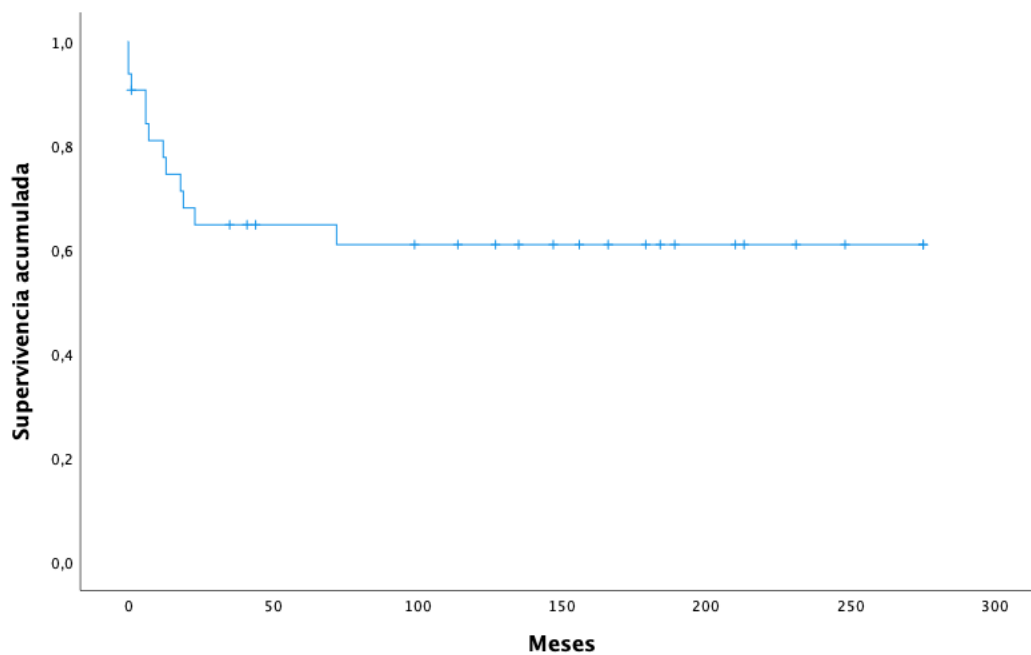
LLA	ALAGÓN	HURDES	JERTE	PLASENCIA	SUR	VERA	TOTAL
N (%)	11(34%)	2(6%)	2(6%)	9(28%)	1(3%)	7(22%)	32(100%)
TB	1,5	1,9	0,9	1,1	1,6	1,8	1,4
ASR-E	1,6	3,4	1,3	1,1	2,6	1,9	1,6

N: N° de casos nuevos, TB: tasa bruta; ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 por 100.000 habitantes

En cuanto a la supervivencia, con una mediana de seguimiento de 161 meses (rango = 1-275, IC 95%), la mediana de supervivencia no se alcanzaba (Gráfico 16). Los datos de SG a los 12, 36 y 60 meses fueron del 75%, 70% y 67% respectivamente.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la valoración por décadas y quinquenios de tiempo y por sexo.

Gráfico 16. Supervivencia por meses LLA 2001-2020



5.2.2. NEOPLASIAS LINFOIDES MADURAS B Y T

5.2.2.1. LINFOMA NO HODKING B (LNHB)

Se registraron 379 casos de LNHB, lo que representa el 42% del total de casos de LNH analizados.

En las dos décadas establecidas, se diagnosticaron los siguientes casos:

- 177 (47%) casos registrados entre 2001-2010.
- 202 (53%) casos registrados entre 2011-2020.

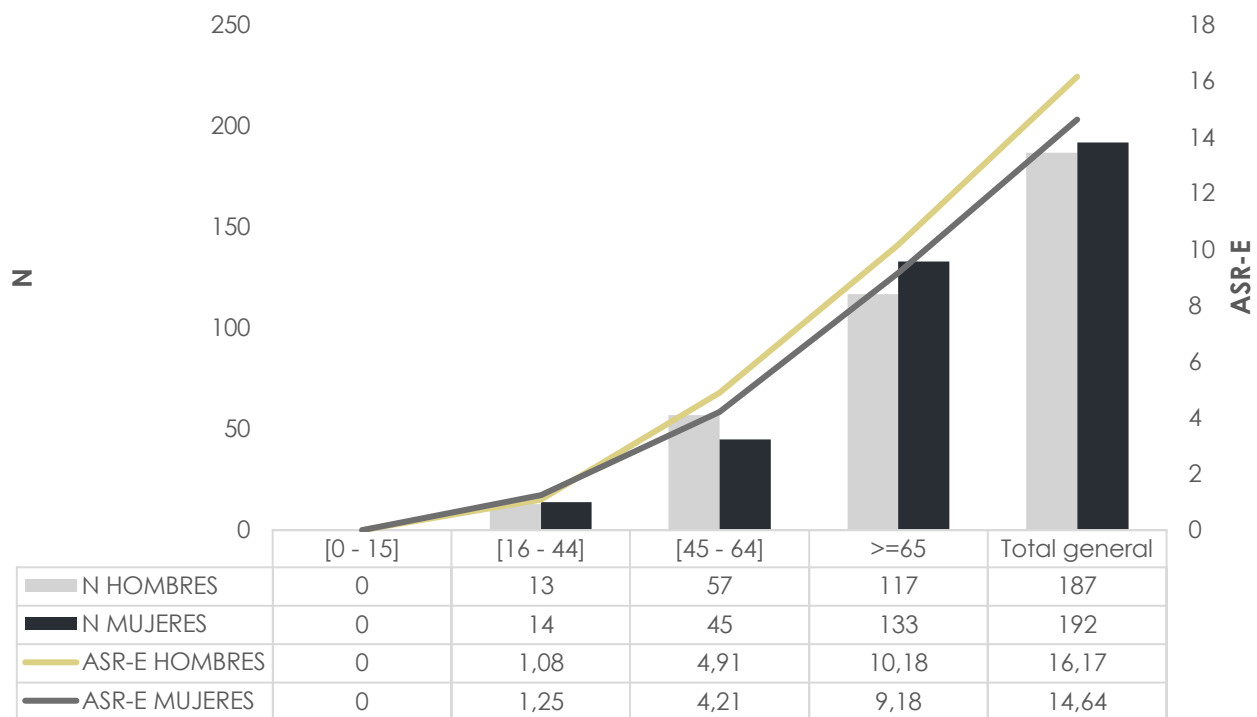
En la distribución por sexos, 187 casos correspondieron a hombres (49,3%) y 192 a mujeres (50,7%) con una ratio H/M de 1.

La media de edad de este grupo fue de 68 años (DE =14,6) y una mediana de 71 años (rango 20-95).

Del total de LNHB, 238 (62,8%) casos se incluyeron como LNHB indolente y 141 (37,2%) como LNHB agresivo durante todo el periodo de estudio.

Las tasas de ASR-E obtenidos de la LNHB, en función del sexo, la edad y el periodo de estudio, se pueden ver en los gráficos 17, 18 y 19.

Gráfico 17. N y ASR-E LNHB por sexo y grupos de edad 2001-2020

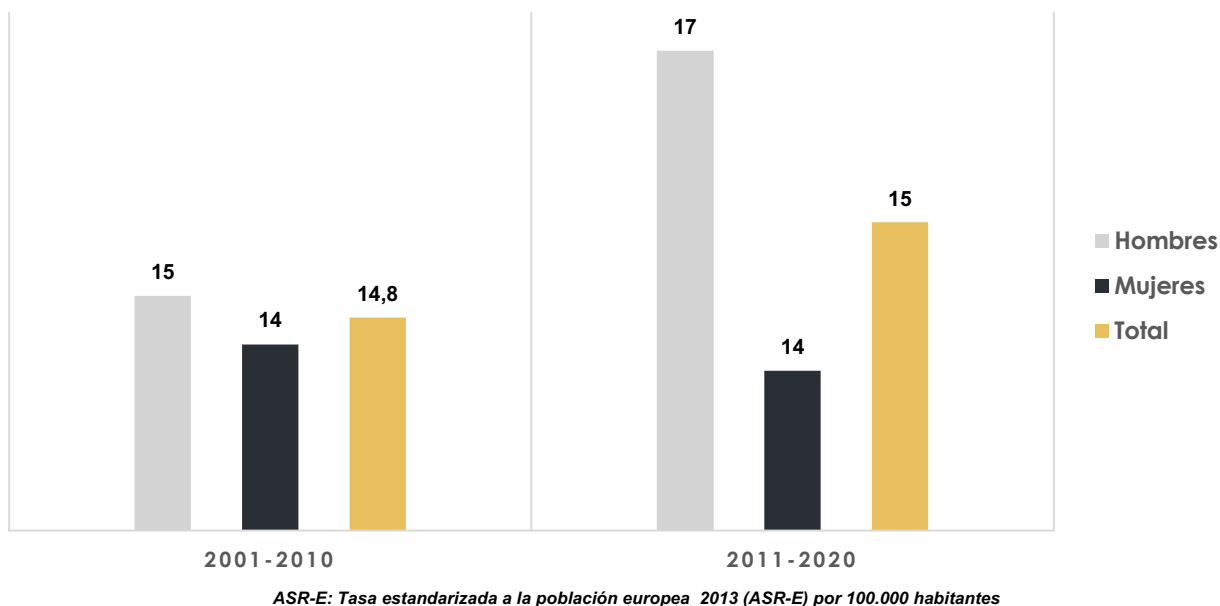


N: N° casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

La incidencia por sexos fue muy similar, con claro aumento de la misma (ASR-E) a partir de los 65 años.

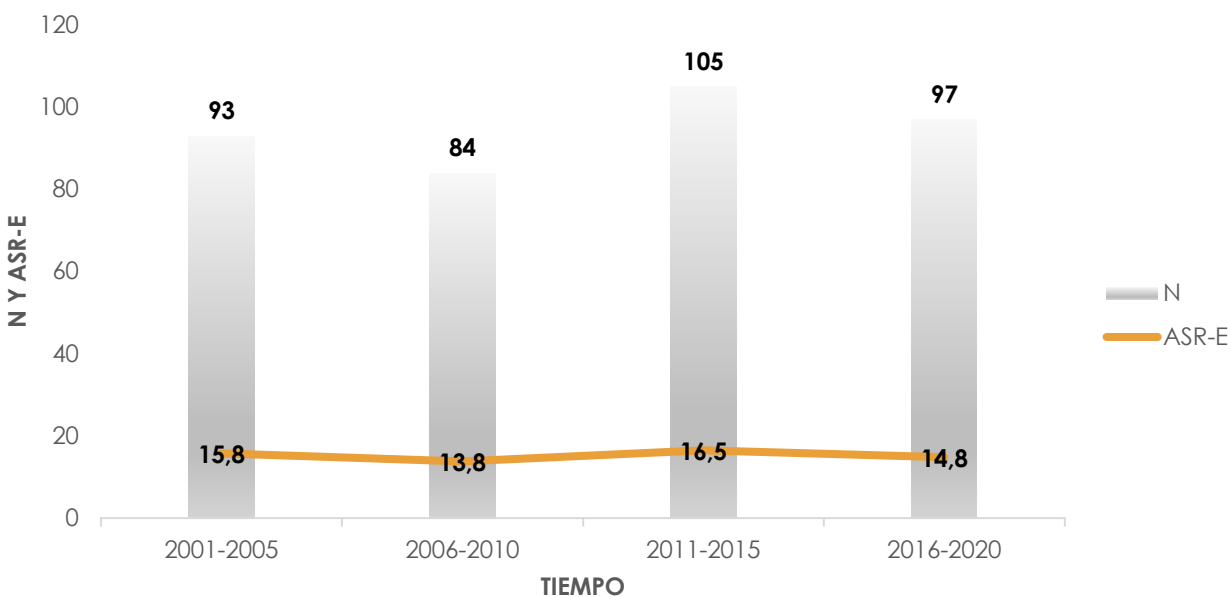
A lo largo del tiempo, la incidencia se mantuvo estable, con leve aumento en el período 2011-2015 y con aumento de la ASR-E del sexo masculino en la segunda década (Gráficos 18 y 19). La ratio H/M en estos períodos fue de 1,04 (2001-2010) y 1,20 (2011-2020).

Gráfico 18. ASR-E LNHB por sexo y décadas de tiempo



A lo largo del tiempo, la incidencia se mantuvo estable, con leve aumento en el período 2011-2015 y con aumento de la ASR-E del sexo masculino en la segunda década (Gráficos 18 y 19). La ratio H/M en estos períodos fue de 1,04 (2001-2010) y 1,20 (2011-2020).

Gráfico 19. N y ASR-E LNHB por quinquenios de tiempo.



En el análisis de la ASR-E por subáreas, se observaron tasas más altas en la subárea de Plasencia (Tabla 8).

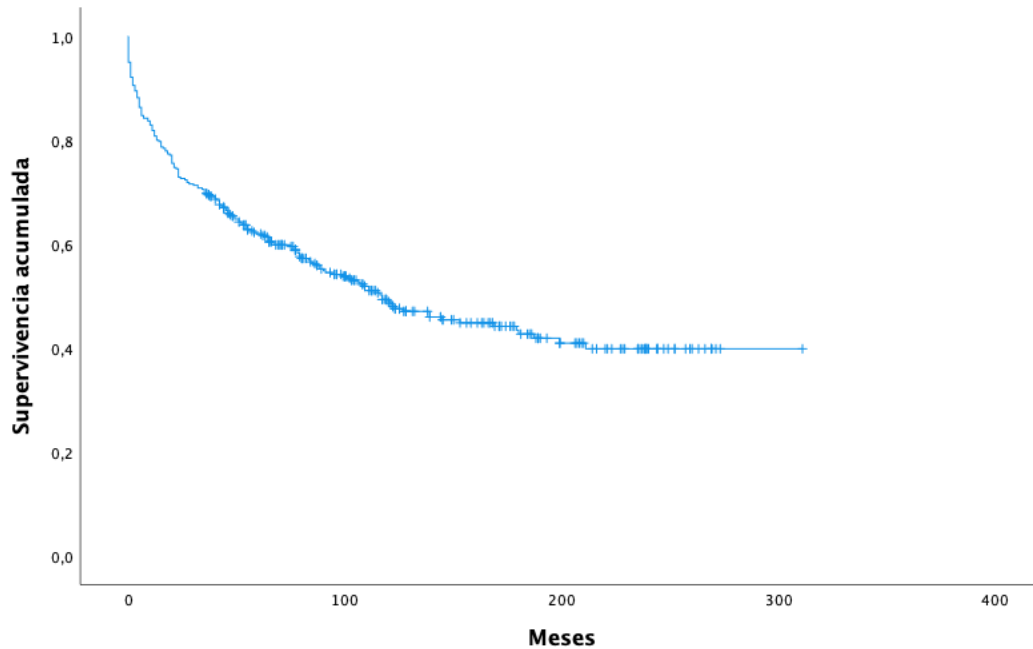
Tabla 8. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de LNHB en 2001-2020

LNHB	ALAGÓN	HURDES	JERTE	PLASENCIA	SUR	VERA	TOTAL
N(%)	110(29%)	16(4%)	33(9%)	134(35%)	11(3%)	75(20%)	379(100%)
TB	15,4	15,6	15,2	16,7	18,1	19,8	16
ASR-E	12,8	11,8	13,6	18,5	12,5	18,5	15

N: N° de casos nuevos, TB: tasa bruta; ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 por 100.000 habitantes

Con una mediana de seguimiento de 122 meses (36-311, IC del 95%) la mediana de SG de 117 meses (83-150, IC del 95%). La tasa de SG a los 12, 36 y 60 meses fue de 80%, 69% y 61% respectivamente en el período 2001-2020.

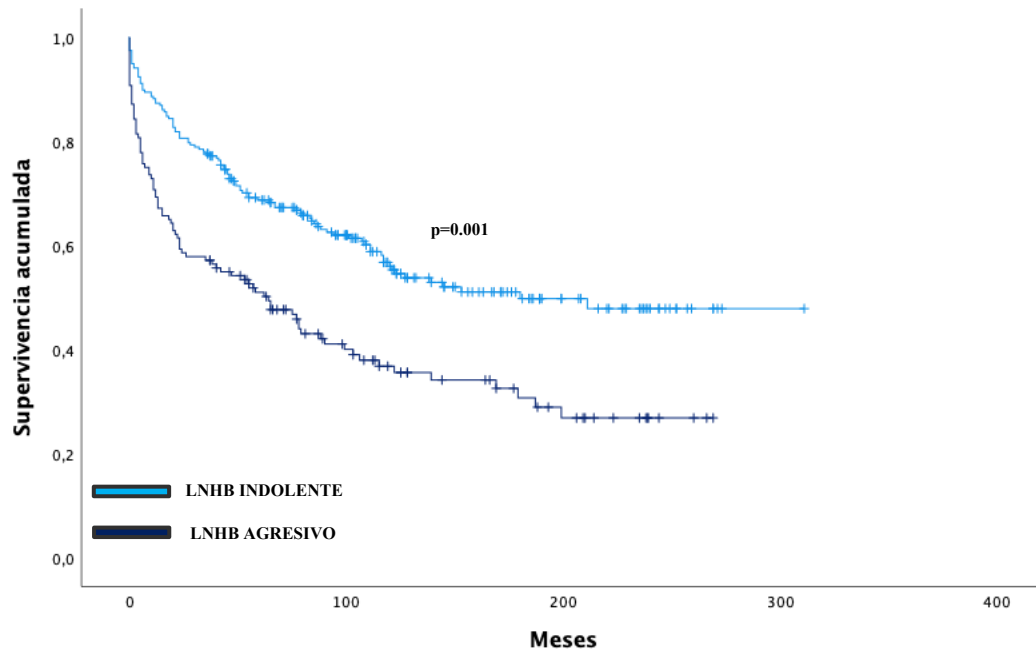
Gráfico 20. Supervivencia global LNHB 2001-2020



En el grupo de los linfomas indolentes encontramos una mediana de SG de 180 meses (83-150, IC95%) vs 64 meses (36-91, IC95%) para los LNHB agresivos, un valor de $p=0.001$ IC 95%, siendo estadísticamente significativo (Gráfico 21).

La tasa de SG a los 12, 36 y 60 meses fue de 87%, 77% y 68% para los LNHB indolentes y de 69%, 57% y 50% para los LNHB agresivos respectivamente en el período 2001-2020.

Gráfico 21. Supervivencia global LNHB agresivo e indolente 2001-2020



No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG por histología (indolente/agresivo) en las décadas y por quinquenios de tiempo, pero sí por sexo en el caso de los LNHB agresivos, con una mediana de supervivencia de 99 meses (rango= 55-142, IC95%) para hombres y de 23 meses (rango=0-55, IC95%) para mujeres (p= 0.04 IC95%) siendo estadísticamente significativo (Gráficos 22 y 23).

Gráfico 22. Supervivencia global LNHB indolente por sexo 2001-2020

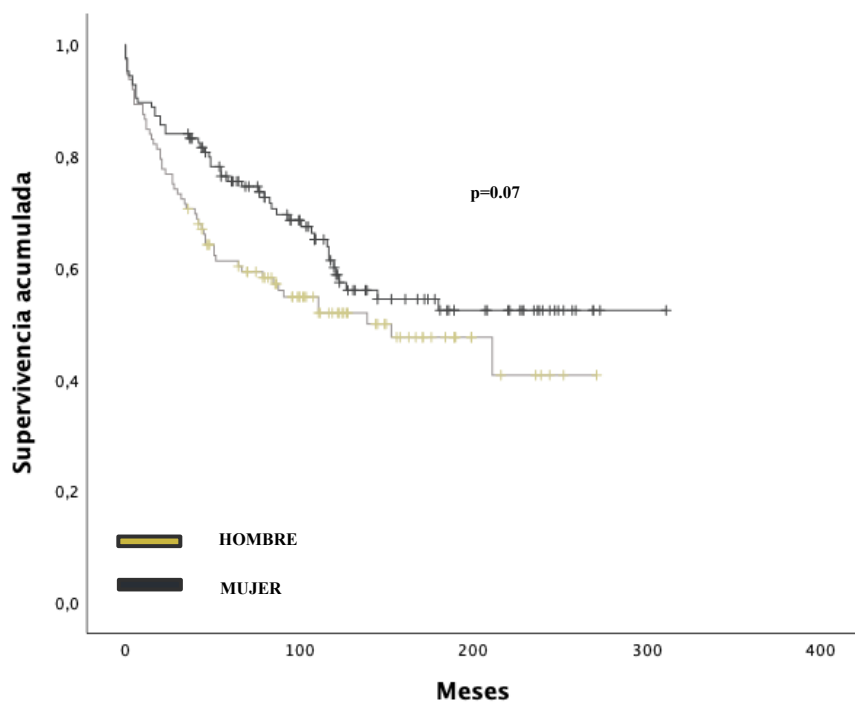
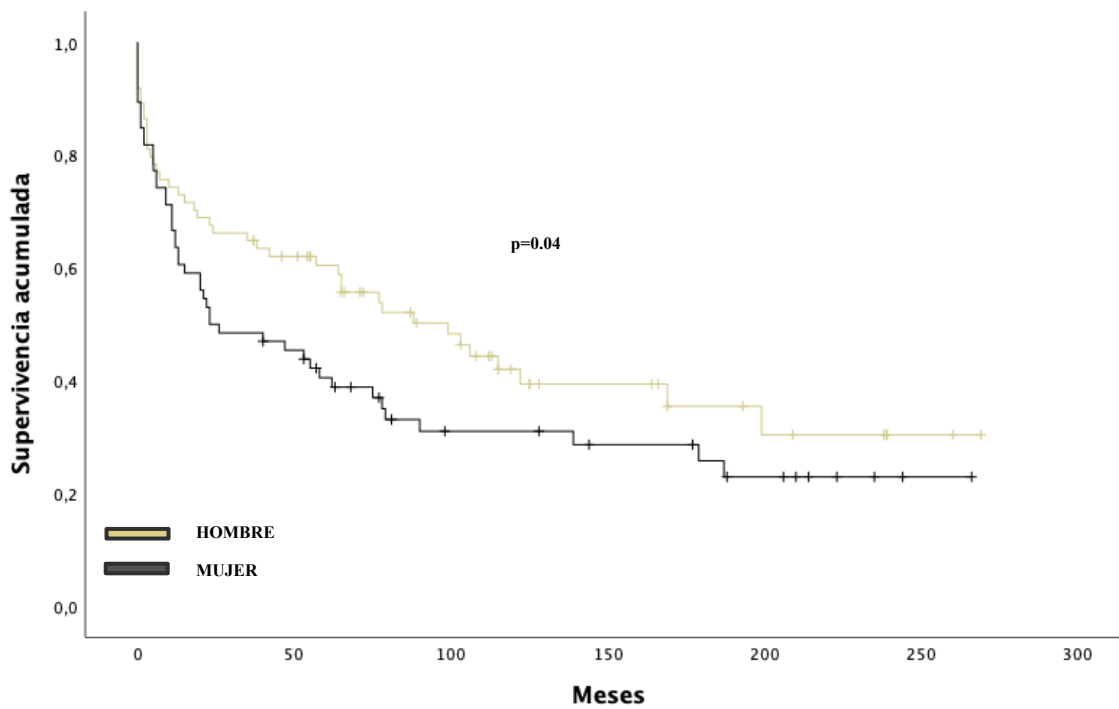


Gráfico 23. Supervivencia global LNHB agresivo por sexo 2001-2020



5.2.2.2. LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)

Se registraron 197 casos de LLC, lo que representa el 22% del total de casos de NL analizados.

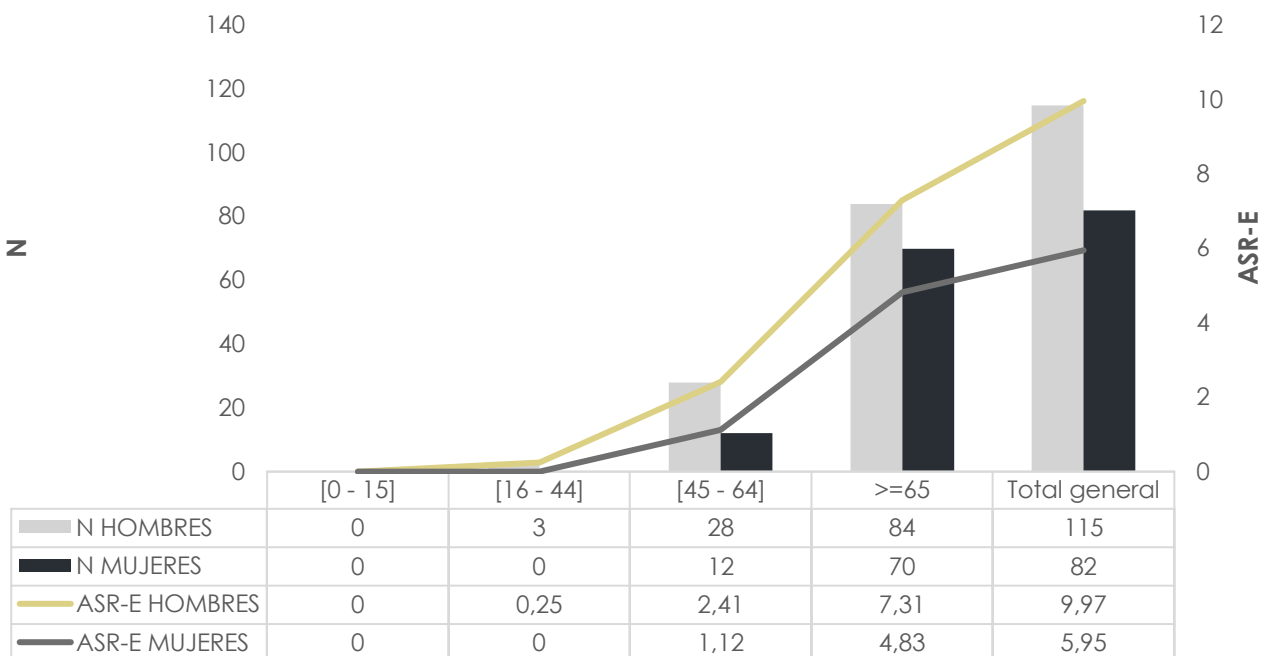
Durante las dos décadas establecidas, se diagnosticaron los siguientes casos:

- 99 (50,2%) casos registrados entre 2001-2010.
- 98 (49,7%) casos registrados entre 2011-2020.

De ellos, 115 casos fueron en hombres (58,4%) y 82 en mujeres (41,6%) con una ratio H/M de 1,78. La edad media de este grupo fue de 72 años (DE=11,1), con una mediana de 75 años (rango 38-95).

Las tasas ASR-E de la LLC en función del sexo, la edad y el periodo de estudio puede verse en los gráficos 24, 25 y 26.

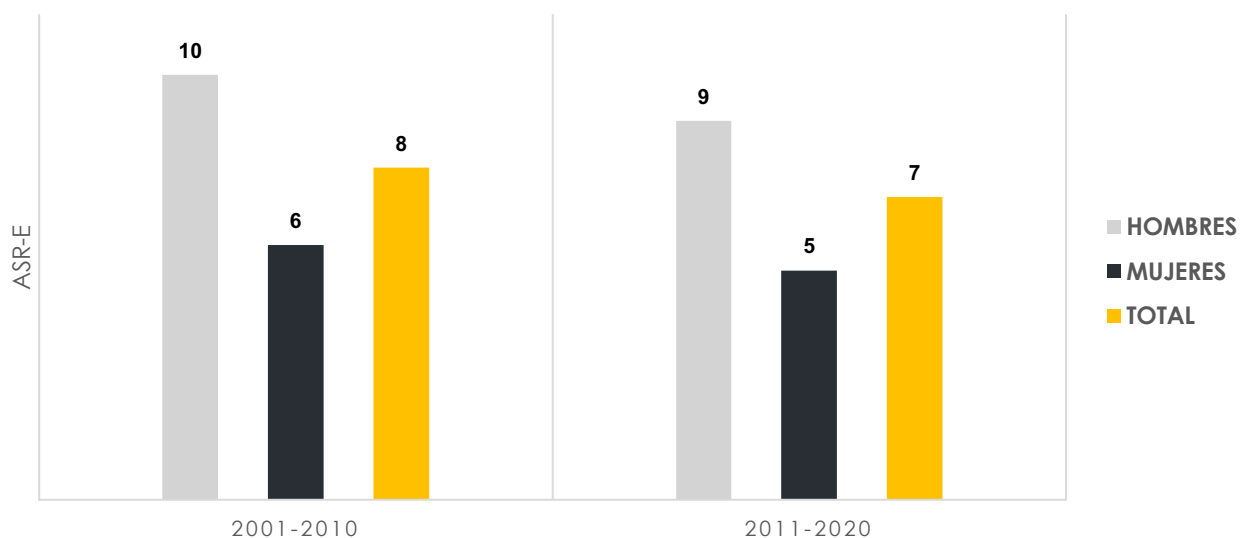
Gráfico 24. N y ASR-E LLC por sexo y grupos de edad 2001-2020



N: N°casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

Esta patología aumentaba su incidencia a partir de los 65 años de edad, mostrando mayor incidencia para hombres que para mujeres, siendo las ratios H/M de 1,74 (2001-2010) y de 1,82 (2011-2020).

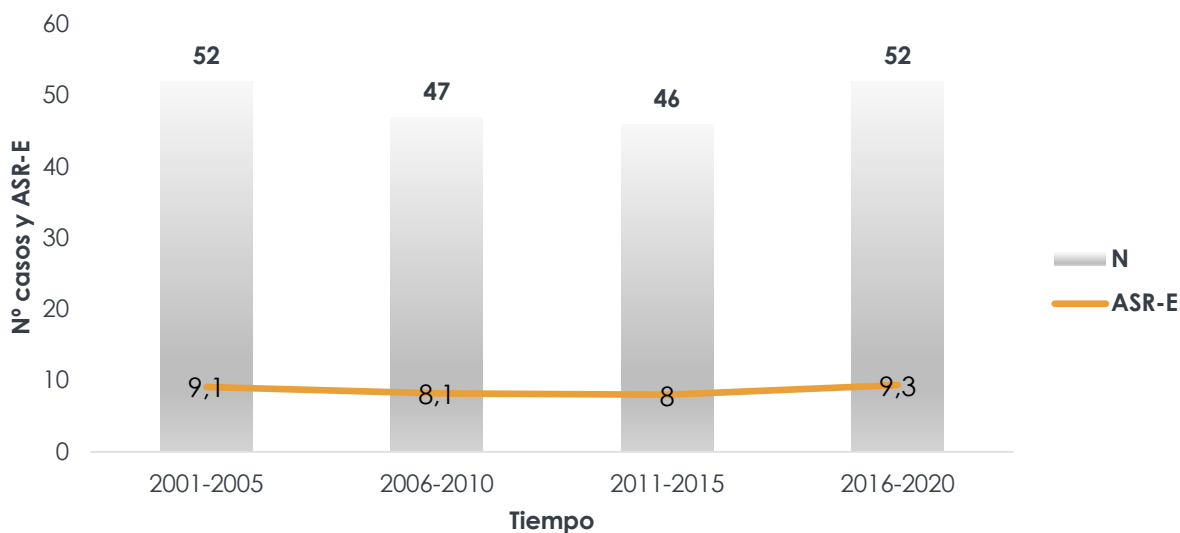
Gráfico 25. ASR-E LLC por sexo y décadas de tiempo



ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

Cuando se analizaban los diferentes períodos de tiempo, pudo verse que no había cambios entre unos períodos y otros, la ASR-E se mantenía estable.

Gráfico 26. N° de casos y ASR-E totales de LLC por quinquenios



N: N° casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

Las ASR-E por subáreas de LLC se reflejan en la tabla 9. Destacó la incidencia de la comarca de las Hurdes sobre toda la demás.

Tabla 9. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de LLC en 2001-2020

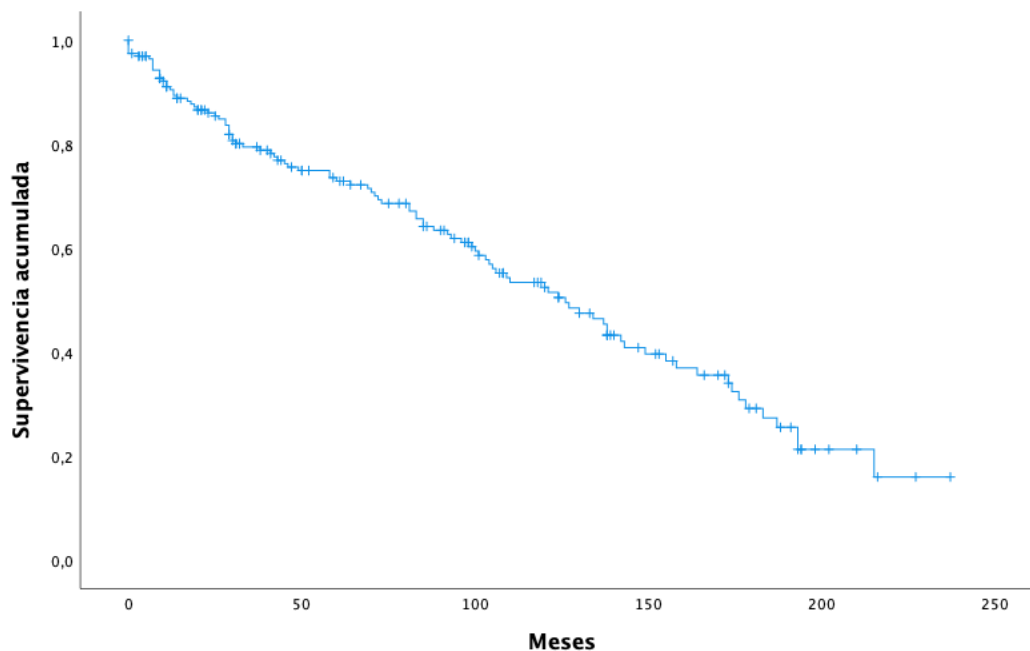
LLC	ALAGÓN	HURDES	JERTE	PLASENCIA	SUR	VERA	TOTAL
N (%)	71(36%)	20(10%)	14(7%)	60(30%)	4(2%)	28(14%)	197(100%)
TB	9,9	19,5	6,5	7,5	6,5	7,4	8,6
ASR-E	8	13,9	5,7	8,5	4,3	6,7	7,7

N: N° de casos nuevos, TB: tasa bruta; ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 por 100.000 habitantes

Con una mediana de seguimiento de 80 meses (rango=0-237 IC 95%), la mediana de supervivencia fue de 126 meses (rango=103-148 IC 95%).

Las tasas de SG a los 12, 36 y 60 meses fueron de 90%, 78% y 72% respectivamente en el período 2001-2020.

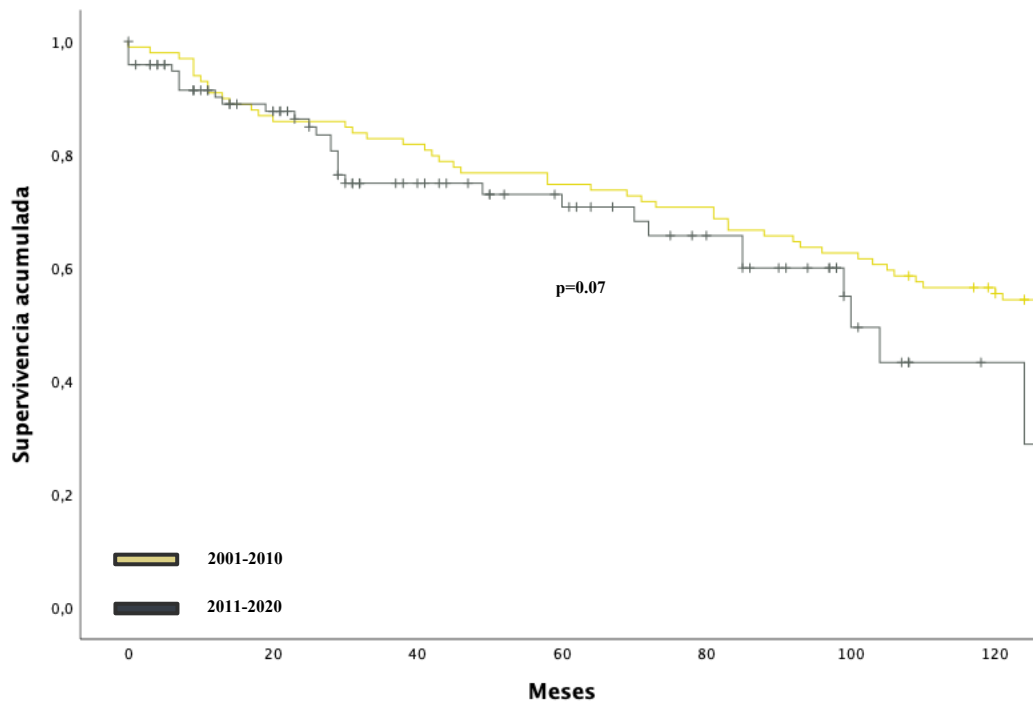
Gráfico 27. Supervivencia global LLC 2001-2020



En la evaluación de la SG por decenios de estudio, la mediana de SG fue de 120 meses (rango= 111-124 IC95%) y 100 meses (rango=80-119 IC95%) en el período de 2001-2010 y 2011-2020 respectivamente ($p=0.07$ IC 95%), resultando casi estadísticamente significativo (Gráfico 28).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la valoración de la SG por quinquenio y por sexo, sólo pudimos observar que la mediana de supervivencia es ligeramente mayor en mujeres que en hombres, con valores de 110 meses (rango=80-139 IC95%) para hombres y de 149 meses (rango=113-184 IC95%) para mujeres ($p=0.14$ IC95%).

Gráfico 28. Supervivencia global por décadas LLC 2001-2010/2011-2020



5.2.2.3. MIELOMA MÚLTIPLE (MM)

Se registraron 158 casos de MM, lo que representaba el 18% del total de casos de NL analizados.

Durante las dos décadas establecidas, se realizaron los siguientes diagnósticos:

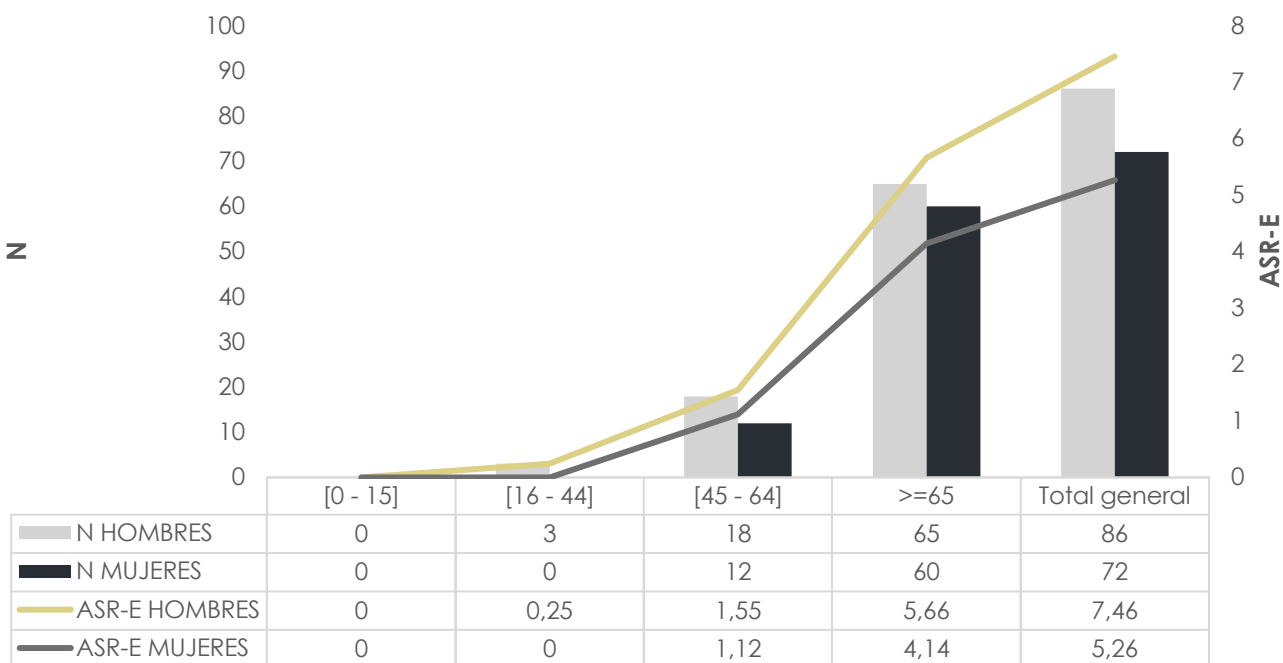
- 71 (44,9%) casos registrados entre 2001-2010.
- 87 (55,1%) casos registrados entre 2011-2020.

De ellos, 86 casos correspondieron a hombres (54,4%) y 72 a mujeres (45,6%), con una ratio H/M de 1,42. La edad media de este grupo fue de 72 años (DE=10,5) y una mediana de 75 años (rango 33-93).

Las tasas de ASR-E obtenidos de las MM en función del sexo, la edad y el periodo de estudio pueden verse en los gráficos 29, 30 y 31.

Los MM son una patología que aparecían con mayor incidencia en la edad adulta, estos valores se incrementaban a partir de los 65 años de edad, siendo más incidente en hombres que en mujeres (Gráfico 29).

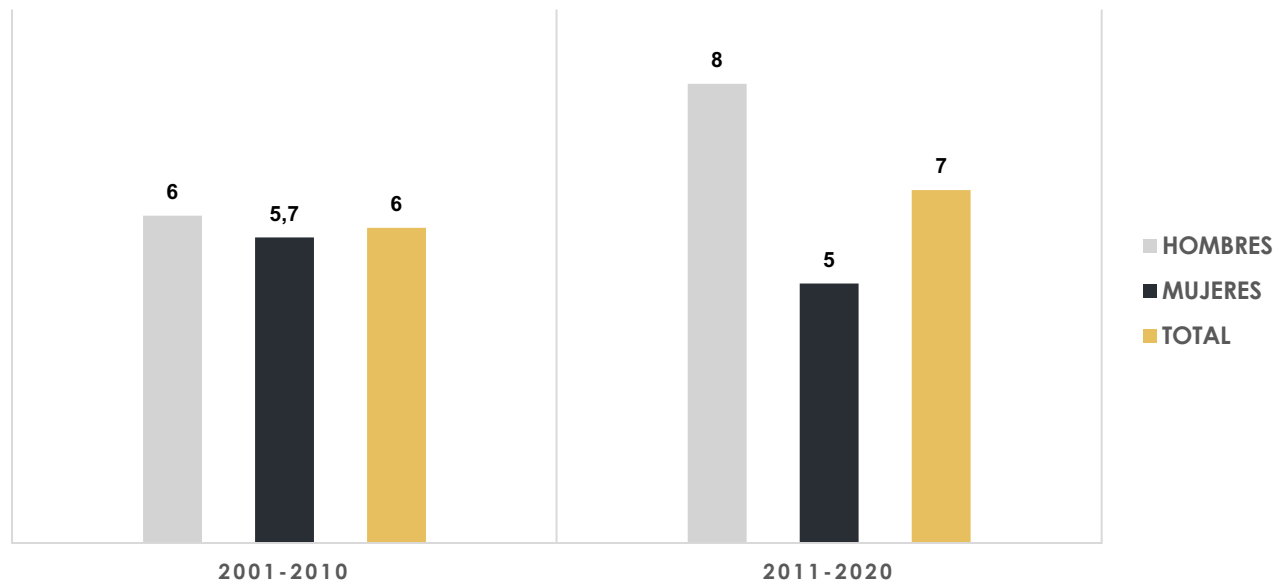
Gráfico 29.N y ASR-E MM por sexo y grupos de edad 2001-2020



N: N°casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

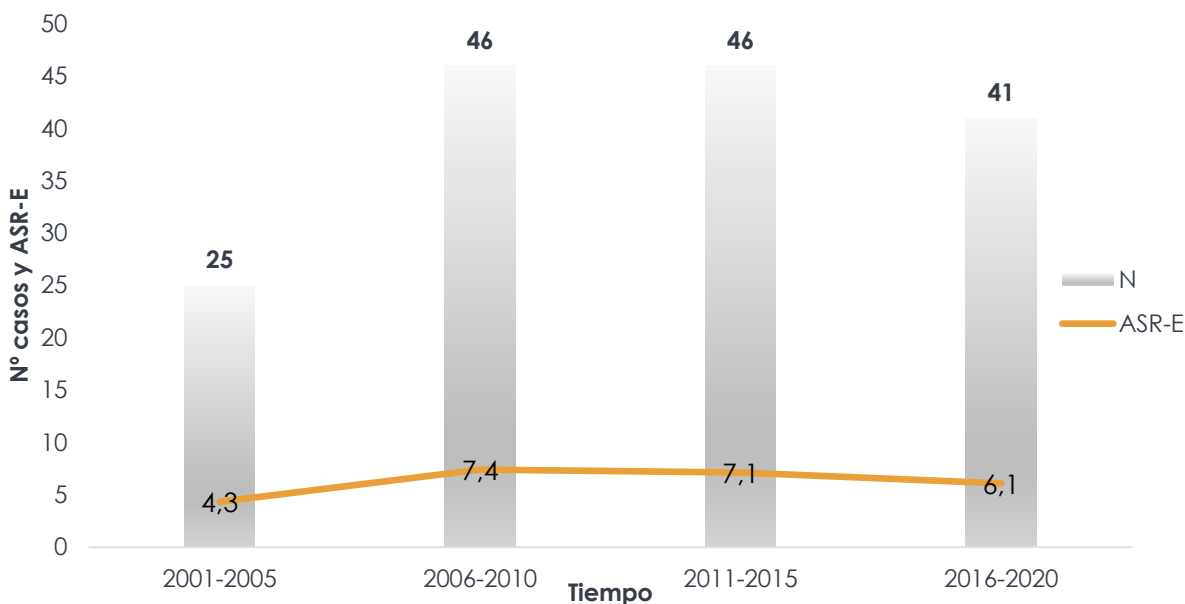
A lo largo del período de estudio, hubo un incremento de la incidencia como aparece en los gráficos 30 y 31, principalmente en los períodos comprendidos entre 2006-2010 y 2011-2015 y en función del sexo, un aumento en la incidencia en los hombres, con una ratio H/M de 1,14 (2001-2010) y 1,70 (2011-2020).

Gráfico 30. ASR-E MM por sexo y década de tiempo



ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

Gráfico 31. N° de casos y ASR-E totales de MM por quinquenios



N: N° casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

Por subáreas (Tabla 10), la incidencia fue mayor en la zona Sur.

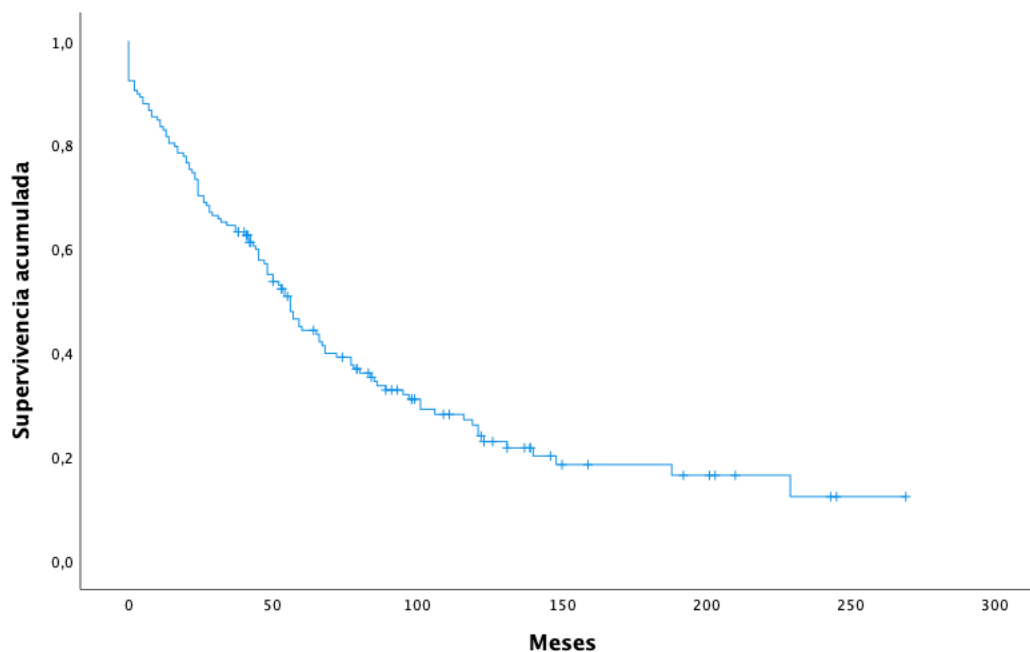
Tabla 10. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de MM en 2001-2020

MM	ALAGÓN	HURDES	JERTE	PLASENCIA	SUR	VERA	TOTAL
N(%)	50 (32%)	7(4%)	17(11%)	47(30%)	7(4%)	30(19%)	158(100%)
TB	7	6,8	7,8	5,8	11,5	7,9	7
ASR-E	5,6	4,6	6,6	6,6	8,2	7,2	6,1

N: N° de casos nuevos, TB: tasa bruta; ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 por 100.000 habitantes

En cuanto al seguimiento, la mediana fue de 98 meses (rango= 38-269 IC 95%) y la mediana de SG de 56 meses (rango= 47-64 IC del 95%) (Gráfico 32). La tasa de SG a los 12, 36 y 60 meses fue de 82%, 63% y 44% respectivamente en el período 2001-2020.

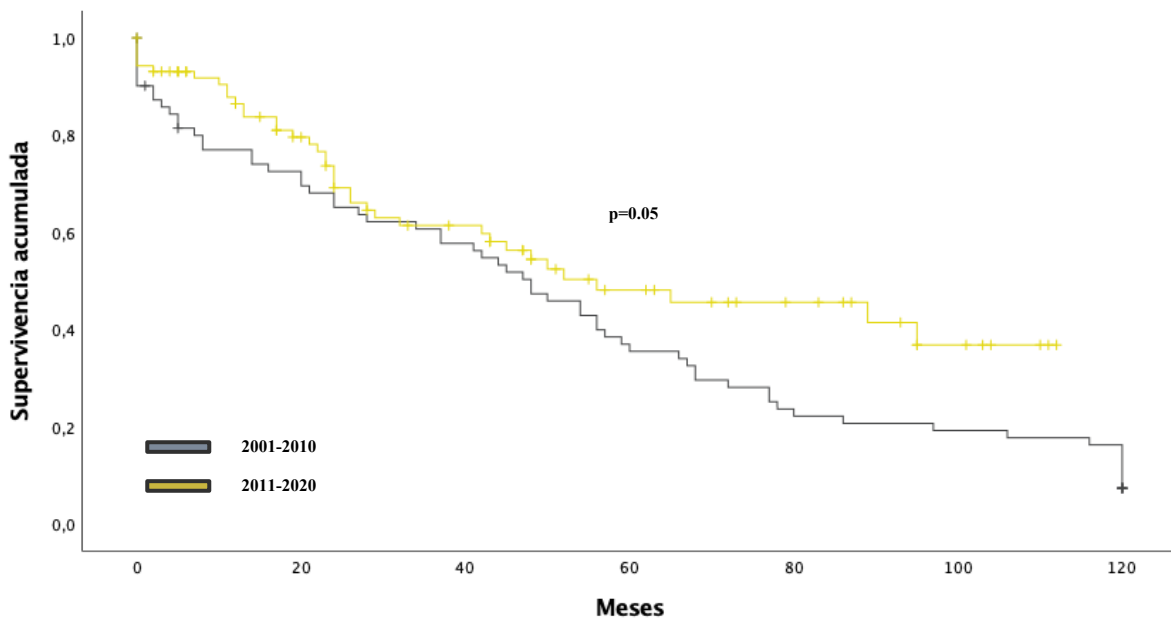
Gráfico 32. Supervivencia global MM 2001-2020



Con un seguimiento de 120 meses para ambas décadas, las medianas de supervivencia fueron de 48 y 65 meses (IC 95%) en los periodos 2001-2010 y 2011-2020 respectivamente, mostrando diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p=0.05$ (IC 95%) (Gráfico 33).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la valoración por sexo y por quinquenios de tiempo.

Gráfico 33. Supervivencia global MM 2001-2010 Y 2011-2020



5.2.2.4. LINFOMA DE HODKING (LH)

Se registraron 82 casos de LH, lo que representa el 9% del total de NL analizados.

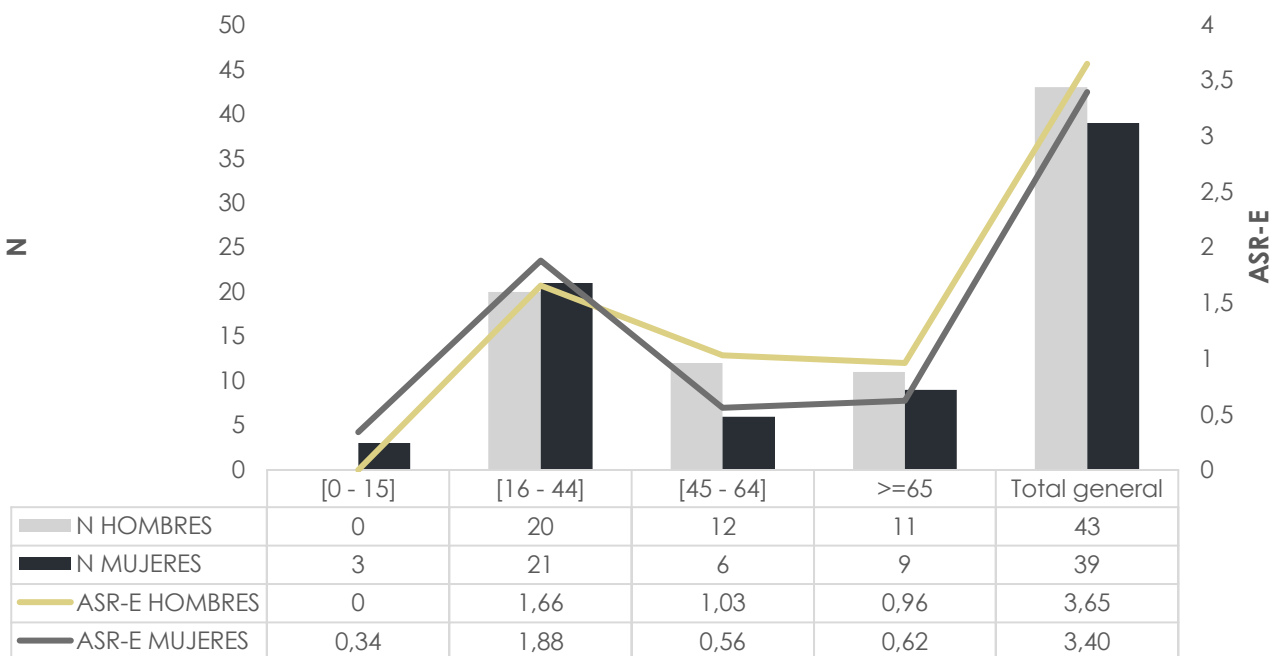
En las dos décadas establecidas se diagnosticaron:

- 38 (46,3%) casos registrados entre 2001-2010.
- 44 (53,7%) casos registrados entre 2011-2020.

De ellos, 43 casos correspondieron a hombres (52,4 %) y 39 a mujeres (47,6%), con una ratio H/M de 1.07. La media de edad fue de 46 años (DE=22,6) y una mediana de 43 años (rango 14-92 años).

Las tasas de ASR-E obtenidas de las LH en función del sexo, edad y período de estudio, se encuentran en los gráficos 34, 35 y 36.

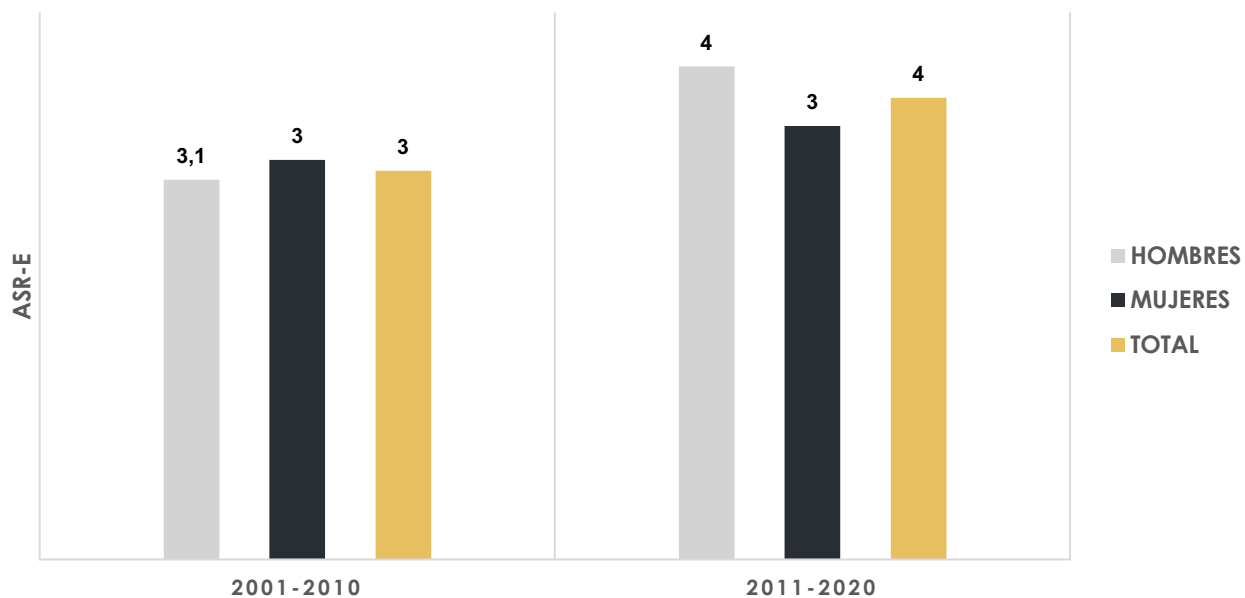
Gráfico 34. N y ASR-E LH por sexo y grupos de edad 2001-2020



N: N°casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

Como se aprecia en el gráfico 34, aparecía un pico de incidencia, en adultos jóvenes, sin diferencia clara en cuanto al sexo.

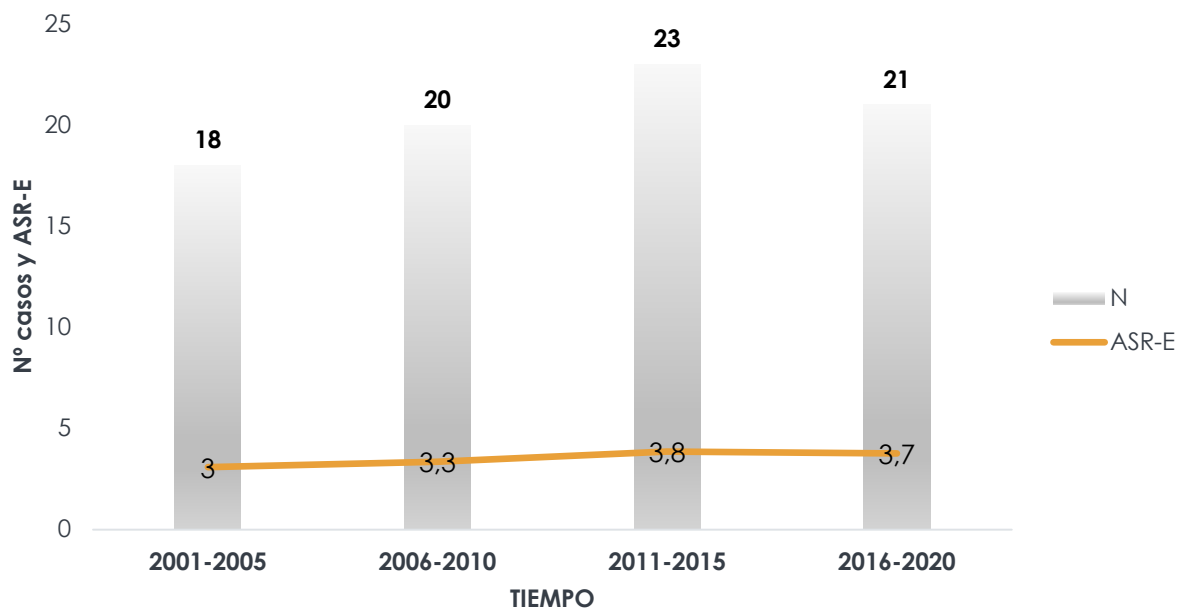
Gráfico 35. ASR-E LH por sexo y década de tiempo



ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

Se observó un incremento leve en la segunda década de estudio para hombres, con unas ratios H/M de 0,96(2001-2010) y 1,11(2011-2020) (Gráfico 35), aunque las tasas de ASR-E se mantuvieron estables a lo largo del tiempo como aparecen en el gráfico 36.

Gráfico 36. N° de casos y ASR-E totales de LH por quinquenios



N: N° casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

La tabla 11, refleja la distribución por subáreas, con una mayor incidencia en la subárea de Plasencia.

Tabla 11. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de LH en 2001-2020

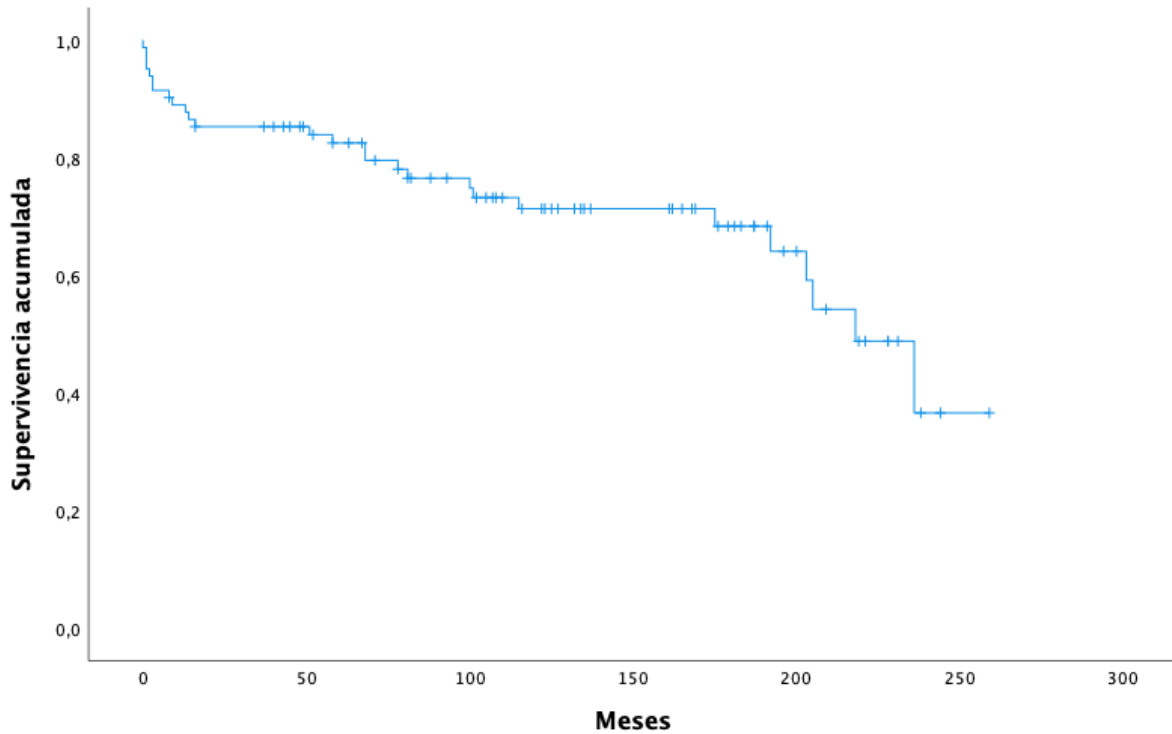
LH	ALAGÓN	HURDES	JERTE	PLASENCIA	SUR	VERA	TOTAL
N(%)	28 (34%)	0	4(5%)	35(43%)	1(1%)	14(17%)	82(100%)
TB	4	0	1,8	4,3	1,6	3,7	3,6
ASR-E	3,8	0	1,6	4,3	1,7	3,6	3,4

N: N° de casos nuevos, TB: tasa bruta; ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 por 100.000 habitantes

Con mediana de seguimiento de 127 meses (rango= 8-259 IC 95%), la mediana de supervivencia fue de 218 meses (rango= 191-244 IC95%). La tasa de SG a los 12, 36 y 60 meses fue de 87%, 85% y 82% respectivamente en el período 2001-2020.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG por décadas, quinquenios y por sexo.

Gráfico 37. Supervivencia global LH por meses. 2001-2020



5.2.2.5. LINFOMA NO HODKING T (LNHT)

Se registraron un total de 51 casos de LNHT, lo que representa el 6% del total de NL analizados.

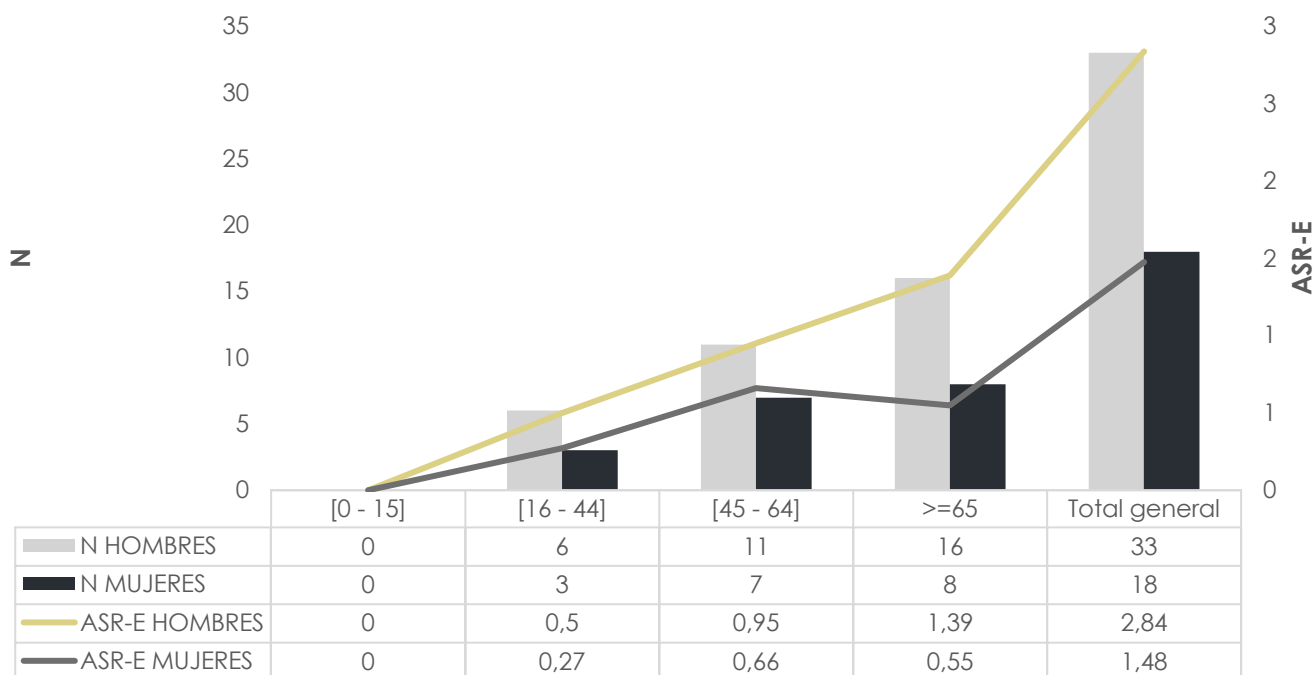
Durante las dos décadas establecidas:

- 20 (39,2%) casos se registraron entre 2001-2010.
- 31 (60,7%) casos se registraron entre 2011-2020.

Distribución por sexos: 33 casos hombres (64,7%) y 18 mujeres (35,3%), con una ratio H/M de 1,97. La edad media fue de 62 años (DE=17,8) y una mediana de 63 años (rango 16-90).

Las tasas de ASR-E obtenidas de las LNHT en función del sexo, edad y período de estudio, se reflejan en los gráficos 38, 39 y 40.

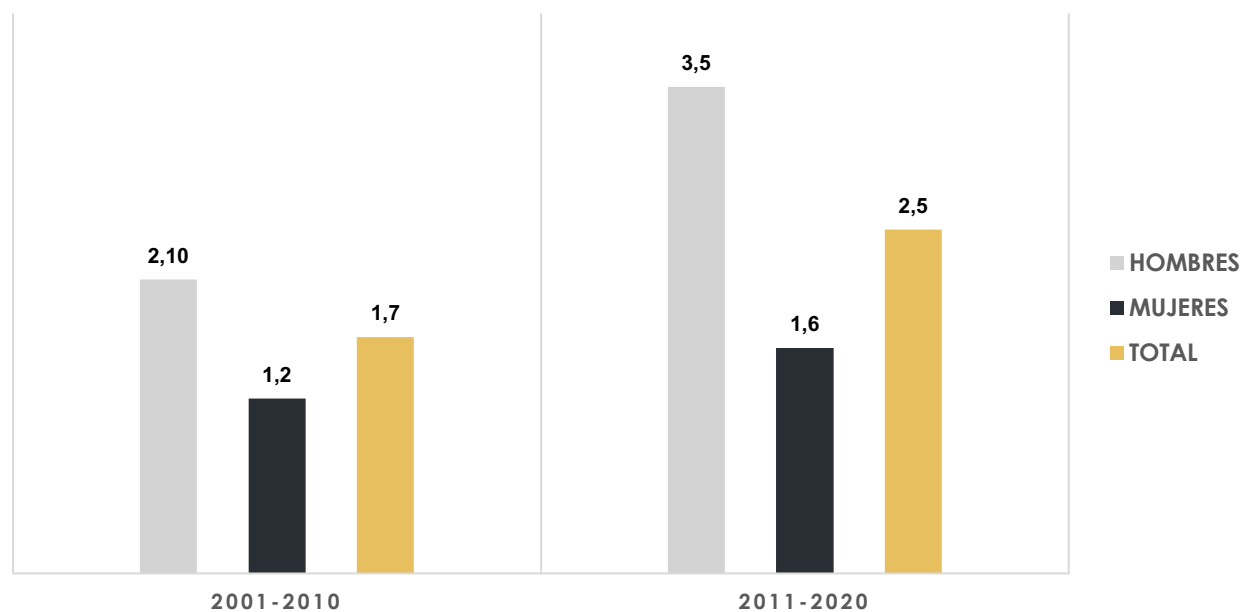
Gráfico 38. N y ASR-E LNHT por sexo y grupos de edad 2001-2020



N: N°casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

Los LNHT mostraban una baja incidencia al comparar con el resto de NL, más frecuentes en hombres mayores de 65 años.

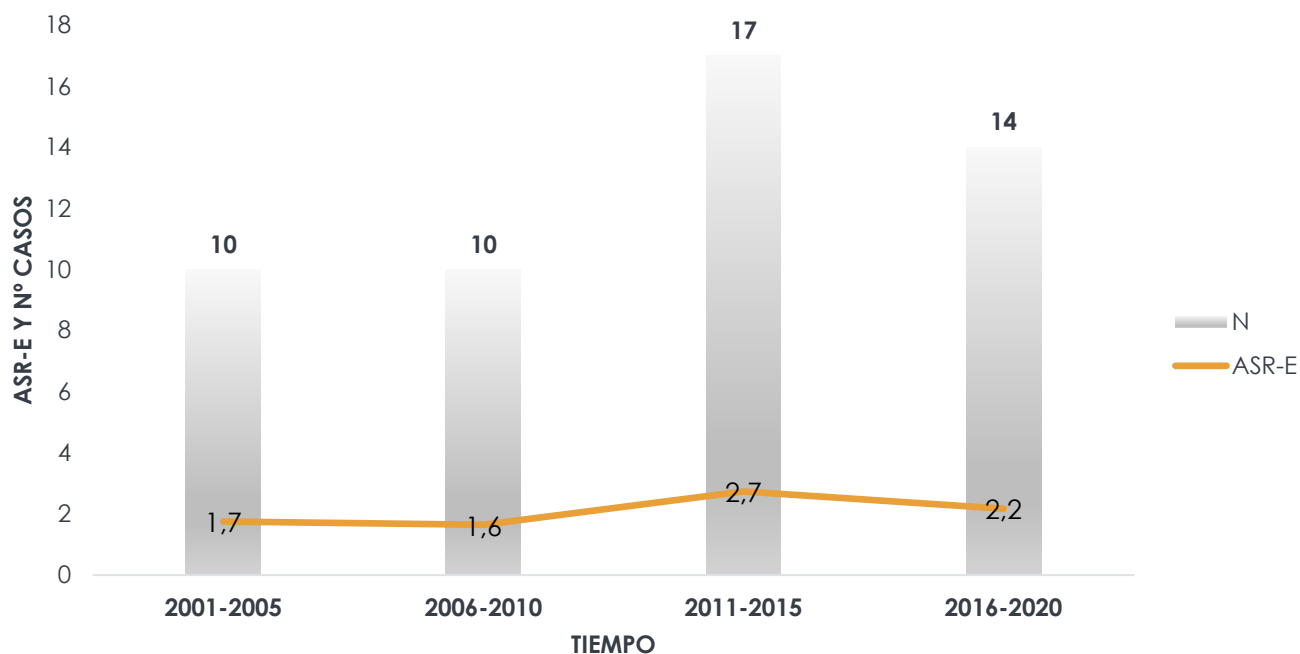
Gráfico 39. ASR-E LNHT por sexo y décadas de tiempo



ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

A lo largo del período de estudio, esta patología experimentó un incremento en la tasa de ASR-E, muy notable en los hombres en la segunda década de estudio, con unas ratios H/M de 1,69 (2001-2010) y 2,02 (2011-2020) (Gráficos 39 y 40).

Gráfico 40. N° de casos y ASR-E totales de LNHT por quinquenios



N: N°casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

En el análisis por subáreas, se observaba que, en la subárea de Plasencia hay mayor tasa de ASR-E con respecto al resto (tabla 12).

Tabla 12. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de LNHT en 2001-2020

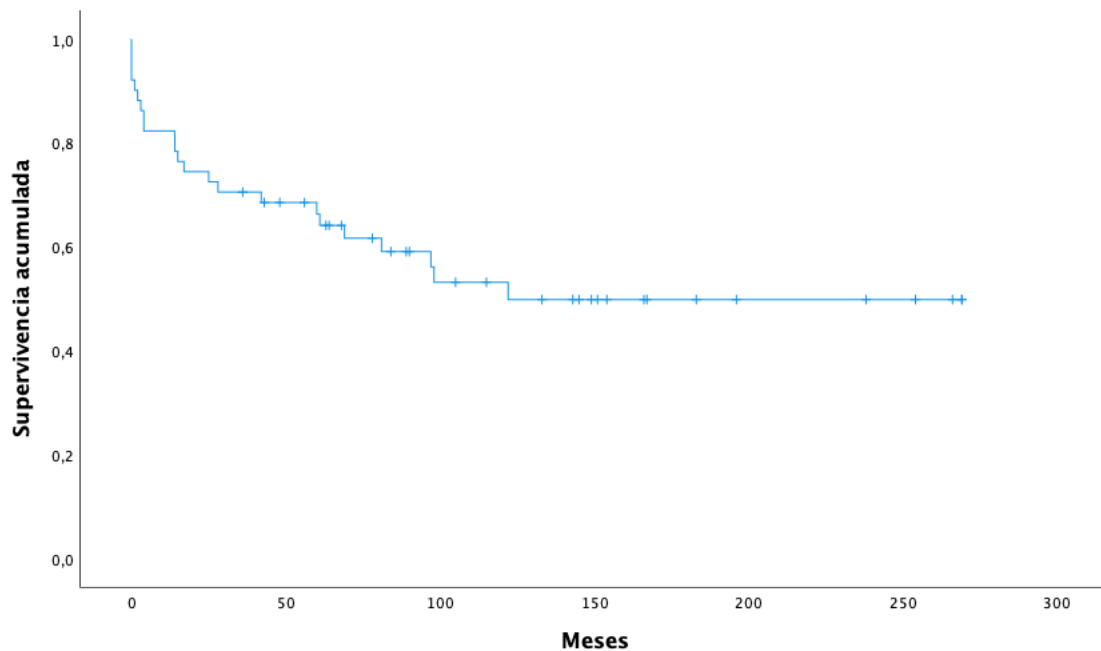
LNHT	ALAGÓN	HURDES	JERTE	PLASENCIA	SUR	VERA	TOTAL
N (%)	24(47%)	1(2%)	3(5%)	18(35%)	0(0%)	5(10%)	51(100%)
TB	3,4	1	1,4	2,2	0	1,3	2,2
ASR-E	3	0,6	1,3	2,4	0	1,2	2,1

N: N° de casos nuevos, TB: tasa bruta; ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 por 100.000 habitantes

El seguimiento de estos pacientes con una mediana de 138 meses (rango=36-269, IC del 95%), mostró una SG de 122 meses (intervalo= 90-161, IC del 95%). La tasa de SG a los 12, 36 y 60 meses fue de 78%, 68% y 66% respectivamente en el período 2001-2020.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre décadas, quinquenios y por sexo.

Gráfico 41. Supervivencia global LNHT 2001-2020



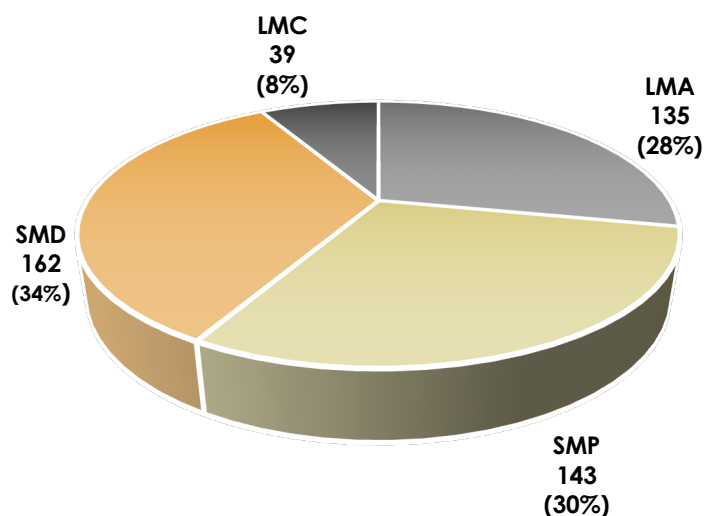
5.3. NEOPLASIAS MIELOIDES (NM)

Se registraron un total de 479 casos de NM, que representaban el 35% del total de NH analizados:

- 214 (45%) casos se registraron entre 2001-2010.
- 265 (55%) casos se registraron entre 2011-2020.

La distribución por subgrupos histológicos fue la que se muestra en la Figura 7.

Figura 7. Distribución NM por subgrupo histológico 2001-2020



NM: LMA (Leucemia mieloide aguda); LMC (Leucemia mieloide crónica); SMPc (Síndrome mieloproliferativo); SMD (Síndrome mielodisplásico).

Se diagnosticaron 272 casos en hombres (57%) y 207 en mujeres (43%), con una ratio H/M de 1,58. La media de edad fue de 72 años (DE=15,7) y una mediana de 76 años (rango 0-99).

La incidencia según edad y sexo se representa en las gráficas 42 y 43.

Gráfico 42. N° casos NM por sexo y décadas de edad (2001-2020)

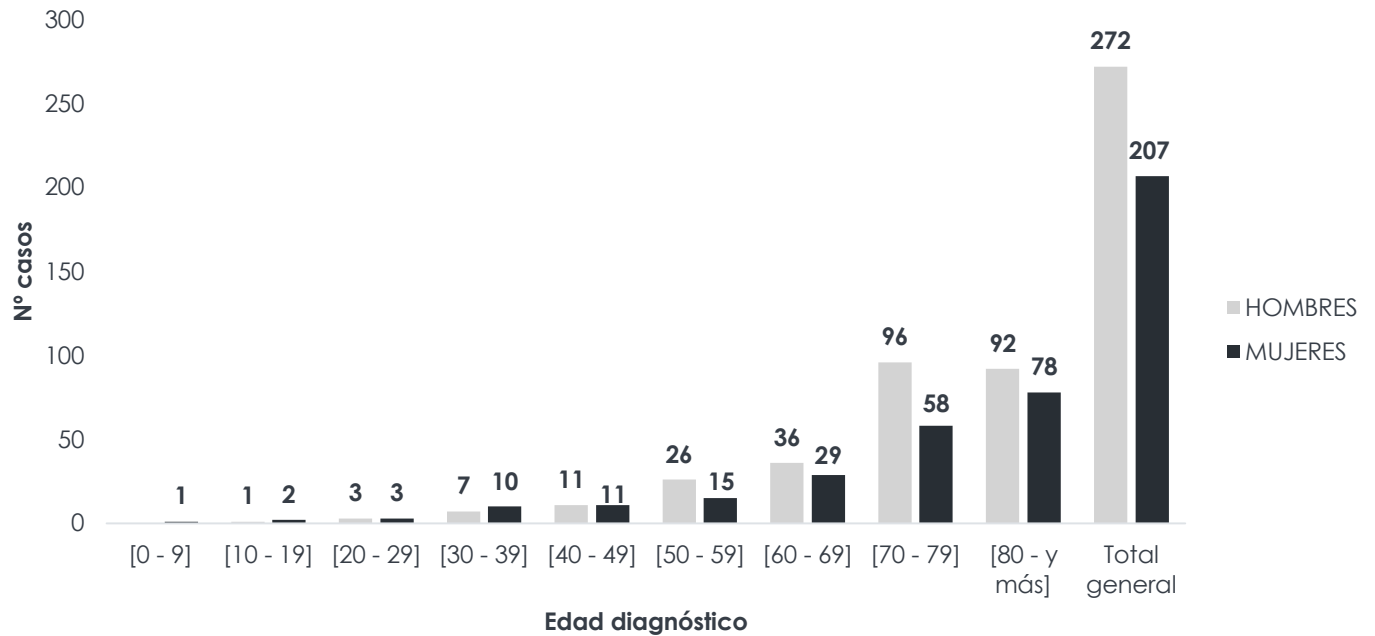
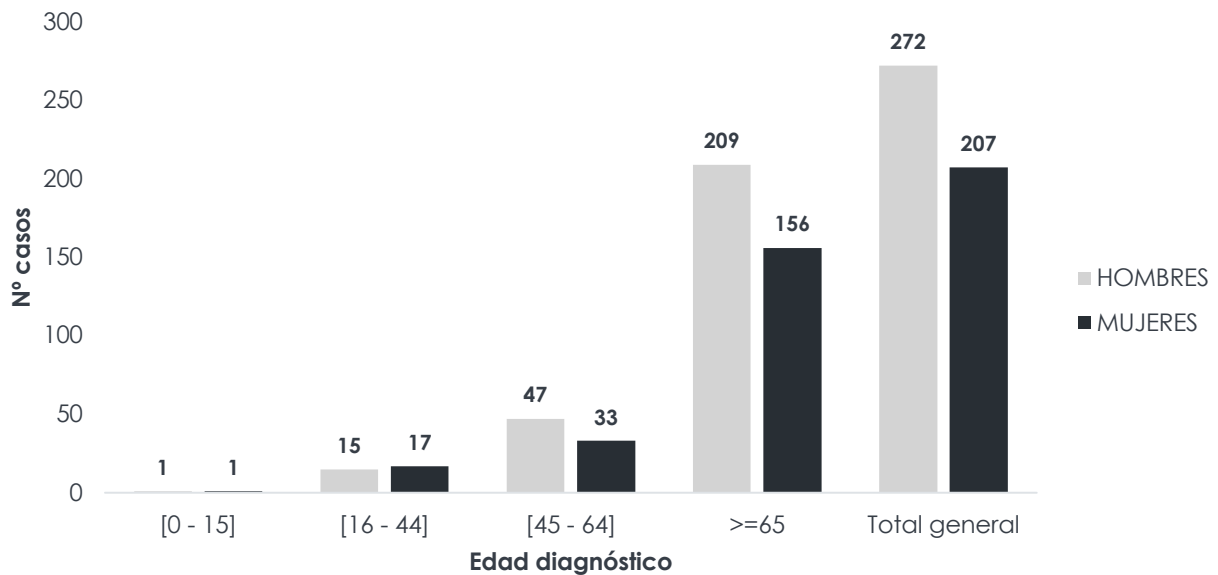
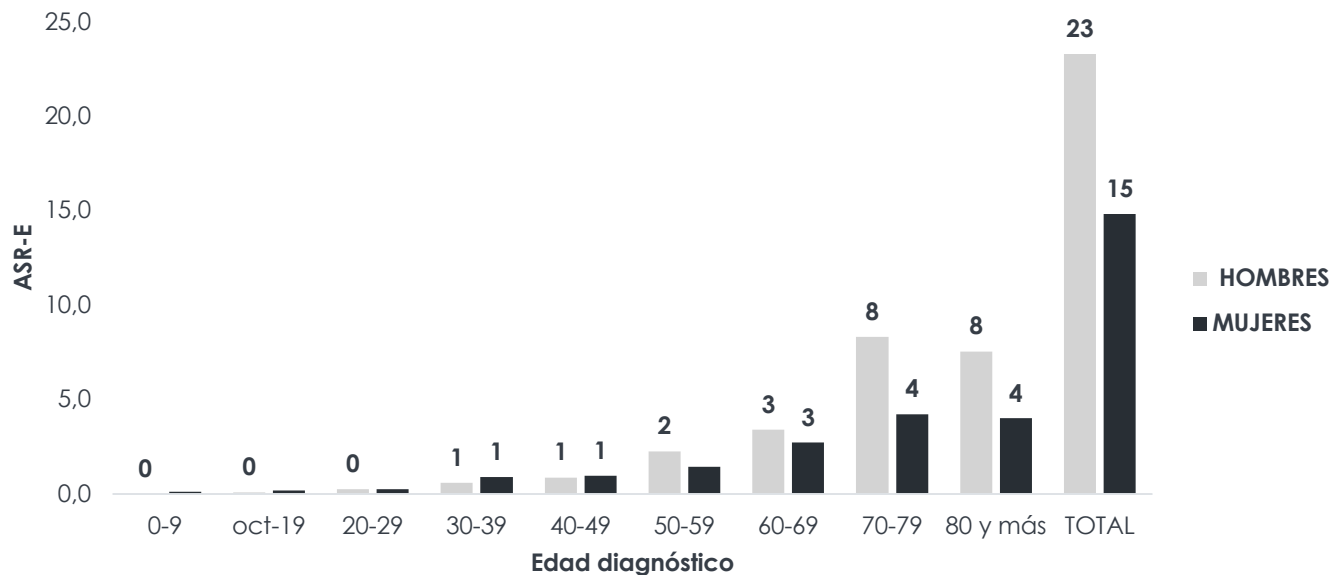


Gráfico 43. N° casos NM por sexo y grupos de edad (2001-2020)



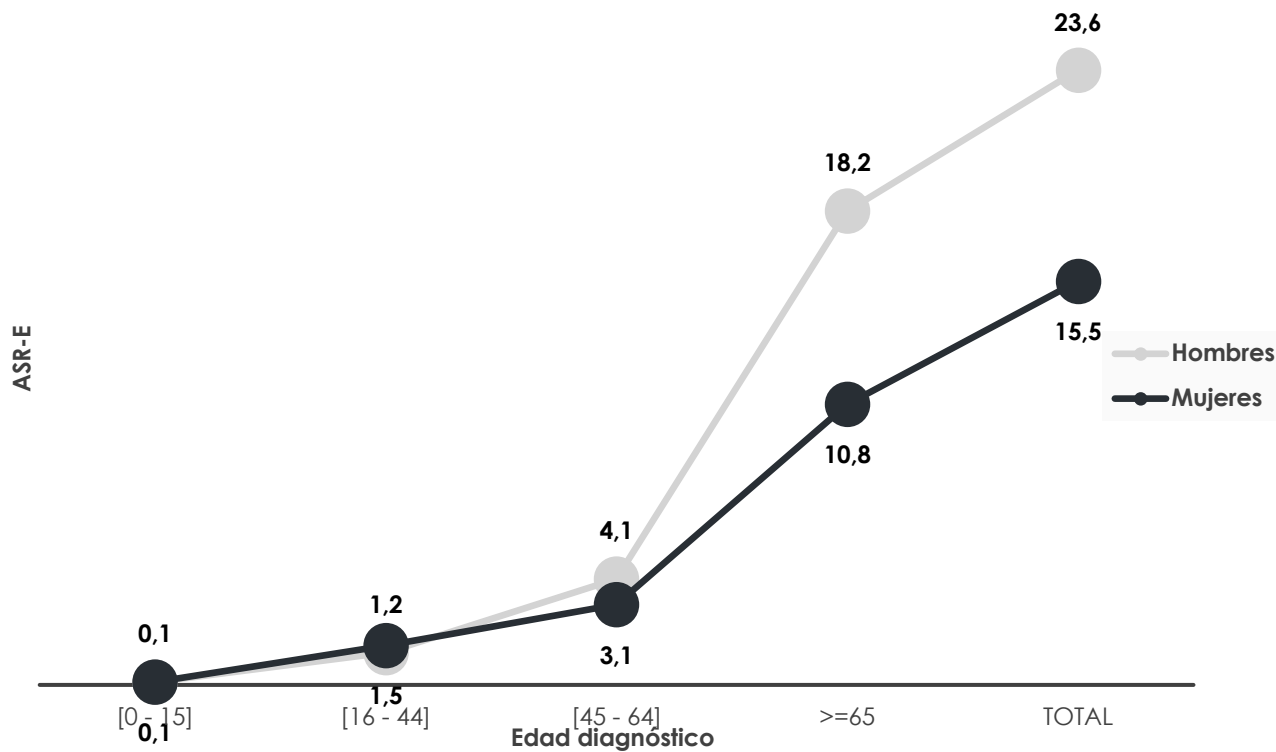
Las NM al igual que las NL, tenían su mayor tasa de ASR-E en edades avanzadas, empezaba a aumentar a partir de los 60 años de edad y alcanzaba su pico a partir de los 70 años, siendo también mayor para hombres que para mujeres.

Gráfico 44. ASR-E total NM por grupos de edad decenal 2001-2020



ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

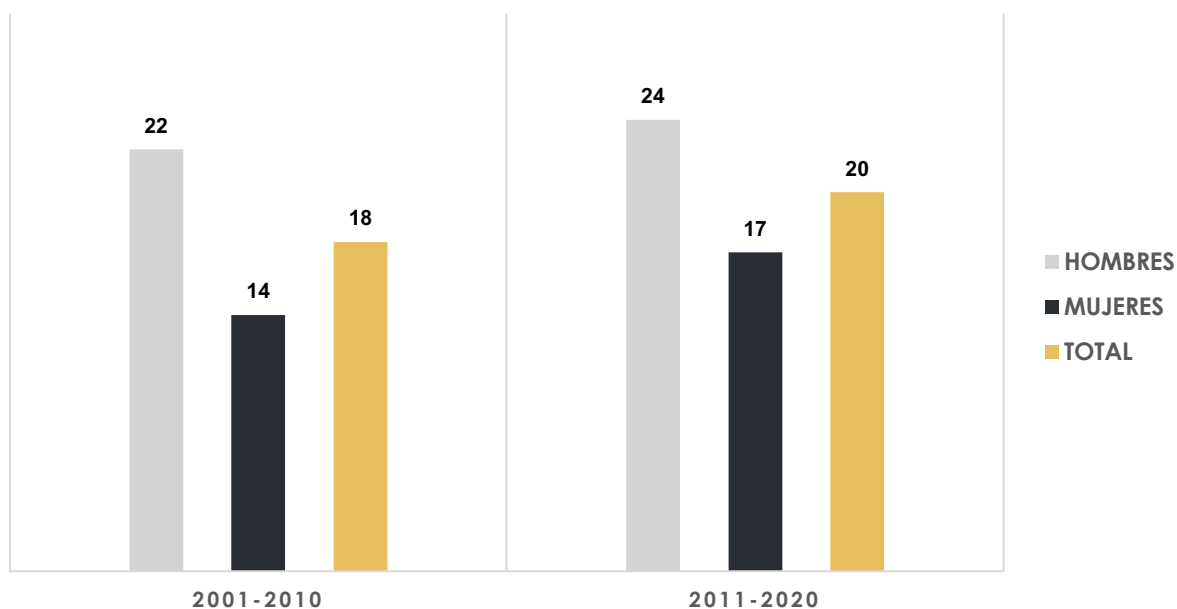
Gráfico 45. ASR-E total NM por grupos de edad decenal 2001-2020



ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

En el gráfico 46 se observa además el incremento de la incidencia a lo largo del tiempo.

Gráfico 46. ASR-E de NM por sexo y décadas de tiempo



ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

Al analizar la incidencia por subáreas, la mayor tasa de ASR-E se daba en las Hurdes para el período completo de estudio 2001-2020, pero variaba cuando lo dividimos por décadas, encontrando la mayor tasa de ASR-E en Plasencia entre 2001-2010 y en las Hurdes, entre 2011-2020 (Tablas 13 y 14).

Tabla 13. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de NM en 2001-2020.

2001-2020	ALAGÓN	HURDES	JERTE	PLASENCIA	SUR	VERA	TOTAL
N (%)	162(34%)	34(7%)	35(7%)	158(33%)	9(2%)	81(17%)	479(100%)
TB	22,7	33,2	16,2	19,7	14,8	21,5	21
ASR-E	18,0	24,7	13,8	22,2	12,5	19,8	18

N: N° de casos nuevos, TB: tasa bruta; ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 por 100.000 habitantes

Tabla 14. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de NM en (2001-2010 y 2011-2020)

2001-2010	ALAGON	HURDES	JERTE	PLASENCIA	SUR	VERA	TOTAL
N(%)	70(33%)	9(4%)	14(7%)	77(36%)	3(1%)	41(19%)	214(100%)
TB	19,3	16,9	12,7	19,4	9,4	21,3	18,7
ASR-E	15,7	13,4	11,4	23,3	7,9	20,3	17,7
2011-2020	ALAGON	HURDES	JERTE	PLASENCIA	SUR	VERA	TOTAL
N(%)	92(35%)	25(9%)	21(8%)	81(31%)	6(2%)	40(15%)	265(100%)
TB	26,1	50,6	19,6	19,9	20,7	21,6	23,5
ASR-E	20,1	35,9	16	21,2	18,8	19,2	20,4

N: N° de casos nuevos, TB: tasa bruta; ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 por 100.000 habitantes

5.3.1. PRECURSORES MIELOIDES: LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) SIN ESPECIFICAR

Se registraron un total de 135 casos de LMA, que representaban el 28% del total de NM analizadas.

En las dos décadas establecidas, se diagnosticaron los siguientes:

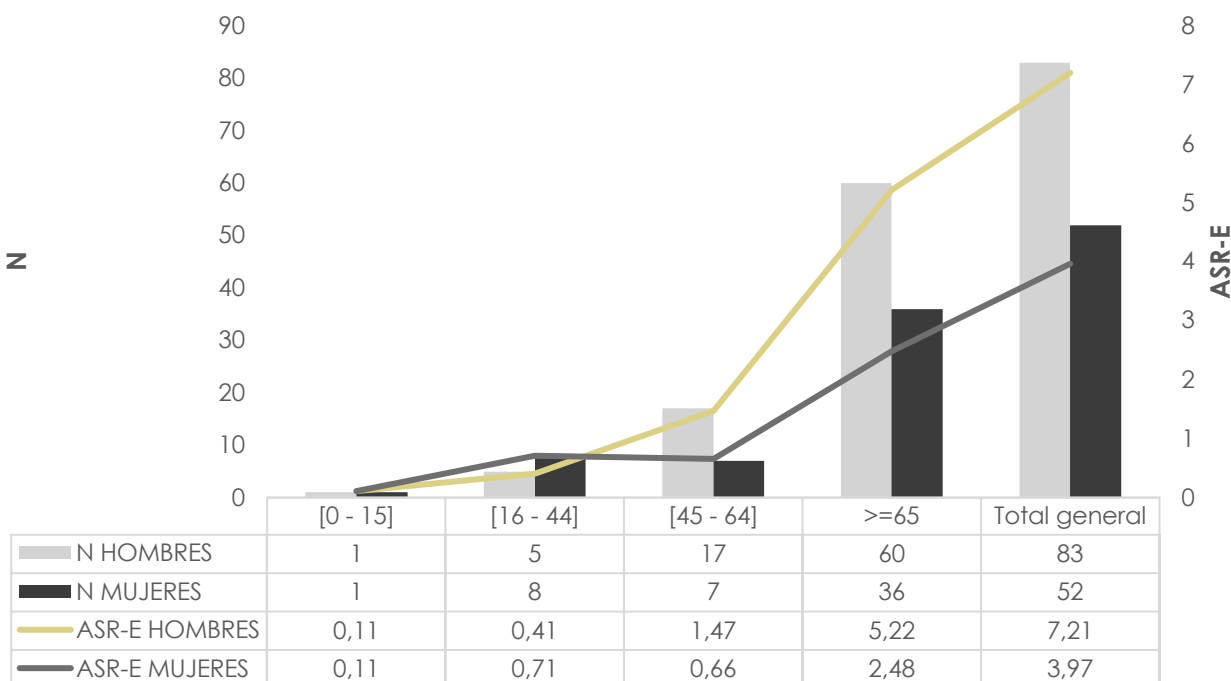
- 58 (43%) casos se registraron entre 2001-2010.
- 77 (57%) casos se registraron entre 2011-2020.

La distribución por sexos fue de 83 casos para hombres (61,5%) y 52 casos para mujeres (38,5%), con una ratio H/M de 1,85. La edad media fue de 68 años (DE =18,3) con una mediana de 74 (0-99).

La incidencia teniendo en cuenta la edad y el tiempo de estudio se resume en las gráficas 47, 48 y 49.

Las LMA fueron más incidentes en hombres mayores de 65 años.

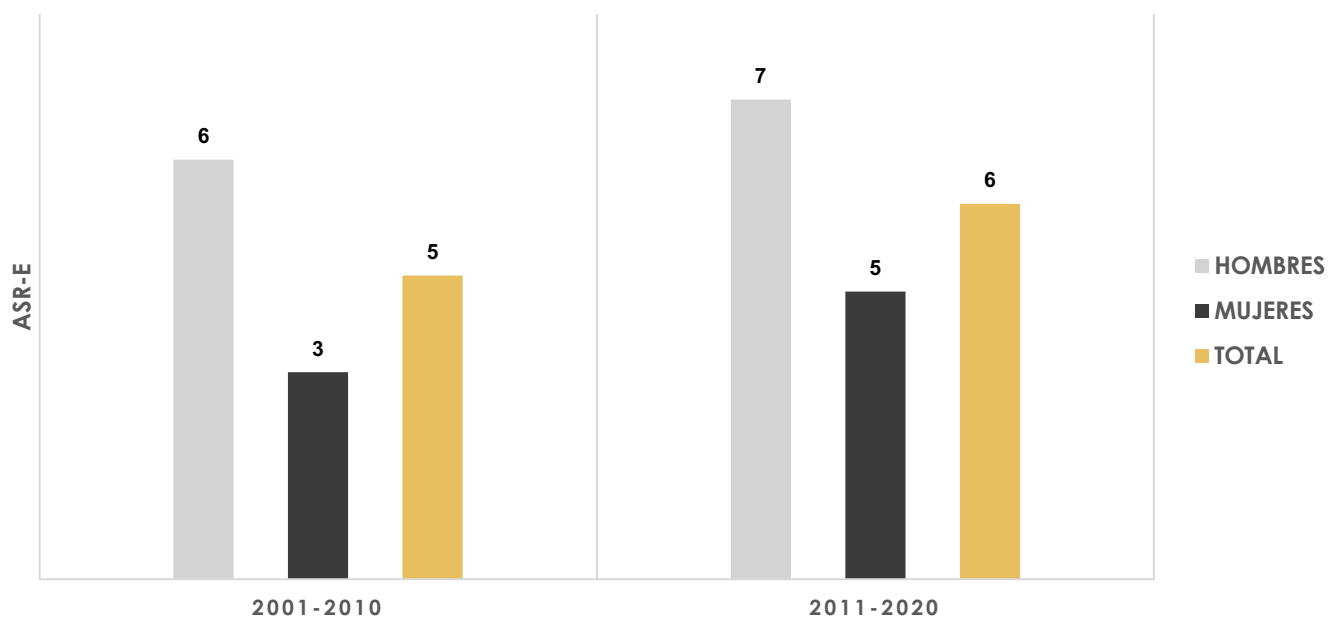
Gráfico 47.N y ASR-E LMA por sexo y grupos de edad 2001-2020



N: N°casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

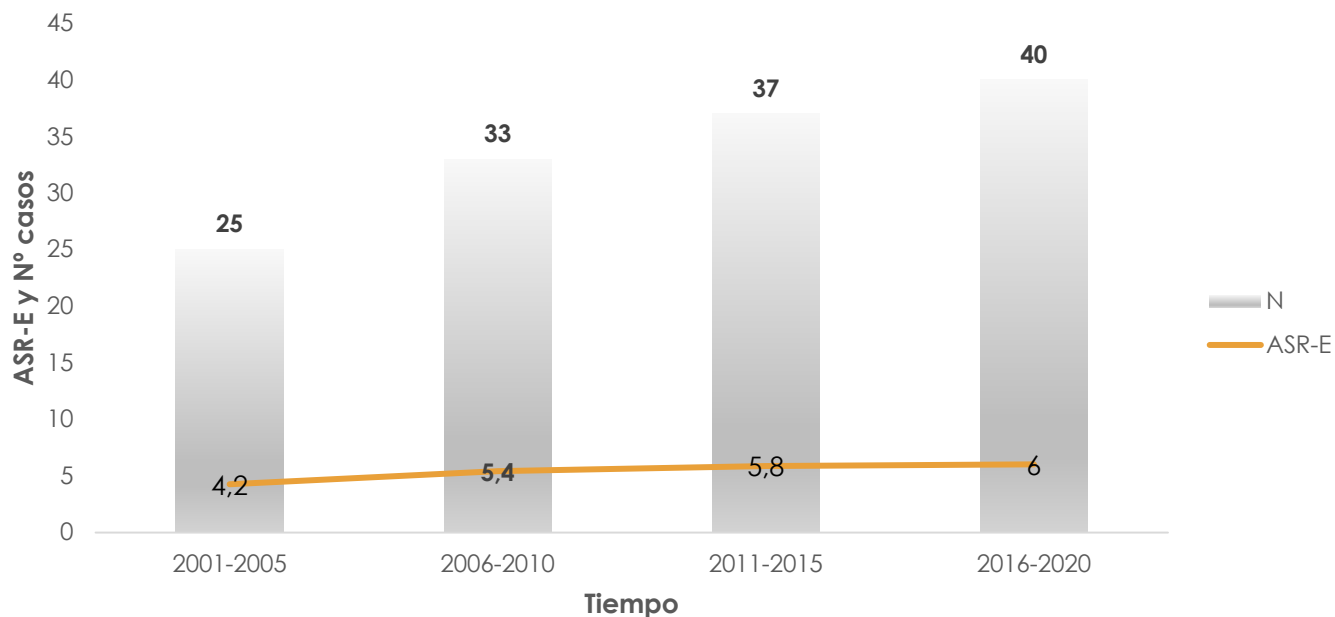
Hubo un incremento en la incidencia en la segunda década de estudio en ambos sexos (Gráfico 48) con una ratio H/M de 2,09 (2001-2010) y 1,68 (2011-2020) y además se observó un incremento de la tasa de ASR-E a lo largo del tiempo en el período global de estudio (Gráfico 49).

Gráfico 48. ASR-E LMA por sexo y décadas de tiempo



ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

Gráfico 49. N° de casos y ASR-E totales de LMA por quinquenios



N: N° casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

La tabla 15 refleja el análisis de incidencia por subáreas, observando una mayor incidencia en la comarca de las Hurdes

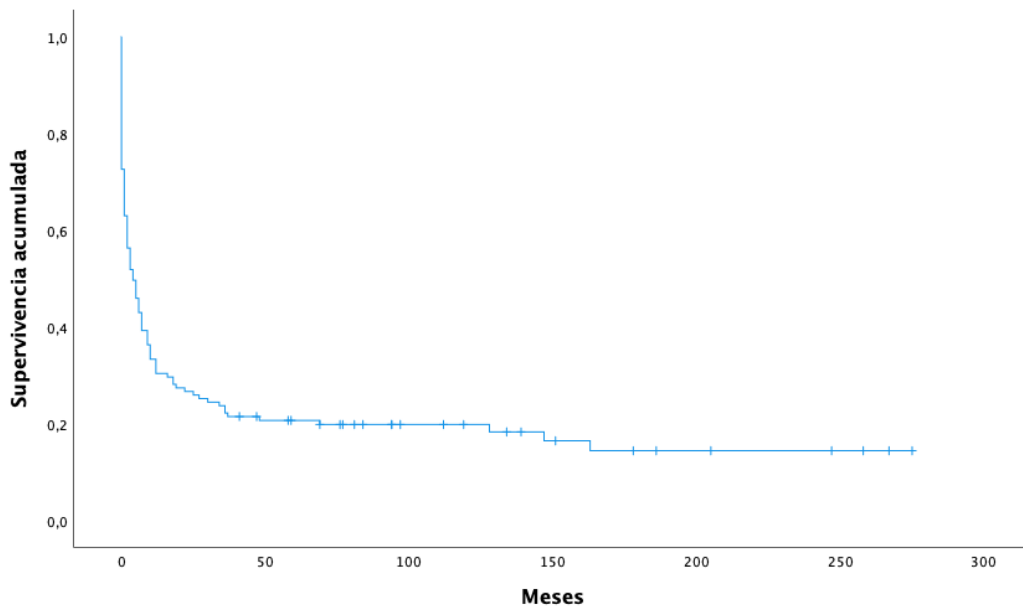
Tabla 15. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de LMA en 2001-2020

LMA	ALAGÓN	HURDES	JERTE	PLASENCIA	SUR	VERA	TOTAL
N(%)	54(40%)	10(7%)	8(6%)	41(30%)	2(1%)	20(15%)	135(100%)
TB	7,8	9,7	3,7	5,1	3,3	5,3	6
ASR-E	6,1	7,5	3,1	5,7	3,5	5	5,2

N: N° de casos nuevos, TB: tasa bruta; ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 por 100.000 habitantes

La mediana de seguimiento fue de 73 meses (rango= 41-275, IC 95%) con una mediana de supervivencia de 4 meses (rango=1.5-6.5, IC95%). La tasa de SG a los 12, 36 y 60 meses fue de 30%, 22% y 19% respectivamente en el período 2001-2020 (Gráfico 50). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia cuando ésta se analizó teniendo en cuenta el sexo, las décadas y quinquenios de estudio.

Gráfico 50. Supervivencia global LMA 2001-2020



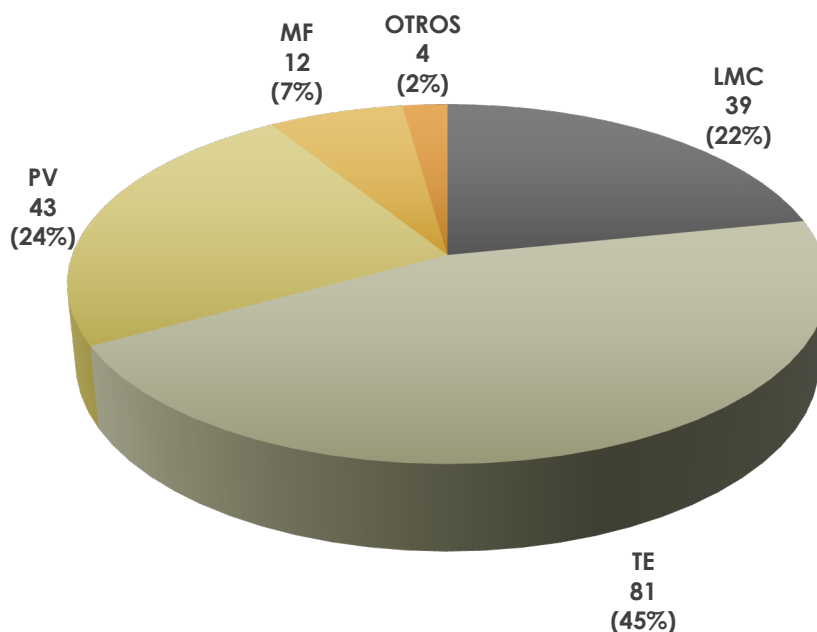
5.3.2. NEOPLASIAS MIELOIDES MADURAS

5.3.2.1. SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVOS CRONICOS (SMPC)

Se registraron un total de 182 casos de SMPc (Ph- y Ph + ó LMC), suponiendo el 38% del total de NM analizados, 30% de Ph- y 8% para LMC.

La figura 8 representa los casos según las diferentes histologías.

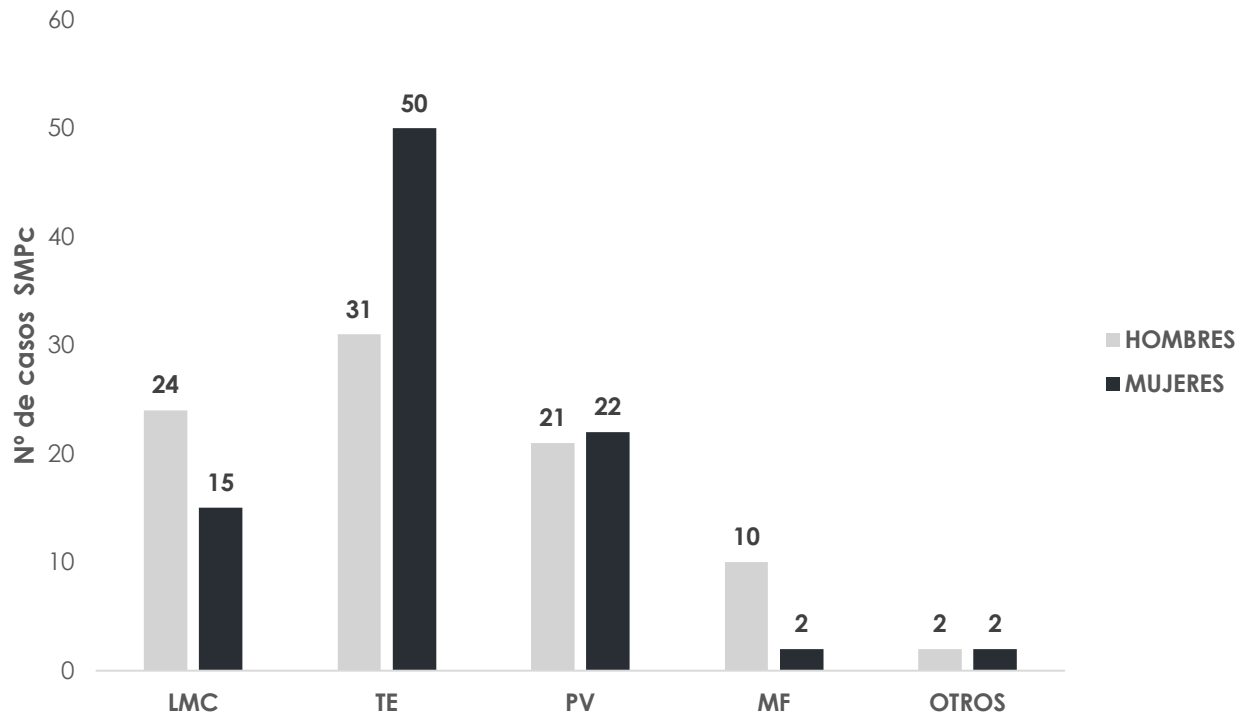
Figura 8. Distribución SMPc total por subgrupo histológico 2001-2020



LMC: Leucemia Mieloide crónica; TE: Trombocitemia esencial; PV: Policitemia vera; MF: Mielofibrosis ; Otros: otros casos diagnosticados no incluidos en los anteriores.

En el gráfico 51, se observa que son patologías predominantes en hombres salvo la TE, que son más frecuente en mujeres, al igual que la PV.

Gráfico 51. N° casos SMPc por sexo 2001-2020.



LMC: Leucemia Mielode crónica; TE: Trombocitemia esencial; PV: Policitemia vera; MF: Mielofibrosis ; Otros: otros casos diagnosticados no incluidos en los anteriores.

5.3.2.1.1. SMPC PHILADELFIA POSITIVOS O LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA(LMC)

Se registraron un total de 39 casos de LMC, suponiendo el 8% del total de SMPc analizados.

En las dos décadas establecidas se diagnosticaron:

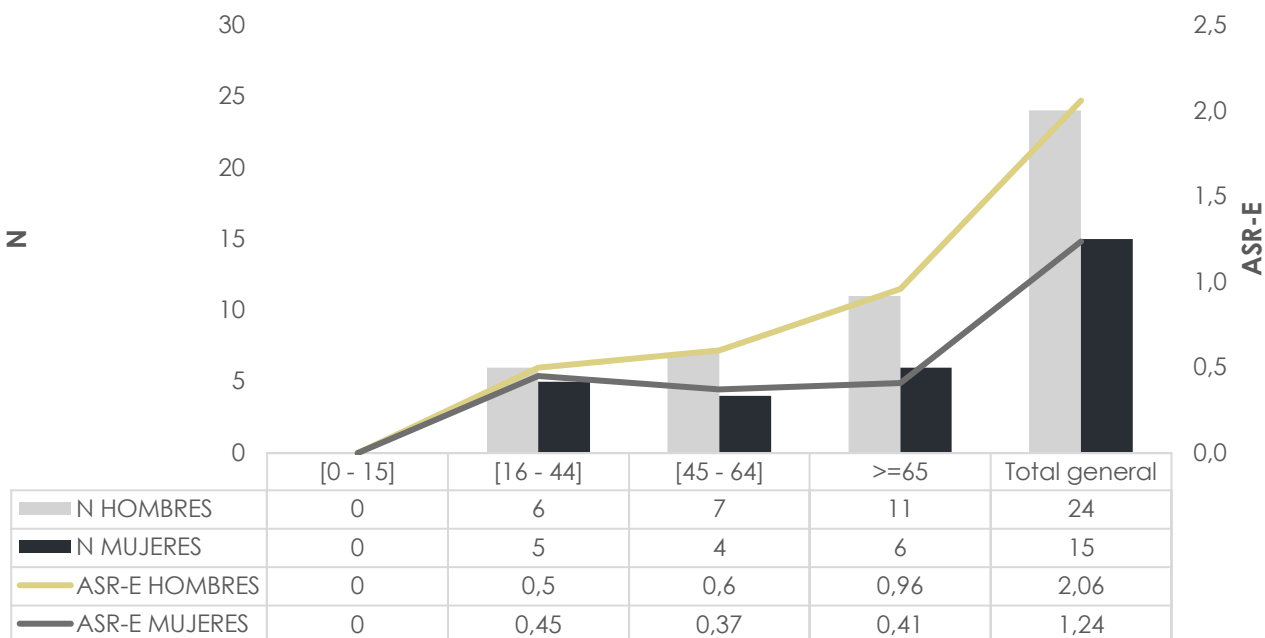
- 22 (56,4%) casos registrados entre 2001-2010.
- 17(43,6%) casos registrados entre 2011-2020.

De ellos, 24 casos fueron hombres (61,5 %) y 15 mujeres (38,5%) con una ratio H/M de 1,66. La media de edad fue de 60 años (DE=19,3) y una mediana de 61 años (rango 23-95).

Las tasas de ASR-E de la LMC en función del sexo, edad y período de estudio, se encuentran en los gráficos 52, 53 y 54.

La LMC es una patología que predominaba en el sexo masculino e iba aumentando con la edad, alcanzando sus valores máximos de incidencia para los mayores de 65 años.

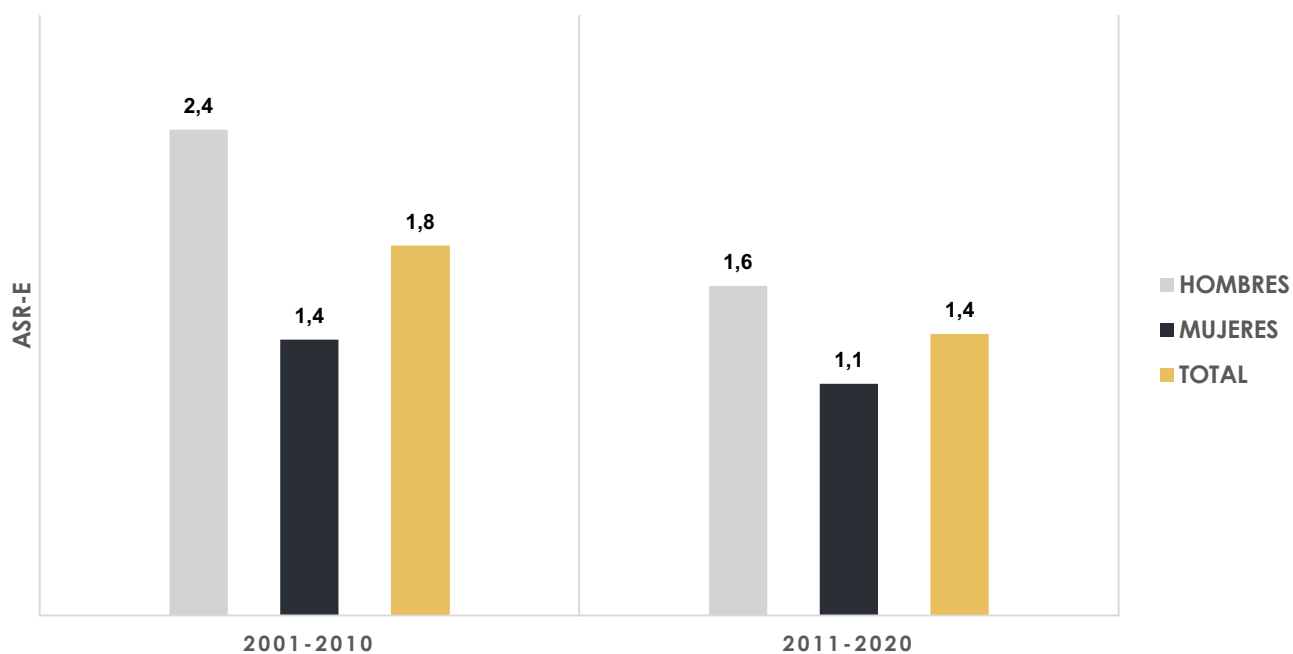
Gráfico 52.N y ASR-E SMPc Ph+ (LMC) por sexo y grupos de edad 2001-2020



N: N°casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

A lo largo del período de estudio, se observaba que la incidencia había disminuido para ambos sexos (Gráfico 53). Se obtuvieron unas ratios H/M de 1,87 (2001-2010) y 1,39 (2011-2020).

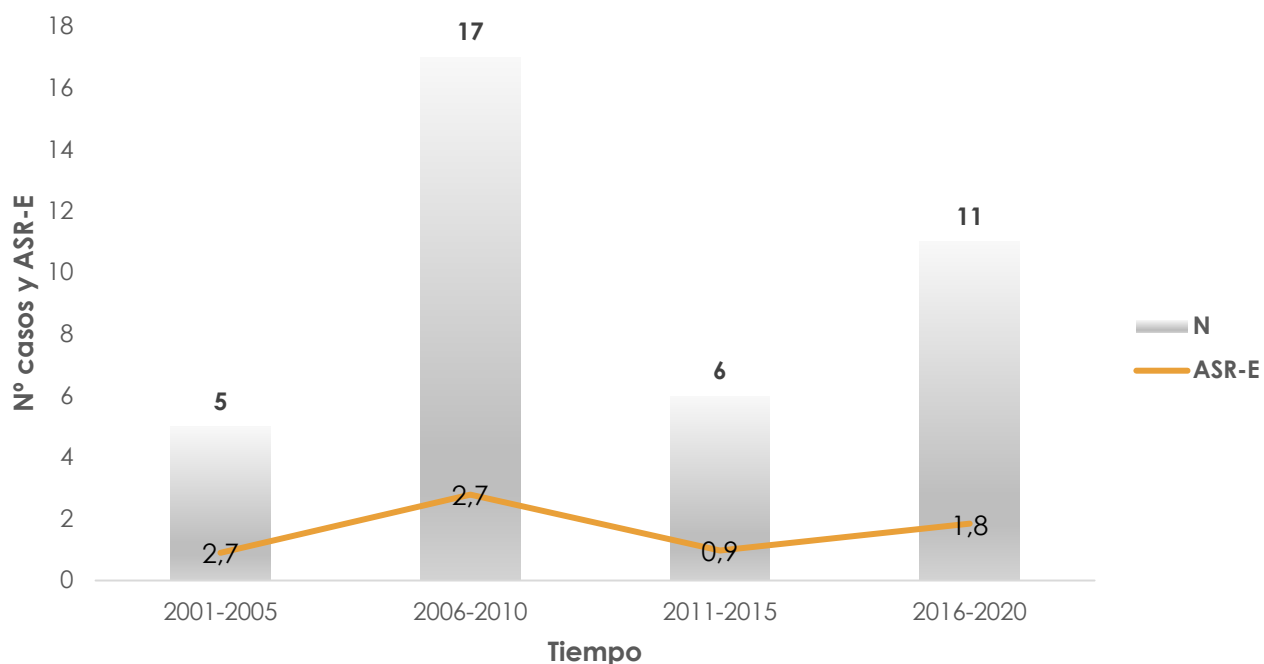
Gráfico 53. ASR-E SMPc Ph+ (LMC) por sexo y décadas de tiempo (2001-2010 y 2011-2020)



ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

Como dato significativo, se observaba que, en el período de 2006-2010 hubo un incremento importante de incidencia (Gráfico 54).

Gráfico 54. N° de casos y ASR-E totales de SMPc Ph+ (LMC) por quinquenios



N: N° casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

La distribución por subáreas, como indica la tabla 16 no fue homogénea, mostrando la mayor tasa de ASR-E en la subárea de la Vera.

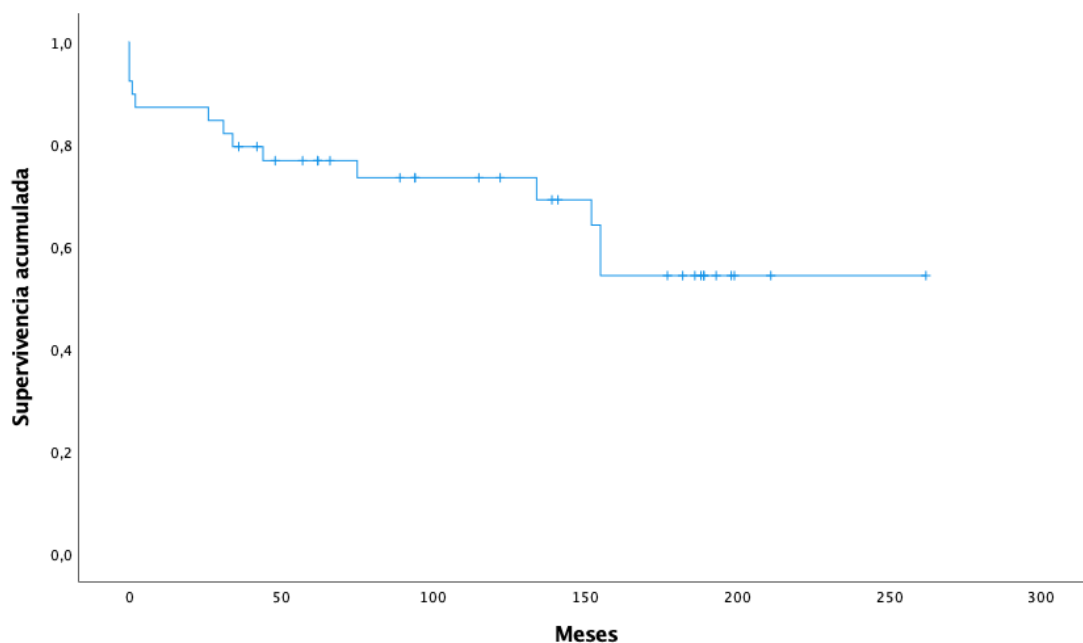
Tabla 16. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de SMPc Ph+ (LMC) en 2001-2020

LMC	ALAGÓN	HURDES	JERTE	PLASENCIA	SUR	VERA	TOTAL
N (%)	10(26%)	2(5%)	4(10%)	12(31%)	0	11(28%)	39(100%)
TB	1,4	1,9	1,8	1,5	0	2,9	1,7
ASR-E	1,2	1,7	1,6	1,5	0	2,8	1,6

N: N° de casos nuevos, TB: tasa bruta; ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 por 100.000 habitantes

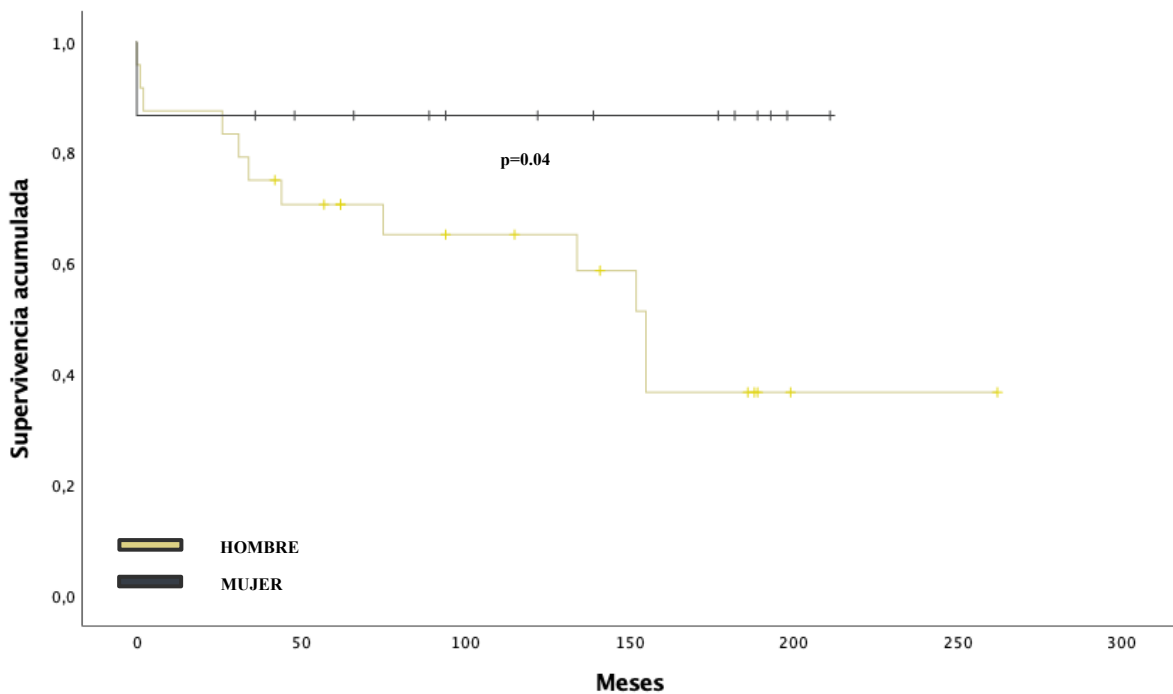
El seguimiento de estos pacientes fue de 139 meses, mediana (rango= 36-262, IC del 95%) y SG de 155 meses (rango= 150-159, IC del 95%). La tasa de SG a los 12, 36 y 60 meses fue de 87%, 76% y 73% respectivamente en el período 2001-2020 (Gráfico 55).

Gráfico 55. Supervivencia global por meses SMPc Ph+ (LMC) 2001-2020.



Con una mediana de seguimiento para hombres de 128 meses (rango=42-262 IC95%) vs 139 meses para mujeres (rango=36-211 IC95%), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medianas de supervivencia por sexo, siendo para hombres de 148 meses (rango=105-142 IC95%) y para mujeres de 182 meses (rango=146-219 IC95%) gráfico 56. No hubo datos significativos en el análisis de SG por décadas y quinquenios de tiempo.

Gráfico 56. Supervivencia global por meses y por sexo SMPc Ph+ (LMC) 2001-2020



5.3.2.1.2. SMPc PHILADELFIA NEGATIVOS

Se registraron un total de 143 casos de SMPc Philadelphia negativos, suponiendo el 30% del total de las NM analizados.

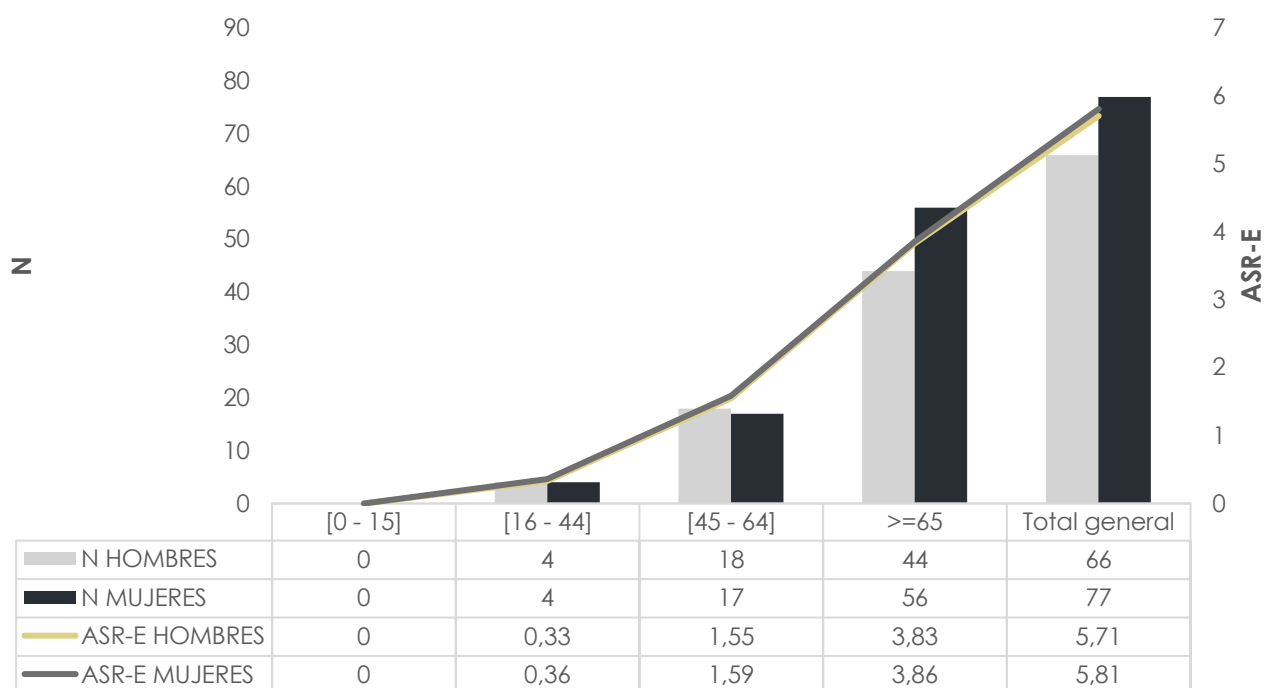
En las dos décadas establecidas se diagnosticaron los siguientes casos de SMPc Philadelphia negativos:

- 54 (37,8%) casos registrados entre 2001-2010.
- 89 (62,2%) casos registrados entre 2011-2020.

De ellos, 66 casos fueron hombres (46,15 %) y 77 mujeres (53,85%) con una ratio H/M de 1. La media de edad de este grupo fue de 69 años (DE 14,6) y una mediana de 72 años (rango de 22-95).

La ASR-E de las SMPc Ph- según el sexo, edad y período de estudio, se refleja en los gráficos 57, 58 y 59.

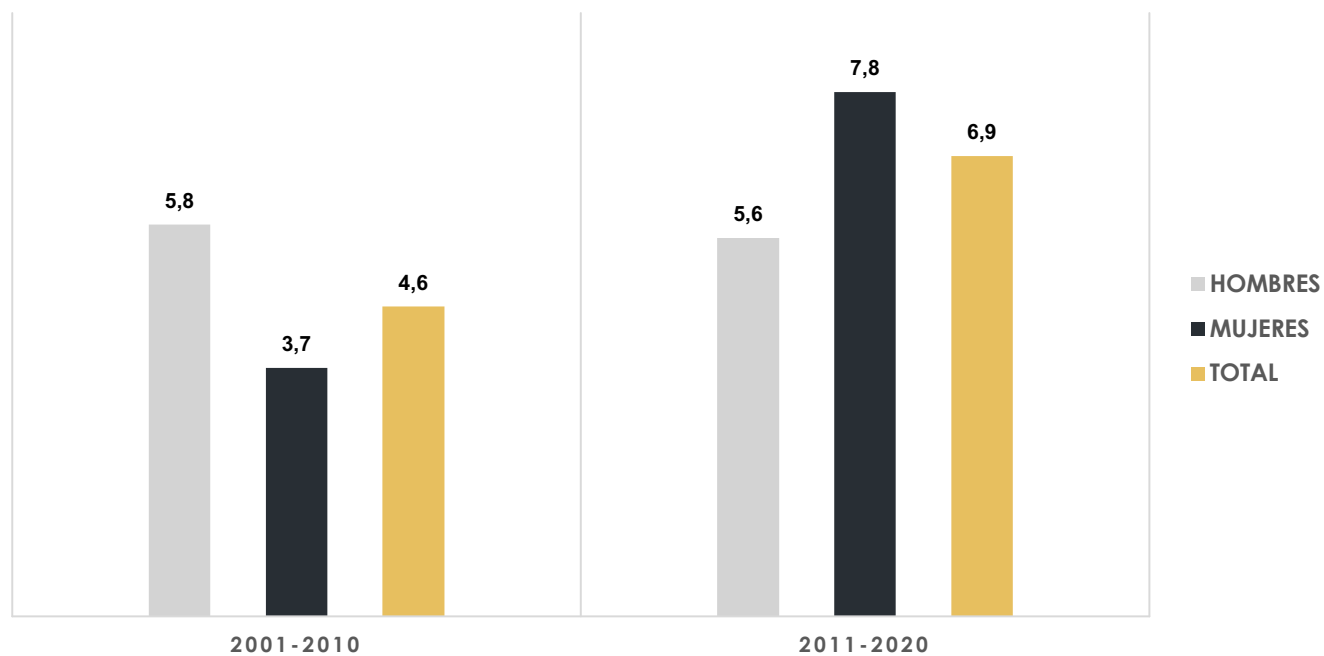
Gráfico 57. N y ASR-E SMPc Ph- por sexo y grupos de edad (2001-2020)



N: N°casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

El grupo de los SMPc Ph-, tenía mayor tasa de ASR-E en la edad adulta, en personas mayores de 65 años y como puede observarse tanto en el gráfico 51 como en el 58 son más incidentes en mujeres, sobre todo en el grupo de las TE.

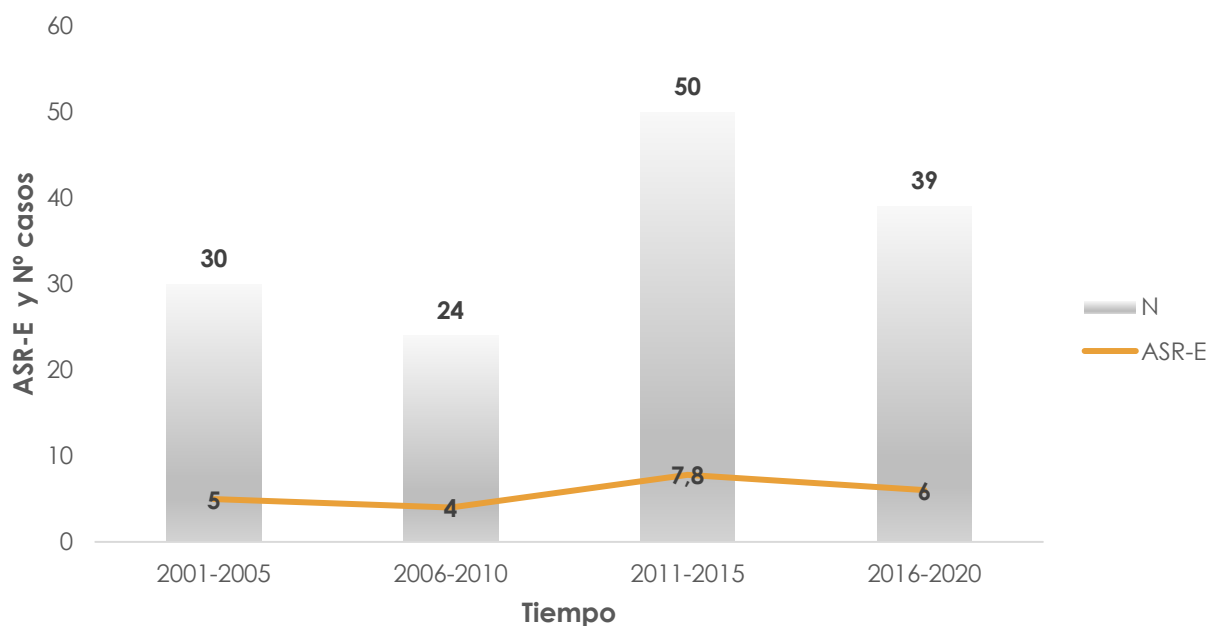
Gráfico 58. ASR-E SMPc Ph- por sexo y décadas de tiempo



ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

Se observó un incremento de las tasas de ASR-E en el tiempo, sobre todo para el sexo femenino, con una ratio H/M de 1,54 (2001-2010) y 0,71(2011-2020) (Gráfico 58) y en el tercer quinquenio, 2011-2015 (Gráfico 59).

Gráfico 59. N° de casos y ASR-E totales de SMPc Ph- por quinquenios



N: N° casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

En el análisis por subáreas, la mayor incidencia se dio en la subárea de las Hurdes como puede verse en la tabla 17.

Tabla 17. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de SMPc Ph- en 2001-2020

SMP	ALAGÓN	HURDES	JERTE	PLASENCIA	SUR	VERA	TOTAL
N (%)	38(27%)	13(9%)	15(10%)	44(31%)	6(4%)	27(19%)	143(100%)
TB	5,3	12,6	6,9	5,4	9,8	7,2	6,3
ASR-E	4,3	9,5	6	6,1	7,8	6,6	5,7

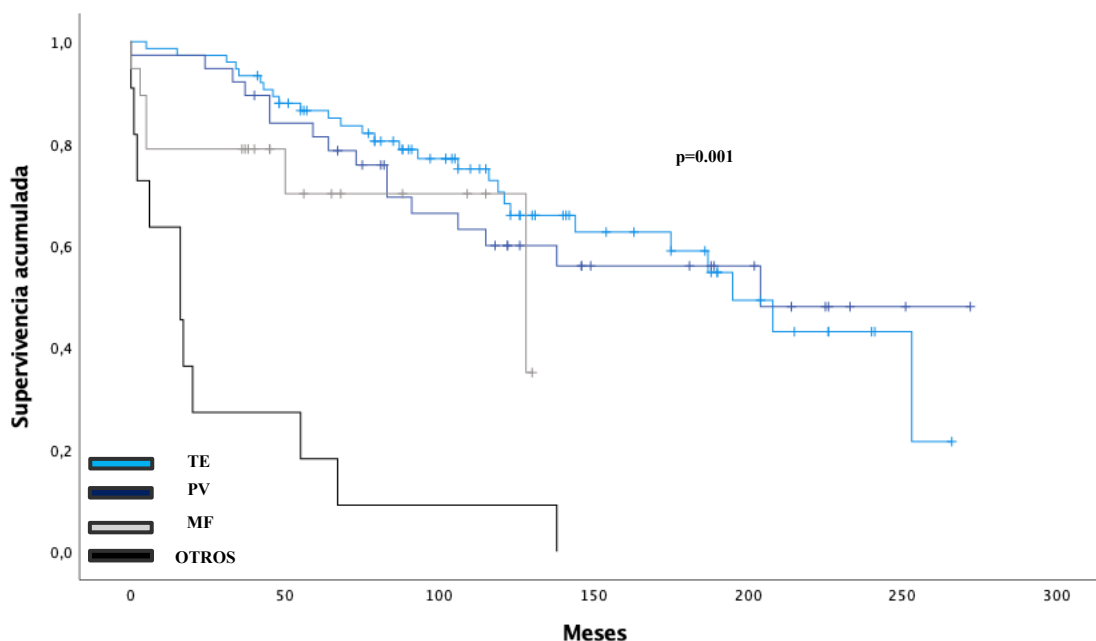
N: N° de casos nuevos, TB: tasa bruta; ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 por 100.000 habitantes

Con una mediana de seguimiento de 115 meses (rango= 36-272 IC 95%) la mediana de supervivencia global fue de 187 meses (rango=125-248 IC95%).

Por subtipos histológicos, hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0.001$ IC95%) (Gráfico 60). La SG de TE, PV, MF y Otros fue de: 195 meses (rango=158-231 IC95%); 204 meses (rango=178-229 IC95%); 16 meses (rango=4-28 IC95%) y 128 meses (rango=16-239 IC95%) respectivamente.

Las tasas de SG a los 12, 36 y 60 meses en el período 2001-2020 fueron de 97%, 93% y 85% respectivamente para la TE; de 94%, 89% y 78% respectivamente para la PV; de 45%, 18% y 9% respectivamente para la MF y del 78%, 70% y 35% respectivamente, para el grupo de Otros inclasificables.

Gráfico 60. Supervivencia global SMPc Ph- 2001-2020.



TE: Trocobitemia esencial; PV: Policitemia vera; MF: Mielofibrosis ; OTROS: SHI(síndrome hipereosinofílico) y otros inclasificables.

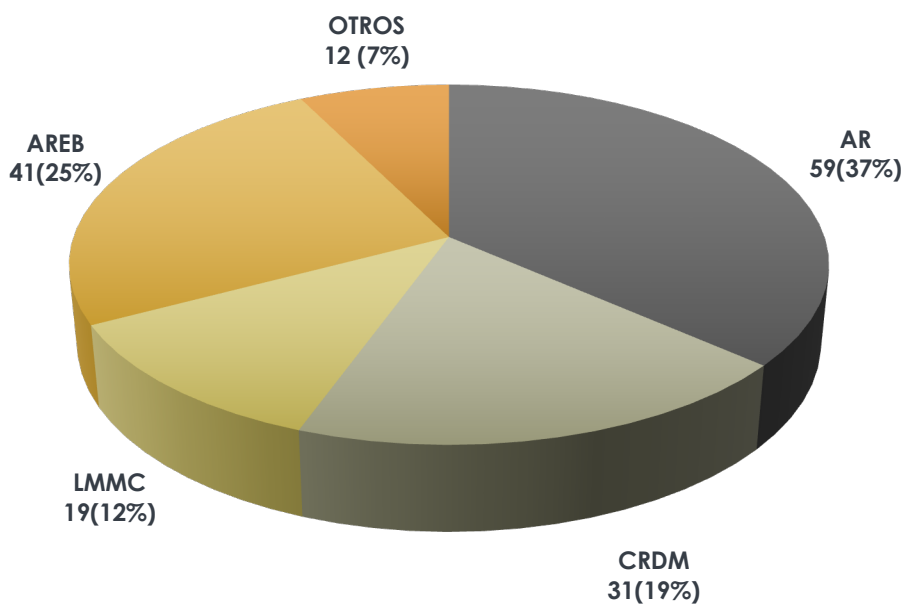
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia por décadas y quinquenios de tiempo, al igual que cuando se analizaba por sexo para los diferentes subdiagnósticos.

5.3.2.2. SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD)

Se registraron un total de 162 casos de SMD, suponiendo el 34% del total de NM analizados.

La figura 9 representa los casos según las diferentes histologías. Del total de los SMD diagnosticados, 13 casos (8%) progresaron a LMA (AR=5, CRDM=5 y AREB=3).

Figura 9. Distribución SMD total por subgrupo histológico 2001-2020



AR: Anemia refractaria; CRDM: Citopenia refractaria con displasia multilineal; LMMC: Leucemia mielomonocítica crónica; AREB: Anemia refractaria con exceso de blastos tipo I y II; Otros: otros casos diagnosticados no incluidos en los anteriores.

En las dos décadas establecidas se diagnosticaron:

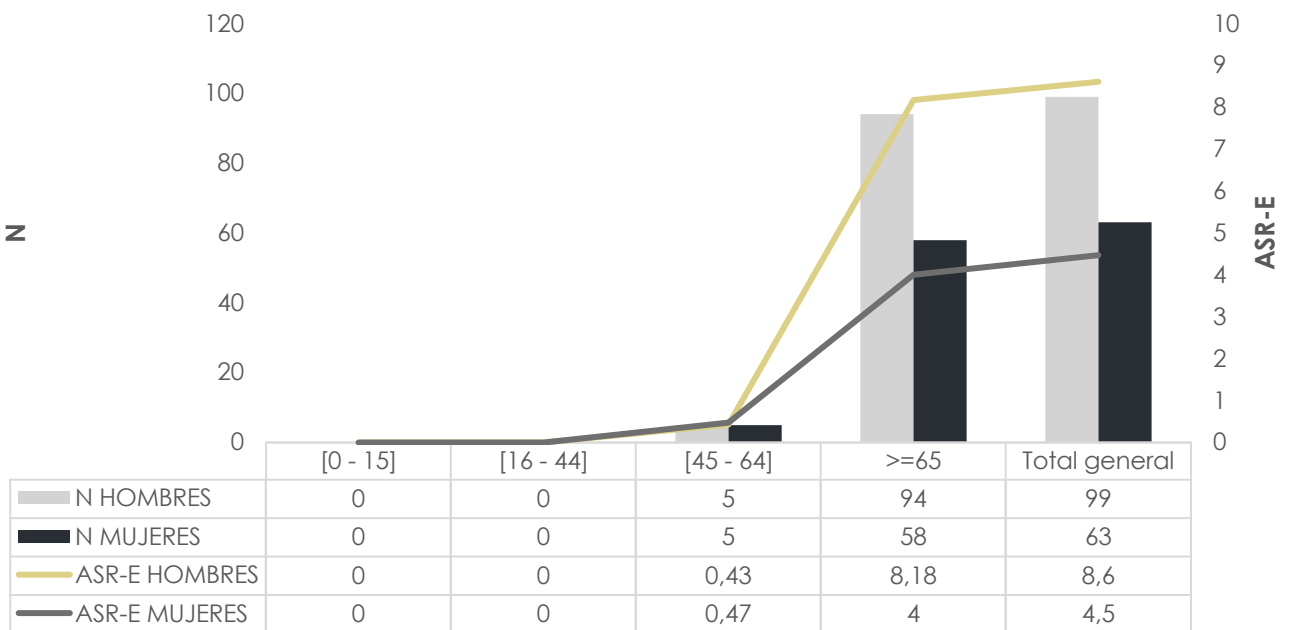
- 80 (49,4%) casos registrados entre 2001-2010.
- 82 (50,6%) casos registrados entre 2011-2020.

De ellos, 99 casos fueron hombres (61%) y 63 mujeres (31%), con una ratio H/M de 2,11.

La media de edad fue de 78 años (DE 8,8) y una mediana de 80 años (rango 46-97).

Las ASR-E obtenidas para SMD en función del sexo, edad y período de estudio, se encuentran en los gráficos 61, 62 y 63.

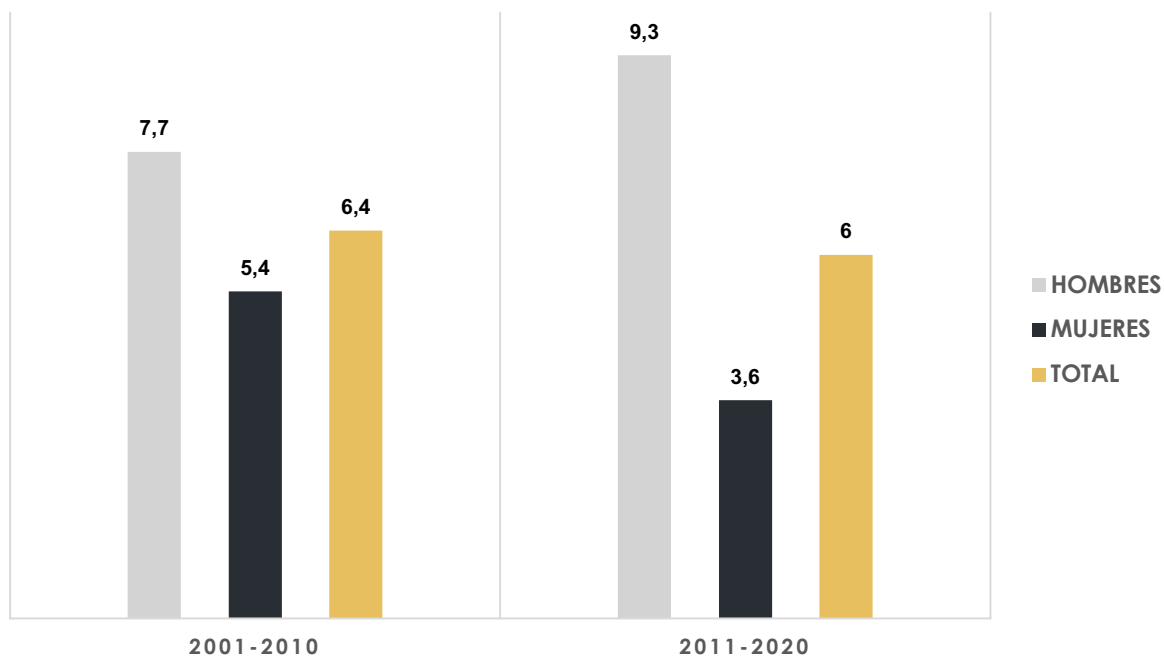
Gráfico 61. N y ASR-E SMD por sexo y grupos de edad 2001-2020



N: N°casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

La mayor tasa de ASR-E se daba en la población adulta y aumentaba con la edad, en mayores de 65 años y con una mayor incidencia en hombres. Las ratios H/M para estas décadas, fueron de 1,52 (2001-2010) y 2,79(2011-2020) (Gráficos 61 y 62).

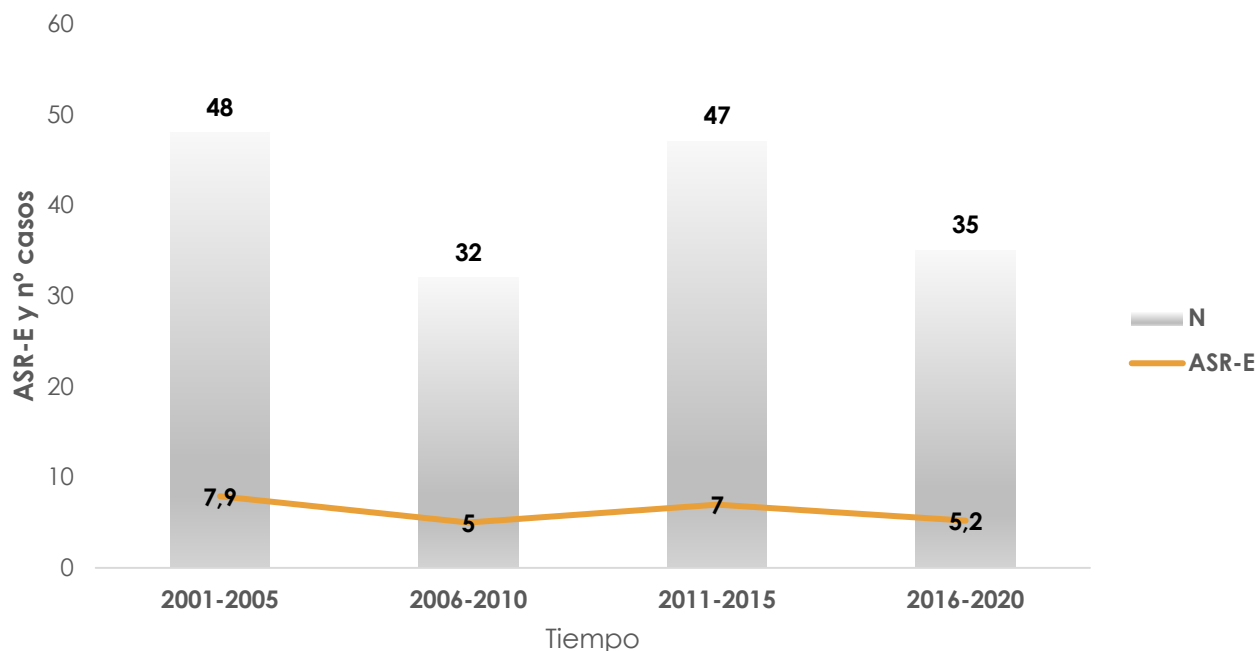
Gráfico 62. ASR-E SMD por sexo y décadas de tiempo (2001-2010 y 2011-2020)



ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

En cuanto al sexo, la incidencia también varió, siendo más incidentes el diagnóstico en hombres en el segundo período de estudio (Gráficos 62). En general, a lo largo del período de estudio hubo fluctuaciones en las tasas de incidencia (Gráfico 63).

Gráfico 63. N° de casos y ASR-E totales de SMD por quinquenios



N: N° casos y ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 (ASR-E) por 100.000 habitantes

En el estudio por subáreas, la mayor tasa de ASR-E fue la de Plasencia como se refleja en la tabla 18.

Tabla 18. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de SMD en 2001-2020

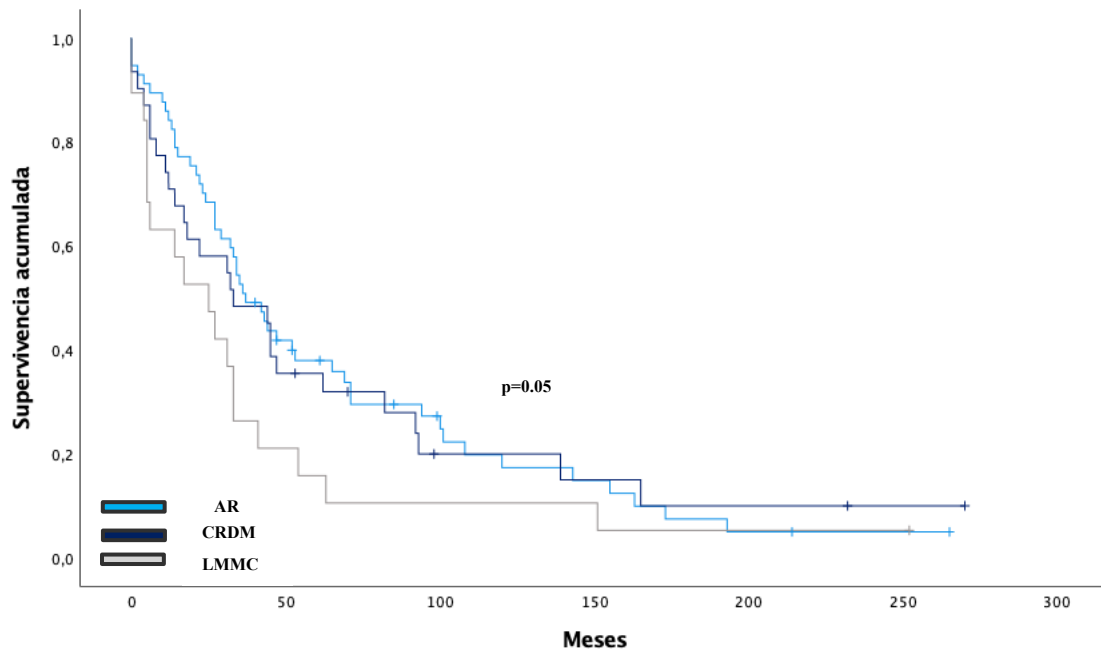
SMD	ALAGÓN	HURDES	JERTE	PLASENCIA	SUR	VERA	TOTAL
N (%)	60(37%)	9(6%)	8(5%)	61(38%)	1(1%)	23(14%)	162(100%)
TB	8,4	8,8	3,7	7,6	1,6	6,1	7,1
ASR-E	6,4	5,9	3	8,8	1	5,3	6,3

N: N° de casos nuevos, TB: tasa bruta; ASR-E: Tasa estandarizada a la población europea 2013 por 100.000 habitantes

Análisis de supervivencia de los SMD de bajo riesgo (Gráfico 64):

Con una mediana de seguimiento de 73 meses (rango= 40-265 IC 95%), los valores de supervivencia mostraron resultados estadísticamente significativos ($p= 0.05$ IC95%) (Gráfico 64). Las medianas de supervivencia para AR fueron de 37 meses (rango=26-47 IC95%); para CRDM de 33 meses (rango=12-53 IC95%) y para LMMC de 25 meses (rango = 6,5-43 IC95%).

Gráfico 64. Supervivencia global SMD bajo riesgo 2001-2020



AR: Anemia refractaria; CRDM: Citopenia refractaria con displasia multilineal; LMMC: Leucemia mielomonocítica crónica.

En el análisis de supervivencia por décadas y quinquenios de tiempo y por sexo, no hubo diferencias estadísticamente significativas para ninguno de ellos.

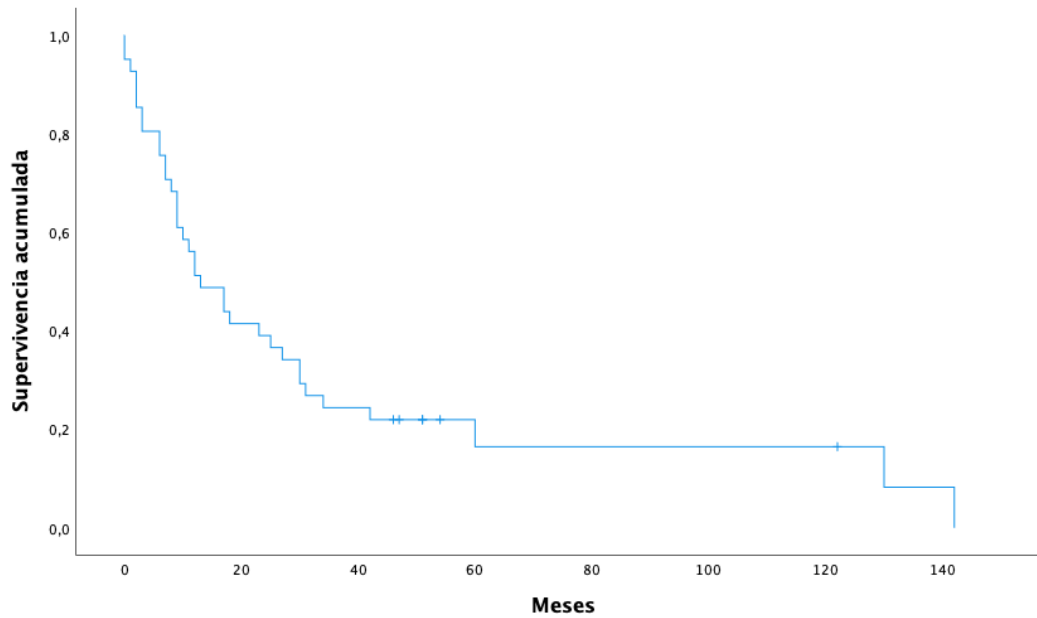
Las tasas de SG a los 12, 36 y 60 meses fueron para la AR de 84%, 50% y 35%; para los CRDM, 71%, 48% y 31% y para las LMMC, 57%, 26% y 10% respectivamente.

Análisis de supervivencia de los SMD de alto riesgo (Gráfico 65)

Con una mediana de seguimiento de 51 meses (rango= 46-122 IC 95%), la mediana de supervivencia fue de 13 meses (rango=5,4-20 IC95%).

Las tasas de SG a los 12, 36 y 60 meses fueron de 51%, 24% y 16% respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en SG cuando se analizaba ésta por década y quinquenio de tiempo y por sexo.

Gráfico 65. Supervivencia global SMD alto riesgo 2001-2020.



SMD de alto riesgo: AREB: Anemia refractaria con exceso de blastos tipo I y II

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia poblacional, la evolución de la misma en el tiempo (años 2001-2020), la distribución geográfica y los patrones de supervivencia de las NH y sus subtipos (clasificación de la OMS 2016) (34) en el Área de Salud de Plasencia utilizando datos del RCH del Servicio de Hematología del HVP.

El Área de salud de Plasencia es una comarca situada al norte de Extremadura, eminentemente agrícola que incluye 6 subcomarcas o subáreas bien diferenciadas geográficamente y separadas por ríos, valles y macizos montañosos. A pesar de la dispersión geográfica de la población, el acceso al sistema de salud, es homogéneo para todos los pacientes (17 centros de salud 98 consultores locales). El envejecimiento de la población del área se ha acentuado durante los años en los que se ha realizado este estudio, como se aprecia en las pirámides poblacionales (Figura 4).

Es esta distorsión con la población española/europea lo que nos obligó a utilizar tasas ajustadas a la población europea (ASR-E) y esto nos permitió hacer una valoración adecuada de la incidencia, sin embargo, a la hora de hacer comparaciones nos limitó, debido a que hay pocos estudios españoles y europeos que utilizaran este parámetro con población europea de 2013.

Cerca de nuestra área de salud, pero fuera de ella está situada la Central Nuclear de Almaraz, teniendo ubicada la subcomarca de La Vera a 20-30 kilómetros.

En este contexto, en un período de 20 años, con nuestro estudio, uno de los pocos estudios tan extenso en el tiempo, se han registrado 1.378 casos de NH, incluidos niños, atendidos por un único Servicio de hematología de referencia, por lo que podemos considerar este estudio como poblacional y homogéneo en cuanto a la práctica clínica. El número de casos de las NH fue aumentando a lo largo de estos años, 636 (46%) en la primera década y 742 (54%) en la segunda década; con mayor incidencia en hombres (55%) que en mujeres (45%) aumentando la misma para ambos sexos, a partir de los 65 años y dependiendo de la histología, las NL representan el 65% de los diagnósticos, frente al 35% de las NM. En el estudio realizado por subárea, se pudo confirmar la heterogeneidad de la incidencia.

Si a estos datos añadimos la evolución en la supervivencia de las diferentes patologías y prevalencia, nuestros datos servirán para complementar los datos epidemiológicos existentes, y pueden utilizarse como herramienta para evaluar los servicios de salud y su proyección futura (91) .

Algunas de las dificultades que nos encontramos y que pueden haber limitado nuestras conclusiones, han sido la falta de homogeneidad de los diagnósticos debido a las diferentes clasificaciones a lo largo del tiempo; el bajo número de población atendida, con lo que, a pesar del largo seguimiento, la incidencia de algunas patologías ha sido baja y esto nos ha limitado en algunos resultados.

6.1. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

6.1.1. INCIDENCIA DE NL Y NM:

INCIDENCIA NH A NIVEL MUNDIAL

Como hemos comentado, nuestros datos no son comparables con los que existen a nivel mundial debido a la metodología, sin embargo la tendencia parece similar en cuanto a incidencia de las NL, siendo los LNHB los más incidentes y con mayor presencia en hombres mayores de 65 años (Tabla 19) (6,92). Los datos sobre NM son escasos a nivel global.

INCIDENCIA NH A NIVEL EUROPEO

En Europa las NL son más incidentes que las NM, con tasas de ASR-E de 24,5 y 7,5 respectivamente (93) (Tablas 19 y 20).

Cuando se analizaba por regiones, la distribución no era homogénea; se observó que en el Sur de Europa, era donde se encontraban los valores más altos de incidencia para las NL (ASR-E 26,84); para las NM, los valores más altos se daban en el norte (ASR-E 9,22), mientras que las regiones en el Este de Europa, tenían los valores más bajos para ambos tipos de neoplasias (ASR-E de 16,62 para NL y 4,11 para NM) (94–96).

En cuanto al análisis de ASR-E por sexo y edad, para las NL y NM a nivel europeo, mostraban la misma tendencia en ambos grupos, siendo mayor la incidencia para hombres en la mayoría de los subtipos histológicos (93,97–99).

En la incidencia de las NL, se observaba como los datos eran variables dependiendo de la época de estudio y de la metodología, pero de los datos disponibles, las mayores tasas de incidencia fueron para los LNHB (Tabla 19).

Los datos epidemiológicos a nivel europeo de NM son muy limitados, la mayoría de los datos provienen de dos grandes conjuntos de datos europeos y de registros especializados como el HMRN (100,101) (Tabla 20).

Sin poder hacer una comparación con datos europeos, nuestros datos de incidencia guardaban relación y se aproximaban mucho a los registros poblaciones europeos (102,103)(Tabla 19), tanto en la heterogeneidad de la incidencia para las NL y NM en las diferentes subáreas, como en los valores de incidencia obtenidos y la tendencia de la incidencia en función del sexo y edad.

INCIDENCIA NH ESPAÑA

Los escasos estudios (104,105) que hay a nivel nacional, mostraban que la incidencia para las NL al igual que a nivel europeo, predominaba sobre las NM y variaba en función del subtipo histológico, siendo los LNHB los más incidentes para las NL y los SMPc, para los NM (Tabla 19 y 20).

En el análisis de incidencia en función del sexo y grupos de edad para las NL, se observó mayor incidencia en hombres que en mujeres y mayor a medida que aumentaba la edad, excepto en las LLA y los LH(106). La distribución geográfica a nivel nacional de las NL en función del sexo, era heterogénea; había datos que indicaban mayores tasas de ASR-E para hombres en la provincia de Girona (ASR-E 25,1), mientras que para mujeres se dieron en la Islas Canarias (ASR-E 22,3) (106). En Extremadura, las tasas fueron más elevadas también para mujeres sólo en algunos subtipos como las MM y los LNHB(107).

Para las NM, la incidencia también fue notablemente mayor en hombres que en mujeres para la mayoría de los subtipos. La excepción notable ya reportadas en la literatura (94,98) , fue la TE, siendo mayor en mujeres que hombres (Tabla 20).

En cuanto a la edad, la incidencia de las NM aumentaba con la misma, siendo más incidente a partir de los 65 años (94).

Se observó también heterogeneidad en la distribución geográfica de NL y NM, distinguiendo que tenían mayor ASR-E por el norte del país. En el estudio de la Comunidad de Extremadura (107) donde se sitúa nuestra población, las mayores tasas de incidencia en el norte de la comunidad, fueron para los LNHB y los MM; mientras que en el sur del territorio, fueron más incidentes los LH.

En ningún estudio conocido se analizaron las posibles causas de esta heterogeneidad; en el estudio realizado por Rodríguez et al (108) en el Bierzo, se estudiaron causas ambientales como posible origen de variabilidad, sin embargo no se ha hallado un patrón que pudiera explicarlo.

Nuestros resultados seguían la tendencia de los datos publicados (Tabla 19 y 20) en cuanto a las NH, aunque sabemos que no se podían comparar exactamente por diferente metodología (109,110) si vimos, como las NL eran más incidentes en nuestro medio que las NM (36 vs 18).

En las NL nuestra tasa fue similar a las publicadas, teniendo en cuenta la gran variabilidad entre estudios (19,3 vs 41,7) (104,109) (Tabla 19). Por subgrupos histológicos, los valores de incidencia también fueron similares, excepto LNHB (15,1) cuyos valores son más bajos que a nivel nacional (31,3), pero bastante más alto que los que aportaron para nuestra comunidad autónoma (5,2) (Tabla 19); esta discrepancia de datos, pudo ser debida a que los registros autonómicos no fueron capaces de recoger todos los datos poblacionales como lo hicimos nosotros.

Con respecto a las NM, las tasas fueron similares entre nuestro estudio y los nacionales (Tabla 20) (110), aunque existían muy pocos datos, obtuvimos mayores ASR-E de los subtipos histológicos LMA, LMC SMP y SMD, comparados con otros a nivel nacional (94,110) (Tabla 20).

En general, para las NH, la incidencia obtenida fue mayor en hombres que en mujeres, siguiendo la línea nacional, con una ratio H/M para las NH de 1,4 y aún algo más elevada en el caso de las NM frente a las NL (1,58 vs 1,31). En el caso de las NL, los LNHT fueron los subtipos con mayor ratio H/M (1,97) y para las NM, los SMD y las LMA con ratios H/M de 2,1 y 1,8 respectivamente (Tabla 2).

En el gráfico 4 de nuestros resultados, se observaba que, la edad avanzada (mayor de 65 años) representaba la mayor incidencia de NH, siendo ésta aún mayor para ambos

grupos NL y NM, a partir de los 70 años (Gráficos 8 y 44). Los subtipos histológicos que no seguían esta tendencia eran la LLA y LH (Gráficos 13 y 34). Estos datos corroboraban, que nuestra población seguía la tendencia española/europea donde las mayores tasas se daban en pacientes mayores de 65-70 años (109,110).

Nuestro estudio fue el único que hemos encontrado publicado con un seguimiento de 20 años, lo que nos permite confirmar el incremento de la incidencia de las NH en general (Tabla 2). Solamente en las LLA, LLC y LMC (Gráficos 14, 25 y 53), se observó un mínimo descenso en la tasa de incidencia durante la segunda década, que no podemos explicar. Se observaron fluctuaciones de incidencia en los diferentes quinquenios establecidos para todos los subtipos histológicos (Gráficos 15, 26 y 54).

Probablemente, el aumento de incidencia en nuestros datos, con respecto a otros publicados, se deba a los períodos de estudio. La mayoría de los principales datos se publicaron durante la década 2000- 2010, es decir, en la primera década de nuestro registro. Es en esta primera década del siglo, donde los avances diagnósticos se generalizaban, siendo más precisos y homogéneos, permitiendo una mejor clasificación y posterior registro de las NH(15,29,38,43,45–49,67). Estos avances contribuyeron al adecuado registro que se ha llevado a cabo durante estos 20 años.

Otra posible causa, pudo ser el aumento de la longevidad de la población (Figura 4). Esto puede ser clave, ya que la mayoría de las NH son diagnosticadas en edad avanzada.

Al igual que en el resto de publicaciones y sin causa aparente, la incidencia por subzonas fue heterogénea. En nuestro caso, la mayor ASR-E se daba en la subárea de la Vera, seguido de Plasencia (área urbana) siendo la menor en la zona Sur (ASR-E 74, 63 y 40 respectivamente) (Tabla 3). Como dato llamativo, la incidencia más alta, se daba en la zona que representaba el 17% del total de los casos. Así mismo, en la zona Sur, destacaba el alto ratio H/M respecto al resto, con valores de 2 (Tabla 3).

No podemos explicar estos datos, porque el acceso al diagnóstico en nuestra área de influencia fue el mismo para todas las subáreas que dependen del hospital, por lo que esto no es un factor limitante. Factores intrínsecos (genéticos/hereditarios) o extrínsecos no han sido estudiados, por lo que no podemos concluir nada sobre esta diferencia en

la incidencia por subáreas. Hay estudios (108) donde se ha observado que la influencia de la contaminación en las zonas industrializadas, es un factor que influye en el desarrollo de estas enfermedades hematológicas. En nuestro caso, como se ha mencionado anteriormente, no se estudiaron.

También hubo una gran heterogeneidad para los diferentes subtipos histológicos según la subárea, las NL, fueron más incidentes en el Área urbana (Plasencia) con ASR-E 41,5 para ambos sexos y menores en la zona Sur, con valores de 29,4 (Tabla 5). Las tasas de NM, fueron mayores en las Hurdes (ASR-E 24,7) y la menor tasa de las mismas fue la zona Sur (ASR-E 12,5) (Tabla 13).

Como se comentó previamente, no pudimos explicar estas diferencias, ciertamente las zonas geográficas elegidas para hacer las subzonas, son comarcas tradicionalmente diferentes en cuanto a situación ambiental y en algunos casos hasta pasado la mitad del siglo XX, con cierto aislamiento poblacional (comarca de las Hurdes, sobre todo), que de alguna manera podría explicar la presencia de estos factores internos y ambientales sobre la incidencia.

Tabla 19. Comparativa ASR-E Europa, España, Extremadura y HVP NL

	GLOBOCAN 2022 (6)	WHO 2016 (92)	HMNRN 2004-2012 (87)	HMNRN 2006-2002 (85)	HMNRN 2010-2019 (102)	EUROPA 2012 (111)	BÉLGICA 2018 (89)	EUROPA 2020 (112)	HMNRN 2005-2019 (101)	HVP 2001-2020	GIRONA 1994-2001 (104)	ESPAÑA 2002-2013 (105)	C.Y.L. 2002-2011 (106)	ESPAÑA 2015 (105)	OTROS SUDOCENTRO ESPAÑAS (91)	EXTREMADURA		
																EXTREMADURA A 2018 (113)	ÁREA SALUD PLASENCIA (113)	
Neoplasias Linfoides	ND	34,4	ND	24,5	ND	ND	ND	ND	ND	36	19,3	34,2	ND	ND	41,7 (Canarias)	ND	ND	
LLA	ND	ND	1	ND	ND	ND	1,4	ND	1,1	1,6	2,1	1,3	ND	ND	ND	ND	ND	
LNHB	12,5 (América Norte)	31,1	14,2	3,13	18,3	9,8	ND	16,4	35	15,1	14,5	31,3	11,4	9,7	ND	ND	5,2	7,18
LLC	ND	5,1	5	3,8	7,3	ND	7,1	ND	ND	7,7	2	5,6	5,5	ND	ND	ND	ND	ND
MM	4,8 (América Norte)	2,2	4,7	ND	7,2	3,8	ND	6,8	ND	6,1	2,7	6,7	3,7	3	ND	ND	2,1	1,3
LH	2,4 (Europa)	2,7	2,5	2,41	3,5	2,3	3,2	2,7	2,8	3,4	2,4	2,8	1,5	2,6	ND	ND	2,2	3
LNHT	ND	2,1	0,3	ND	0,2	ND	ND	ND	1,5	2,1	0,1	2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

LLA (Leucemia linfoblástica aguda); LNHB (Linfoma No Hodgkin B); LLC (Leucemia linfocítica crónica); MM (Mieloma Múltiple); LH (Linfoma de Hodgkin); LNHT (Linfoma No Hodgkin T).

Tabla 20. Comparativa ASR-E Europa, España, Extremadura y HVP NM

	GLOBOCAN 2022 (6)	HMRN 2004-2012 (97)	HMRN 2000-2002 (93)	HMRN 2010-2019 (102)	SUECIA 2000-2014 (111)	BÉLGICA 2018 (96)	HVP 2001-2020	C Y L 2002-2011 (108)	ESPAÑA 2002-2013 (109)	OTROS ESTUDIOS ESPAÑOLES (91)
Neoplasias Mieloides	ND	ND	7,55	ND	ND	ND	18	ND	15,5	21,14 (Girona)
LMA	ND	3,2	2,96	4,2	ND	5,4	5,3	5,1	3,9	ND
LMC	ND	0,8	ND	1,1	ND	1,4	1,6	ND	0,7	ND
SMPc	ND	ND	1,7	8	4,4	ND	5,6	4	5,1	ND
PV	ND	ND	ND	1,8	1,4	2	1,6	ND	0,9	ND
TE	ND	ND	ND	4,2	1,6	3,7	2,4	ND	2,1	ND
MF	ND	ND	ND	0,6	0,5	0,9	0,4	ND	0,4	ND
SMD	ND	2,5	1,2	3,3	ND	7,6	5,8	4,6	4,7	ND
AR	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2,1	ND	0,6	ND
CRDM	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1	ND	0,7	ND
LMMC	ND	0,4	ND	1	ND	ND	0,6	ND	0,7	ND
AREB	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1,5	ND	0,8	ND

LMA (Leucemia Mielode aguda); LMC (Leucemia Mielode crónica); SMPc (Síndrome Mieloproliferativo crónico); PV (Policitemia vera); TE (Trobocitemia esencial); MF (Mielofibrosis); SMD (Síndrome Mielodisplásico); AR (Anemia refractaria); CRDM (Citopenia refractaria con displasia multilineal); LMMC (Leucemia mielomonocítica crónica); AREB (Anemia refractaria con exceso de blastos tipo I y II).

6.1.2. SUPERVIVENCIA NL Y NM:

SG EUROPA NH

Los análisis de supervivencia de las NH en Europa, se llevaron a cabo con los datos de EUROCORE-4, EUROCORE-5 (112,113).

Según los resultados publicados de SG en NH en diferentes períodos de tiempo en Europa, en función del sexo, edad y zona geográfica, se observaba que la SG variaba para las NL y NM y además según el subtipo histológico (Tabla 21).

Como se apreciaba, en los estudios europeos dentro de las NL, el grupo con mejores resultados de SG fueron los LH (113,114). Los peores datos se obtuvieron para las LLA y los MM (Tabla 21) (112,114). Los datos de SG para las NM son limitados.

En función del sexo y la edad, las mujeres mostraban mejor SG que los hombres en todos los subtipos histológicos, únicamente en el grupo de las LLA aparecían resultados muy similares para ambos sexos (40% mujeres vs 39% hombres). La SG era menor a mayor edad del diagnóstico (115).

Según De Angelis et al. y Marcos-Gragera et al. (113), la SG fue más homogénea y mayor en los países de Europa occidental, central y septentrional, frente a los países de Europa del Este (112). Estas diferencias en la SG y sobre todo en patologías crónicas como la LLC y el MM y a lo largo de los últimos 25 años en Europa, pudieron ser debidas al acceso a los avances terapéuticos de los diferentes países, llegando a ser en algunos casos las diferencias en la SG, mayores del 10% (97,115,116).

Sant et al. (117) referían una SG para las NM globales muy pobre a los 5 años en la década de los 90, sin embargo, en otros estudios posteriores como el del grupo HAEMACARE (118), la SG varió notablemente según el subtipo histológico. Esta variabilidad de SG, según histología, se confirmaba en el resto de estudios europeos incluidos en nuestro estudio (Tabla 21) (96,100,115).

Los datos de SG en función del sexo de las NM, mostraron que, las mujeres tenían mejor SG en el caso de las LMA, LMC y SMD (112,119). En cuanto a la edad, en Europa se confirmaba que la SG disminuía principalmente si el diagnóstico ocurría en mayores de 50 años (118) y según el subtipo histológico, siendo más notable en las LMA y las LMMC. (118,119). Una posible explicación a esto, es que las NM se diagnostican en personas de edad más avanzada, esto conlleva comorbilidades que puede impedir la aplicación de estrategias intensivas y por ello contribuir a la peor SG.

Las variaciones regionales europeas en la supervivencia fueron notorias para las LMA o LMC, siendo las tasas de supervivencia más bajas en Europa del Este (112,118) y las más altas en el Norte de Europa y Reino Unido (112,118) (Tabla 21).

El acceso reducido a terapias innovadoras y apropiadas, probablemente pudiera ser una de las causas que contribuyese a las disparidades geográficas observadas entre las regiones (112).

Podemos decir, que la SG a los 5 años de las NL y NM analizadas en nuestra área es similar a los valores europeos, destacando la mayor SG de las LLA (67% frente 35-40 % en Europa) y la menor SG de las MF (9% vs 34%); creemos que este último dato se debía al escaso seguimiento que tuvimos de esta patología en nuestra área (Tabla 21).

SG NH ESPAÑA

A nivel nacional, en los diferentes estudios (120,121), se observaba una mejoría a lo largo del tiempo para la SG de las NH en general (Tabla 21).

En cuanto a la SG de las NL, los datos de España (116) seguían la misma tendencia que los europeos, con mayor SG para las mujeres en general (121), aunque con inapreciable diferencias y siendo la edad en el momento del diagnóstico un factor pronóstico claro y bien establecido, disminuyendo la SG en los pacientes de edad avanzada (32,122).

Para las NM a nivel nacional, con estudios como los del registro de base poblacional de Girona (94-2008) (123) y otros estudios nacionales (Tabla 21), la SG ha mejorado a lo largo del tiempo y al igual que las NL, las mujeres presentaban mejor supervivencia que los hombres, siendo especialmente notable en el caso de las LMC (118) (Tabla 21). Así mismo, la SG disminuía con la edad, al igual que en las NL, y con datos significativos en algunas histologías como la LMA y la LMC, siendo la SG peor en los mayores de 75 años 2% vs 30% y 39% vs 84% respectivamente (105).

A nivel nacional no había datos claros sobre diferencias de supervivencia dependiendo de las regiones en ninguna NH.

Nuestros datos indicaban una mejoría de la SG de las NH en general a lo largo del tiempo (2001-2010/2011-2020), con gran variabilidad por histología (Tabla 22).

Analizando nuestros datos por histología, en el caso de las NL, los MM fueron los únicos donde vimos una diferencia estadísticamente significativa en la SG a lo largo del tiempo (35% entre 2001-2010 y 48% entre 2011-2020) ($p=0.05$ IC95%). Así mismo, la SG de las NM, mostraban la misma tendencia que otros estudios a nivel europeo y nacional, con mayor SG en las LMC y SMPc (Tabla 21).

Si atendemos al sexo, la mayor SG se dio en general en mujeres (siguiendo los datos europeos y españoles) sin encontrar diferencias significativas en ningún caso salvo en las NM siendo únicamente estadísticamente significativa para la LMC (70% hombres y 86% mujeres) ($p=0,04$ IC95%).

Hubo dos excepciones: los LNHB agresivos, donde la SG de los hombres fue del 60%, frente al 38% de SG en las mujeres ($p= 0,04$ IC 95%); y los SMD (26% hombres y 23% mujeres), siendo mayor esta diferencia, en el subgrupo de los CRDM (37% hombres vs 14% mujeres), sin ser en ningún caso estadísticamente significativo. En el caso de los SMD esta diferencia puede ser debida a la diferencia en la mediana de seguimiento (hombres de 270 meses y 98 para mujeres), sin embargo, esto no ocurrió en el caso de los LNHB con mediana de seguimiento similar entre sexos (hombres 230 meses y mujeres 233) sin poder explicar esta desviación respecto a datos de otros estudios (Tabla 21).

No pudimos aportar datos de SG teniendo en cuenta grupos de edad y subáreas de diagnóstico, ya que, aunque hicimos este análisis, los grupos eran muy pequeños y los datos podrían no ser todo lo exactos que deberían.

La incorporación de nuevos tratamientos y la mejora en la estratificación del riesgo, pudo influir en el aumento de la SG a lo largo de estos 20 años(112,124,125) . La introducción de estrategias como el trasplante de médula para algunas patologías y la utilización de fármacos novedosos para otras como el MM (inhibidores de proteosomas) (92,97) , LMC (inhibidores de la tiroxin quinasa) etc, han colaborado en una mayor SG de los pacientes de nuestra área (71–73) .

Tabla 21. Comparativa SG Europa, España y HVP

	SG A CINCO AÑOS (%)																
	GIRONA					ESPAÑA					HVP			EUROPA			
	94-2008 (17)	96-2015 (18)	2002-2013 (11)	2002-2006 (19)	2007-2011 (19)	2002-2016 (19)	H	M	TOTAL	H	M	TOTAL	FRANCIA 89-2004 (20)	EUROPA 2000-2002 (21)	EUROPA 2006-2007 (22)	HMRN 2004-2012 (3)	EUROPA 97-2008 (23)
LLA	ND	46	53	54	57	55	58	60	67	80	67	67	35	ND	ND	40	40
LNHB	ND	53	54	59	64	65	61	65	65	38 (AGRESIVO)	60 (AGRESIVO)	61	60 (INDOLENTE)	75 (INDOLENTE)	54	59	ND
LLC	ND	65	62	61	66	67	62	66	66	77	72	72	78	69	ND	70	69
MM	ND	35	34	ND	ND	51	45	45	44	42	44	45	45	ND	ND	ND	39
LH	ND	73	80	82	82	85	81	84	81	80	82	81	81	84	79	81	79
LNHT	ND	56	58	65	65	69	62	64	66	51	66	66	ND	60	40	ND	ND
SG A CINCO AÑOS (%)																	
	GIRONA					ESPAÑA					HVP			EUROPA			
	94-2008 (17)	96-2015 (18)	2002-2013 (11)	2002-2006 (19)	2007-2011 (19)	2002-2016 (19)	H	M	TOTAL	H	M	TOTAL	FRANCIA 89-2004 (20)	EUROPA 2000-2002 (21)	EUROPA 2006-2007 (22)	HMRN 2004-2012 (3)	EUROPA 97-2008 (23)
	20	20	ND	22	24	25	22	24	24	19	23	19	18	15	17	13	14
LMA	61	ND	ND	ND	ND	73	68	70	70	86	73	53	45	53	77	54	
LMC	29	ND	ND	80	81	88	73	79	79	83	78	ND	60	74	70	ND	
SMEC	92	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	88	78	84	84	ND	ND	ND	ND
TE	40	ND	ND	ND	ND	ND	15	ND	ND	5	9	ND	34	ND	ND	ND	ND
MF	45	ND	ND	40	41	43	33	31	26	23	26	26	26	30,8	48	21	ND
SMD	55	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	34	35	ND	49	ND	ND	41	ND
CRDM	66	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	14	31	ND	19	ND	ND	23	ND
LMMC	30	ND	ND	ND	ND	ND	8	ND	ND	14	10	ND	19	ND	ND	13	ND
AREB	31	ND	ND	ND	ND	ND	15	ND	ND	20	16	ND	11	ND	ND	8	ND

LLA: Leucemia linfoblástica aguda; LNHB: Linfoma No Hodgkin B; LLC: Leucemia linfocítica crónica; MM: Mieloma Múltiple; LH: Linfoma de Hodgkin; LNHT: Linfoma No Hodgkin T; LMA: Leucemia Mielocítica aguda; LMC: Leucemia Mielocítica crónica; SMP: Síndromes Mieloproliferativos; TE: Trombocitemia esencial; PV: Policitemia vera; MF: Mielofibrosis; SMD: Síndrome Mielodisplásico; AR: Anemia refractaria; CRDM: Citopenia refractaria con displasia multilineal; LMMC: Leucemia mielomonocítica crónica; AREB: Anemia refractaria con exceso de blastos tipo I y II.

Tabla 22. Supervivencia global NL y NM HVP 2001-2020

Neoplasias Linfoides		SG	SG	SG
		12 Meses (%)	36 Meses(%)	60 Meses(%)
LLA		75%	70%	67%
LNHB GLOBAL		80%	69%	61%
	<i>LNHB INDOLENTE</i>	87%	77%	68%
	<i>LNHB AGRESIVO</i>	69%	57%	50%
LLC		90%	78%	72%
MM		82%	63%	44%
LH		87%	85%	82%
LNHT		78%	68%	66%
Neoplasias Mieloides		SG	SG	SG
		12 Meses (%)	36 Meses(%)	60 Meses (%)
LMA		30%	22%	19%
SMPc PH+ (LMC)		87%	76%	73%
	<i>TE</i>	97%	93%	85%
	<i>PV</i>	94%	89%	78%
SMPc PH-	<i>MF</i>	45%	18%	9%
	<i>OTROS</i>	78%	70%	35%
	<i>AR</i>	84%	50%	35%
SMD BAJO RIESGO	<i>CRDM</i>	71%	48%	31%
	<i>LMMC</i>	57%	26%	10%
SMD ALTO RIESGO	<i>AREB</i>	51%	24%	16%

LLA : Leucemia linfoblástica aguda; LNHB: Linfoma No Hodgkin B; LLC: Leucemia linfocítica crónica; MM: Mieloma Múltiple; LH: Linfoma de Hodgkin; LNHT: Linfoma No Hodgkin T; LMA: Leucemia Mielocítica aguda; SMPc PH+: Síndrome Mieloproliferativo Philadelphia positivo; SMPc PH-: Síndrome Mieloproliferativo Philadelphia negativo; LMC: Leucemia Mielocítica crónica; TE: Trombocitemia esencial; PV: Policitemia vera; MF: Mielofibrosis ; AR: Anemia refractaria; CRDM: Citopenia refractaria con displasia multilineal; LMMC: Leucemia mielomonocítica crónica; AREB: Anemia refractaria con exceso de blastos tipo I y II.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

La tasa de incidencia de las NH ha aumentado a lo largo del tiempo, con una mayor incidencia para los hombres que para las mujeres (ratio H/M 1,4) y siendo más incidentes las NL que las NM.

Nuestros datos coinciden con la literatura en cuanto a la incidencia según los subtipos histológicos, siendo más frecuentes los LNHB para las NL y los SMD en las NM. Al igual que en los datos reportados previamente, salvo LLA y LH, el resto de histologías fueron más incidentes en pacientes mayores, aún más ancianos en el caso de las NM.

En el período de estudio entre 2001-2020, la incidencia para ambos sexos de NL y NM, fue similar a la media nacional y por encima de la media europea.

Existe variabilidad geográfica en la incidencia de las NL y NM en el Área de Salud de Plasencia. En conjunto la mayor incidencia fue para la Vera y la menor en la zona Sur sin poder explicar esta distribución, existiendo también variaciones cuando separamos por tipo y subtipo histológico, de esta forma hubo mayor incidencia en la zona de Plasencia para las NL y en las Hurdes para las NM. Esta heterogeneidad también se observa a nivel nacional y europeo.

Aunque en las NH en general se observó una tendencia positiva en el tiempo para la SG, esta no fue significativa salvo en los MM. Las NL, tenían en general mejor pronóstico que las NM, siendo LH y TE los de mayor SG respectivamente al igual que los datos reportados en múltiples estudios. El pronóstico de los MM y las MF mostraban los peores datos. El pronóstico fue mejor en las mujeres en la mayoría de los subtipos histológicos, excepto en los LNHB agresivos.

Los valores de supervivencia obtenidos, estaban en línea con la media nacional y europea.

El mal pronóstico de algunas patologías (LMA, MF...), enfatiza la necesidad de reforzar las acciones, desde la prevención primaria hasta el diagnóstico temprano, el tratamiento óptimo y la atención de apoyo, esto sólo puede mejorarse desde la epidemiología, que nos ayuda a través de los datos que nos proporciona.

Con todo esto, creemos que, debemos seguir completando y actualizando el registro de las NH en nuestras Área de Salud, esencial para la mejora en la planificación socio/sanitaria y si es posible, unificar criterios y hacerlo extensible al resto de las Áreas de Salud de Extremadura, contribuyendo de esta forma en un uso más adecuado y responsable de los recursos sanitarios, a la vez de mejorar la eficacia en el diagnóstico de estas patologías.

Nuestros datos servirán para complementar los datos epidemiológicos existentes, y pueden utilizarse como herramienta para evaluar los servicios de salud y su proyección futura.

8. ANEXOS

Tabla 23. Neoplasias Mieloides - Clasificación OMS 2016 y correspondencia con códigos ICD-O-3

Myeloid neoplasms	CIE-10	ICD-O-3 según OMS 2016
1) Myeloproliferative neoplasms		
1.1. Chronic myeloid leukemia, BCR-ABL 1-positive	C92.1	9875
1.2. Chronic neutrophilic leukemia	D47.1	9963
1.3. Polycythaemia vera	D45	9950
1.4. Primary myelofibrosis	D47.1	9961
1.5. Essential thrombocythemia	D47.3	9962
1.6. Chronic eosinophilic leukemia, NOS	D47.5	9964
1.7. Myeloproliferative neoplasm unclassifiable	D47.1	9975
2) Mastocytosis		
2.1. Systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm	C96.29	9741
2.2. Aggressive systemic mastocytosis	C96.21	9741
2.3. Mast cell leukaemia	C94.3	9742
2.4. Mast cell sarcoma	C96.22	9740
3) Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and gene rearrangement		
3.1. Myeloid and lymphoid neoplasms with PDGFRA rearrangement		9965
3.2. Myeloid and lymphoid neoplasms with PDGFRB rearrangement		9966
3.3. Myeloid and lymphoid neoplasm with FGFR1 rearrangement		9967
3.4. Myeloid and lymphoid neoplasm with PCM1-JAK2		9968
4) Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms		
4.1. Chronic myelomonocytic leukemia	C93.1	9945
4.2. Atypical chronic myeloid leukemia, BCR-ABL 1-negative	C92.2	9876
4.3. Juvenile myelomonocytic leukemia	C93.3	9946
4.4. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis	D46.1	9982
4.5. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable	D47.1	9975
5) Myelodysplastic syndromes		
5.1. Myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia	D46.4 ; D46.0	9980
5.2. Myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and single lineage dysplasia	D46.1	9982
5.3. Myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and multilineage dysplasia	--	9993 ⁱ
5.4. Myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia	D46.7	9985
5.5. Myelodysplastic syndrome with excess blasts	D46.2	9983
5.6. Myelodysplastic syndrome with isolated del (5q)	D46.C	9986
5.7. Myelodysplastic syndrome, unclassifiable	D46.9	9989
5.8. Refractory cytopenia of childhood	D46.7	9985
6) Myeloid neoplasms with germline predisposition		
6.1. Acute myeloid leukaemia with germline CEBPA mutation		--
6.2. Myeloid neoplasms with germline DDX41 mutation		--
6.2. Myeloid neoplasms with germline RUNX1 mutation		--
6.2. Myeloid neoplasms with germline ANKRD26 mutation		--
6.2. Myeloid neoplasms with germline ETV6 mutation		--
6.2. Myeloid neoplasms with germline GATA2 mutation		--
7) Acute myeloid leukemia (AML) and related precursor neoplasms		
7.1. AML with recurrent genetic abnormalities		
7.1.1. AML with t(8;21)(q22;q22);RUNX1-RUNX1T1	C92.0	9896
7.1.2. AML with inv(16)(p13;q22) or t(16;16)(p13;q22);CBFB-MYH11	C92.5	9871
7.1.3. Acute promyelocytic leukemia with PML/RARA	C92.4	9866
7.1.4. AML with t(9;11)(p.21.3;q23.3);KMT2A-MLLT3	C92.6	9897
7.1.5. AML with t(6;9)(p23;q34);DEK-NUP214		9865

Myeloid neoplasms	CIE-10	ICD-O-3 según OMS 2016
7.1.6. AML with inv(3)(q21.3;q26.);GATA2, MECOM		9869
7.1.7 AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.1);RBM15-MKL1		9911
7.1.8 AML with BCR-ABL1		9912 ⁱⁱ
7.1.9 AML with mutated NPM1		9877 ³
7.1.10 AML with biallelic mutation in CEPBA		9878 ³
7.1.11 AML with mutated RUNX1		9879 ³
7.2. AML with myelodysplasia-related changes	C92.8	9895
7.3. Therapy-related myeloid neoplasms	C94.6	9920
7.4. Acute myeloid leukemia, NOS, NOC		
7.4.0. Acute myeloid leukemia, NOS	C92.0	9861
7.4.1. AML with minimal differentiation		9872
7.4.2. AML, without maturation		9873
7.4.3. AML with maturation		9874
7.4.4. Acute myelomonocytic leukemia	C92.5	9867
7.4.5. Acute monoblastic and monocytic leukemia	C93.0	9891
7.4.6. Pure erythroid leukemia	C94.0	9840
7.4.7. Acute megakaryoblastic leukemia	C94.2	9910
7.4.8. Acute basophilic leukemia	C94.8	9870
7.4.9. Acute panmyelosis with myelofibrosis	C94.4	9931
7.5. Myeloid sarcoma	C92.3	9930
7.6. Myeloid leukemia associated with Down syndrome	C92.7	9898
8) Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm		9727 ⁱⁱⁱ
9) Acute leukemia of ambiguous lineage		
9.1. Acute undifferentiated leukemia	C95.0	9801
9.2. Mixed-phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1	C95.0	9806
9.3. Mixed-phenotype acute leukemia with t(v;11q23.3);KMT2A- rearranged	C95.0	9807
9.4. Mixed-phenotype acute leukemia, B/myeloid, NOS	C95.0	9808
9.5. Mixed-phenotype acute leukemia, T/myeloid, NOS	C95.0	9809
9.6. Mixed-phenotype acute leukemia, NOS, rare types	C95.0	--
9.7. Acute leukemias of ambiguous lineage, NOS	C95.0	--
10) Unknown myeloid neoplasms		
10.1 Myeloid leukemia, NOS	C92.9	--
10.2 Leukemia, NOS	C95.9	--

Fuente: Red Española de Registro de Cáncer Hematológico (HEMATOREDECAN)

Tabla 24. Neoplasias Mieloides - Clasificación OMS 2016 y correspondencia con códigos ICD-O-3

Lymphoid neoplasms	ICD-10	ICD-O-3 según OMS 2016
1) Precursor lymphoid neoplasms		
1.1. B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS	C91.0	9811
1.2. B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1	C91.0	9812
1.3. B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(v;11q23.3); KMT2A-rearranged	C91.0	9813
1.4. B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX-1	C91.0	9814
1.5. B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hyperdiploidy	C91.0	9815
1.6. B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy (hipodiploid ALL)	C91.0	9816
1.7. B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.1); IGH/IL3	C91.0	9817
1.8. B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1	C91.0	9818
1.9. B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, BCR-ABL1-like	C91.0	9819
1.10. B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with iAMP21	C91.0	9811
1.11. T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma / Early T-cell precursor lymphoblastic leukaemia	C91.0	9837
1.12. NK-lymphoblastic leukaemia/lymphoma		--
2) Mature B-cell neoplasms		
2.1. Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)/ small lymphocytic lymphoma	C91.1	9823
2.2. B-cell prolymphocytic leukaemia	C91.3	9833
2.3. Splenic marginal zone lymphoma	C83.0 (T-C42.2)	9689
2.4. Hairy cell leukaemia	C91.5	9940
2.5. Splenic B-cell lymph/leuk, unclass. / Splenic diffuse red pulp small B-cell lymph / Hairy cell leukaemia variant	C85.9	9591
2.6. Lymphoplasmacytic lymphoma / Waldenström macroglobulinemia	C83.0 , C88.0	9671, 9761
2.8. Heavy chain disease - Mu / Gamma / Alpha heavy chain disease	C88.2	9762
2.9. Plasma cell neoplasms	C90.1	
2.9.1. Plasma cell myeloma MM	C90.0	9732
2.9.2. Solitary plasmocytoma of bone	C90.3	9731
2.9.3. Extracranial plasmocytoma (extramedullary)	C90.2	9734
2.10. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)	C83.0 (si TC42 o C77)	9699
2.11. Nodal marginal zone lymphoma / Paediatric nodal marginal zone lymphoma	o C88.4 no lin-fmf.	9699
2.12. Follicular lymphoma	C82.9	9690
2.12.1. Duodenal-type follicular lymphoma / Follicular grade 1	C82.0	9695
2.12.2. Follicular grade 2	C82.1	9691
2.12.2. Testicular follicular lymphoma	C82.9	9690
2.13. Paediatric-type follicular lymphoma	C82.9	9690
2.14. Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement / Follicular grade 3A and 3B	C82.2, .3, .4	9698
2.15. Primary cutaneous follicle center lymphoma	C82.6	9597
2.16. Mantle cell lymphoma	C83.1	9673
2.17. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS / Germinal centre B-cell subtype / Activated B-cell subtype	C83.3	9680
2.18. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	C83.3	9688
2.19. Primary DLBCL of the CNS	C83.3	9680
2.20. Primary cutaneous DLBCL, leg type	C83.3	9680
2.21. EBV-positive DLBCL, NOS	C83.3	9680
2.22. DLBCL associated with chronic inflammation / Fibrin-associated diffuse large B-cell lymphoma	C83.3	9680
2.23. Lymphomatoid granulomatosis, grade 3		9766
2.24. Primary mediastinal /thymic large B-cell lymphoma	C85.2	9679
2.25. Intravascular large B-cell lymphoma	C83.8	9712
2.26. ALK-positive large B-cell lymphoma		9737
2.27. Plasmablastic lymphoma	C83.3	9735
2.28. Primary effusion lymphoma	C83.8	9678
2.29. Multicentric Castleman disease HHV-8-positive DLBCL, NOS		9738
2.30. Burkitt lymphoma / Burkitt-like lymphoma with 11q aberration	C83.7 (C91.A??)	9687

Lymphoid neoplasms	ICD-10	ICD-O-3 según OMS 2016
2.31. High-grade B-cell lymphoma / High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements / High-grade B-cell lymphoma, NOS	C83.3	9680
2.32. B-cell lymphoma, unclass. with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma (" <i>Composite Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma</i> ")		9596
3) Mature T- and NK-cell neoplasms	C84.9	
3.1. T-cell prolymphocytic leukaemia	C91.6	9834
3.2. T-cell large granular lymphocytic leukaemia	C91.Z	9831
3.3. Chronic lymphoproliferative disorder or NK cells		9831
3.4. Aggressive NK-cell leukaemia	C94.8	9948
3.5. Systemic EBV+ T-cell lymph. of childhood/Chronic active EBV infection T- and NK-cell type, systemic form	D47.9	9724
3.6. Adult T-cell leukaemia/lymphoma	C91.5	9827
3.7. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	C86.0	9719
3.8. Enteropathy-associated T-cell lymphoma	C86.2	9717
3.9. Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma		9717
3.10. Intestinal T-cell lymphoma		9717
3.11. Hepatosplenic T-cell lymphoma	C86.1	9716
3.12. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	C86.3	9708
3.13. Mycosis fungoides	C84.0	9700
3.14. Sézary syndrome	C84.1	9701
3.15. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	C86.6	9718
3.16. Primary cutaneous gamma delta T-cell lymphoma	C84.4	9726
3.17. Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidemotropic cytotoxic T-cell lymphoma	C84.5	9709
3.18. Primary cutaneous acral CD8-positive T-cell lymphoma		9709
3.19. Peripheral T-cell lymphoma, NOS	C84.4	9702
3.20. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	C86.5	9705
3.21. Follicular T-cell lymphoma	C84.4	9702
3.22. Nodal peripheral T-cell lymphoma with T follicular helper phenotype	C84.4	9702
3.23. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	C84.6	9714
3.24. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	C84.7	9715
3.25. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma	C84.7	9715
4) Hodgkin lymphomas		
4.1 Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma	C81.0	9659
4.2 Classic Hodgkin lymphoma	C81.7	9650
4.2.1 Nodular sclerosis classic Hodgkin lymphoma	C81.1	9663
4.2.2 Lymphocyte rich-classic Hodgkin lymphoma	C81.4	9651
4.2.3 Mixed cellularity classic Hodgkin lymphoma	C81.2	9652
4.2.4 Lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma	C81.3	9653
5) Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders (PTLD)		
5.1 Classic Hodgkin lymphoma PTL		9971
6) Lymphoid neoplasms, NOS		

Fuente: Red Española de Registro de Cáncer Hematológico (HEMATOREDECAN)

LISTADO DE ABREVIATURAS

9. LISTADO DE ABREVIATURAS

ARIADNA:	Servidor interactivo de información epidemiológica
ASR-E:	Tasa ajustada por edad a la población europea
ASR-W:	Tasa ajustada por edad a la población mundial
CAR-T CELL:	Receptor de antígeno quimérico de células T
CI5:	Cancer Incidence in Five Continents
CIBER:	Centro de Investigación Biomédica en Red
CMF:	Citometría de flujo
ECIS:	European Cancer Information System
EUCAN:	International Agency for Research on Cancer's European Union
EUROCARE:	Registro Europeo de Cáncer sobre supervivencia y atención de pacientes con cáncer (Survival of Cancer Patients in Europe)
FISH:	Hibridación in situ por fluorescencia
FLIPI:	Índice pronóstico internacional para el Linfoma folicular
FLIPI2:	Revisión del índice pronóstico internacional para el Linfoma folicular
GLOBOCAN:	Global Cancer Observatory
HAEMACARE:	Registro Europeo de Cáncer sobre neoplasias malignas hematológicas
HMRN:	Haematological Malignancy Research Network
IARC:	International Agency for Research on Cancer
ICD-O3:	International Classification of Diseases for Oncology. Third edition
INE:	Instituto Nacional de Estadística
IPI:	Índice pronóstico internacional
IPSS-R:	Índice pronóstico síndrome mielodisplásico
LF:	Linfoma folicular
LH:	Linfoma de Hodgkin
LNH:	Linfoma de No Hodgkin
LLA:	Leucemia linfocítica aguda
LLC:	Leucemia mieloide crónica
LMA:	Leucemia mieloide aguda
LMC:	Leucemia mieloide crónica
MM:	Mieloma múltiple
NCI:	National Cancer Institute
NH:	Neoplasias hematológicas
OMS:	Organización mundial de la salud.
PET:	Tomografía por emisión de positrones
R-IPI:	Revisión del Índice pronóstico internacional
R-ISS:	Índice pronóstico para el Mieloma múltiple
R2-ISS:	Revisión del índice pronóstico para el Mieloma múltiple
RCBP:	Registro de Cáncer de base poblacional

RCH:	Registro de Cáncer Hospitalario
REDECAN:	Red Española de registros de cáncer
RMN:	Resonancia magnética nuclear
SEER:	Surveillance, Epidemiology and End Results
SG:	Supervivencia global
SICaP:	Sistema de Información de Cáncer de base poblacional
SIEC:	Sistema de Información Epidemiológica del Cáncer en España
SLP:	Supervivencia libre de progresión
SMD:	Síndrome mielodisplásico
SMPc:	Síndrome mieloproliferativo crónico
SO:	Supervivencia observada
TAC:	Tomografía axial computarizada
TB:	Tasa bruta
WHO:	World health organization

ÍNDICE DE TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

10. INDICE DE TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

10.1. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. N° total de cánceres en España 2020.....	20
Tabla 2. Datos globales NL y NM RCH del HVP por sexo, ASR-E y décadas	53
Tabla 3. <i>Incidencia global, tasas brutas (TB) y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas en 2001-2020</i>	53
Tabla 4. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas en 2001-2010 Y 2011-2020.....	54
Tabla 5. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de NL en 2001-2020	59
Tabla 6. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) de NL por subáreas y décadas de tiempo (2001-2010 y 2011-2020)	59
Tabla 7. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de LLA en 2001-2020	63
Tabla 8. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de LNHB en 2001-2020	68
Tabla 9. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de LLC en 2001-2020	74
Tabla 10. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de MM en 2001-2020	78
Tabla 11. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de LH en 2001-2020	82
Tabla 12. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de LNHT en 2001-2020.....	86
Tabla 13. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de NM en 2001-2020.	91
Tabla 14. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de NM en (2001-2010 y 2011-2020)	92
Tabla 15. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de LMA en 2001-2020	95

Tabla 16. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de SMPc Ph+ (LMC) en 2001-2020	100
Tabla 17. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de SMPc Ph- en 2001-2020	105
Tabla 18. Incidencia global, tasas brutas y tasas ajustadas (ASR-E) por subáreas de SMD en 2001-2020	110
Tabla 19. Comparativa ASR-E Europa, España, Extremadura y HVP NL.....	121
Tabla 20. Comparativa ASR-E Europa, España, Extremadura y HVP NM.....	122
Tabla 21. Comparativa SG Europa, España y HVP	127
Tabla 22. Supervivencia global NL y NM HVP 2001-2020	128
Tabla 23. Neoplasias Mieloides - Clasificación OMS 2016 y correspondencia con códigos ICD-O-3	133
Tabla 24. Neoplasias Mieloides - Clasificación OMS 2016 y correspondencia con códigos ICD-O-3	135

10.2. ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución del número de casos por histología 2001-2020	48
Gráfico 2. Distribución del número de casos por histología y por décadas de estudio 2001-2010/2011-2020	49
Gráfico 3. Incidencia global NH (nº casos) por sexo y grupos decenales de edad 2001-2020.....	50
Gráfico 4. Incidencia global NH (nº casos) por sexo y grandes grupos de edad.....	50
Gráfico 5. ASR-E global NH por sexo y décadas de edad.....	51
Gráfico 6. ASR-E global NH por sexo y grandes grupos de edad	51
Gráfico 7. ASR-E global NH por sexo y por décadas de estudio.....	52
Gráfico 8. Nº casos NL por sexo y décadas de edad (2001-2020)	56
Gráfico 9. Nº casos NL por sexo y grupos de edad (2001-2020).....	56
Gráfico 10. ASR-E NL por sexo y grupos de edad (2001-2020)	57
Gráfico 11. ASR-E NL por sexo y grandes grupos de edad (2001-2020)	58
Gráfico 12. ASR-E de NL por sexo y décadas de tiempo	58

Gráfico 13.N y ASR-E LLA por sexo y grupos de edad 2001-2020	61
Gráfico 14.ASR-E LLA por sexo y décadas de tiempo	62
Gráfico 15.N y ASR-E LLA por quinquenios de tiempo	62
Gráfico 16.Supervivencia por meses LLA 2001-2020	64
Gráfico 17. N y ASR-E LNHB por sexo y grupos de edad 2001-2020	66
Gráfico 18.ASR-E LNHB por sexo y décadas de tiempo	67
Gráfico 19.N y ASR-E LNHB por quinquenios de tiempo	67
Gráfico 20.Supervivencia global LNHB 2001-2020	69
Gráfico 21.Supervivencia global LNHB agresivo e indolente 2001-2020	70
Gráfico 22. Supervivencia global LNHB indolente por sexo 2001-2020	71
Gráfico 23.Supervivencia global LNHB agresivo por sexo 2001-2020	71
Gráfico 24. N y ASR-E LLC por sexo y grupos de edad 2001-2020	72
Gráfico 25.ASR-E LLC por sexo y décadas de tiempo	73
Gráfico 26.Nº de casos y ASR-E totales de LLC por quinquenios	73
Gráfico 27.Supervivencia global LLC 2001-2020	74
Gráfico 28.Supervivencia global por décadas LLC 2001-2010/2011-2020	75
Gráfico 29.N y ASR-E MM por sexo y grupos de edad 2001-2020	76
Gráfico 30.ASR-E MM por sexo y década de tiempo	77
Gráfico 31.Nº de casos y ASR-E totales de MM por quinquenios	77
Gráfico 32.Supervivencia global MM 2001-2020	78
Gráfico 33.Supervivencia global MM 2001-2010 Y 2011-2020	79
Gráfico 34. N y ASR-E LH por sexo y grupos de edad 2001-2020	80
Gráfico 35.ASR-E LH por sexo y década de tiempo	81
Gráfico 36.Nº de casos y ASR-E totales de LH por quinquenios	82
Gráfico 37.Supervivencia global LH por meses. 2001-2020	83
Gráfico 38. N y ASR-E LNHT por sexo y grupos de edad 2001-2020	84
Gráfico 39.ASR-E LNHT por sexo y décadas de tiempo	85
Gráfico 40.Nº de casos y ASR-E totales de LNHT por quinquenios	86
Gráfico 41.Supervivencia global LNHT 2001-2020	87
Gráfico 42. Nº casos NM por sexo y décadas de edad (2001-2020)	89
Gráfico 43. Nº casos NM por sexo y grupos de edad (2001-2020)	89
Gráfico 44.ASR-E total NM por grupos de edad decenal 2001-2020	90
Gráfico 45.ASR-E total NM por grupos de edad decenal 2001-2020	90

Gráfico 46. ASR-E de NM por sexo y décadas de tiempo.....	91
Gráfico 47. N y ASR-E LMA por sexo y grupos de edad 2001-2020	93
Gráfico 48. ASR-E LMA por sexo y décadas de tiempo.....	94
Gráfico 49. Nº de casos y ASR-E totales de LMA por quinquenios.....	94
Gráfico 50. Supervivencia global LMA 2001-2020	95
Gráfico 51. Nº casos SMPc por sexo 2001-2020.....	97
Gráfico 52. N y ASR-E SMPc Ph+ (LMC) por sexo y grupos de edad 2001-2020	98
Gráfico 53. ASR-E SMPc Ph+ (LMC) por sexo y décadas de tiempo (2001-2010 y 2011-2020)	99
Gráfico 54. Nº de casos y ASR-E totales de SMPc Ph+ (LMC) por quinquenios.....	100
Gráfico 55. Supervivencia global por meses SMPc Ph+ (LMC) 2001-2020.....	101
Gráfico 56. <i>Supervivencia global por meses y por sexo SMPc Ph+ (LMC) 2001-2020</i> .	102
Gráfico 57. N y ASR-E SMPc Ph- por sexo y grupos de edad (2001-2020)	103
Gráfico 58. ASR-E SMPc Ph- por sexo y décadas de tiempo.....	104
Gráfico 59. Nº de casos y ASR-E totales de SMPc Ph- por quinquenios.....	105
Gráfico 60. Supervivencia global SMPc Ph- 2001-2020.....	106
Gráfico 61. N y ASR-E SMD por sexo y grupos de edad 2001-2020	108
Gráfico 62. ASR-E SMD por sexo y décadas de tiempo (2001-2010 y 2011-2020)	109
Gráfico 63. Nº de casos y ASR-E totales de SMD por quinquenios	110
Gráfico 64. Supervivencia global SMD bajo riesgo 2001-2020	111
Gráfico 65. <i>Supervivencia global SMD alto riesgo 2001-2020</i> .	112

10.3. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Registros poblacionales de cáncer de España que han aportado datos para el cálculo de las estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2020	17
Figura 2. Diagrama resumido de la hematopoyesis normal.....	23
Figura 3. Población norte de Extremadura incluida en el estudio.....	35
Figura 4. Pirámide poblacional del Área de Salud de Plasencia 2001-2020	37
Figura 5. Subáreas de estudio	42
Figura 6. Distribución por subgrupo histológico de NL 2001-2020.....	55
Figura 7. Distribución NM por subgrupo histológico 2001-2020	88
Figura 8. Distribución SMPc total por subgrupo histológico 2001-2020	96
Figura 9. Distribución SMD total por subgrupo histológico 2001-2020	107

BIBLIOGRAFÍA

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica, "las cifras del cáncer en España 2021.
2. Organization WH. Global cancer observatory [Internet]. Vol. 593, Malaysia Cancer Statistics. 2019 [cited 2023 Dec 27]. p. 1–2. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
3. Home | Redecan [Internet]. 2021 [cited 2023 Dec 27]. Available from: <https://www.redecan.org/es>
4. Hernández-Pimentel F, Ops R, Oms /, Rica C. A propósito del cáncer. Rev Costarric Salud Pública [Internet]. 2010 [cited 2023 Dec 27];19(2):67–9. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292010000200001&lng=en&nrm=iso&tlng=es
5. Finlay. Revista de enfermedades no transmisibles. 2019 [cited 2023 Dec 27]. p. 1–6 Cáncer: Entre las primeras causas de muerte en el mundo. Available from: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/announcement/view/60>
6. GLOBOCAN [Internet]. [cited 2022 Sep 27]. p. <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=popu>. Available from: <https://www.infocancer.org.mx/?c=investigacion&a=globocan>
7. De Sanidad M, Consumo Y. La situación del cáncer en España.
8. Marzo-Castillejo M, Vela-Vallespín C, Bellas-Beceiro B, Bartolomé-Moreno C, Ginés-Díaz Y, Melús-Palazón E. PAPPS Cancer Expert Group. Cancer Prevention Recommendations. 2020 PAPPS update. Aten Primaria [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 27];52(S2):44–69. Available from: www.elsevier.es/ap
9. Bray F, Znaor A, Cueva P, Korir A, Swaminathan R, Ullrich A, et al. Planificación y desarrollo de registros de cáncer de base poblacional en los países de ingresos bajos y medios. IARC Publications. 2015. 1–59 p.
10. Epidemiología C nacional de. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesCronicas/Documents/informes/cancer2015.pdf>.
11. Ortega Ortega M. Análisis de costes sanitarios y no sanitarios asociados al tratamiento oncológico en pacientes con neoplasia hematológica desde una perspectiva económica. 2015. 1–286 p.
12. Swerdlow, S., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., and Vardiman JW (2008). WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues 4th Ed. (2008).
13. Morton LM, Turner JJ, Cerhan JR, Linet MS, Treseler PA, Clarke CA, et al. Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). Blood. 2007;110(2):695–708.
14. Rodríguez-García, J. A., Vázquez, L., Ramos, F., Cuevas, B., Martín, A., Smucler, A. and Díez, E. (2015). Estudio de incidencia de las neoplasias hematopoyéticas en Castilla y León. Medicina Clínica, 144(11), 491-500.
15. Navarro C, Martos C, Ardanaz E, Galceran J, Izarzugaza I, Peris-Bonet R, et al. Population-based cancer registries in Spain and their role in cancer control. Ann Oncol. 2010;21(SUPPL.3).
16. Matilla A, Folgueras MV, Muniesa JA, Martínez MA, Álvarez M. Estado actual y nuevas

dimensiones de los registros hospitalarios de tumores. In: Blanco de la Anatomía Patológica en España [Internet]. 2011. p. 71–97. Available from: https://www.seap.es/c/document_library/get_file?uuid=18d9ead3-696f-4957-b8be-05166ec40061&groupId=10157

17. Silva I dos S. Epidemiología del cáncer: principios y métodos. *Rev Esp Salud Publica*. 2000;74(2):00–00.
18. Bray F, Znaor A, Cueva P. Planificación y desarrollo de un registro de cáncer de base poblacional. *Planif y Desarro Regist cáncer base poblacional en los países ingresos bajos y medios*. 2015;43:9–15.
19. Red española de registros de cancer. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. *Redecan*. 2023. p. 1–22.
20. Díaz-Rubio E. Cancer in Spain: situation in 2019. *An RANM* [Internet]. 2019;136(01):25–33. Available from: https://analesranm.es/revista/2019/136_01/13601rev06
21. Parkin DM. The evolution of the population-based cancer registry. Vol. 6, *Nature Reviews Cancer*. 2006. p. 603–12.
22. Visser, O., Trama, A., Maynadié, M., Stiller, C., Marcos-Gragera, R., De Angelis, R. and Schouten HC (2012). I (2012). (2012). I. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *European journal of cancer*, 48(17), 3257-66.
23. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 2008;112(1):45–52.
24. Turbeville, S., Francis, K. M., Behm, I., Chiu, G. R., Sanchez, H., Morrison, B. A., and Rowe, J. M. (2014). Prevalence and Incidence of Acute Myeloid Leukemia May be Higher Than Currently Accepted Estimates Among the > 65 Year-Old Population in the Unite.
25. Resolución de 19 de mayo de 2021, del Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P., por la que se publica el Convenio con la Asociación Española contra el Cáncer, para la promoción e impulso de la investigación en el área temática de epidemiol.
26. SICAP. SICaP. Incidencia de cáncer en Extremadura. Año 2017. Página 1 de 99.
27. REDECAN. <https://redecn.org/es/historia>.
28. Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. Vol. 42, *Salud Publica de Mexico*. 2000. p. 337–48.
29. Por A. S Istema N Ormativo C Orporativo. 2017;1–17.
30. REDECAN. Glosario | Redecan [Internet]. [cited 2022 Sep 28]. Available from: <https://redecn.org/es/glosario>
31. Cantarero GG. <https://www.madrid.org/bvirtual/BVCM050289.pdf>.
32. Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, Galceran J, Martínez R, Marcos-Gragera R, et al. Cancer survival in Spain: Estimate for nine major cancers. *Ann Oncol*. 2010;21(SUPPL.3):iii21–9.
33. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes [Internet]. Vol. 114, *Blood*. *Blood*; 2009 [cited 2023 Dec 2]. p. 937–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19357394/>
34. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of

the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [Internet]. Vol. 127, Blood. 2016. p. 2375–90. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/127/20/2375/1393632/2375.pdf>

35. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [Internet]. Vol. 127, Blood. American Society of Hematology; 2016 [cited 2022 Sep 28]. p. 2391–405. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/127/20/2391/35255/The-2016-revision-to-the-World-Health-Organization>
36. Tinoco Racero I, Caro Gómez N, Rodríguez Leal C, López Tinoco E. Infecciones por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. Med [Internet]. 2014;11(50):2954–64. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412\(14\)70722-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70722-X)
37. Marsà A, Ascanio M, Diaz-García J, Darbà J, Mars A, Diaz-García J, et al. Epidemiology, management, and economic impact of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in Spain at the hospital level: a claims database analysis. J Med Econ [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 19];23(12):1477–84. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ijme20>
38. Chaparro M, Gisbert JP. Biológicos y cáncer: ¿una relación peligrosa? Enferm Inflamatoria Intest al Día [Internet]. 2017 [cited 2023 Dec 1];16(2):51–61. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedad-inflamatoria-intestinal-al-dia-220-pdf-S1696780116300938>
39. Instituto Nacional del Cáncer. Factores de riesgo: Inmunosupresión - NCI [Internet]. [cited 2023 Nov 28]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/inmunosupresion>
40. Unidad S, Universitario H, Servet M. Efectos tardíos del tratamiento del niño con cáncer. 2006;4(1):71–7.
41. de Salud Carlos III Escuela Nacional de Medicina del Trabajo I. Trastornos hematopoyéticos en trabajadores expuestos a radiaciones ionizantes.
42. Díaz-Regañón I. Neoplasias hematológicas. Libr neoplasias hematológicas para el diagnóstico leucemias agudas. 2018;65:667–77.
43. Calvillo Batllés P, Carreres Polo J, Sanz Caballer J, Salavert Lletí M, Compte Borrero L. Neoplasias hematológicas: interpretación de los hallazgos pulmonares en la tomografía computarizada torácica. Radiología [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 19];57(6):455–70. Available from: www.elsevier.es/rx
44. Pruebas para diagnosticar neoplasias hematológicas [Internet]. [cited 2022 Sep 28]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-hodgkin/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
45. Inogés S, Calvillo MR, López Díaz De Cerio A, Zabalegui N, Melero I, Sán-Chez Ibarrola A, et al. REVISIONES Inmunoterapia activa en el tratamiento de neoplasias hematológicas Active immunotherapy in the treatment of haematological neoplasias. An Sist Sanit Navar. 2004;27(1):45–62.
46. Lma L. Informe de Posición de la SEHH Venetoclax (Venclyxto®) en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en adultos. :1–13.
47. González J. Síndromes mielodisplásicos/síndromes mieloproliferativos (SMD/SMP). 2017;77–87.
48. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos S española de hematología y hematoterapia.

- Guías españolas para el diagnóstico y tratamiento de los SMD y la LMMC. 2013;15–20.
49. Belli CB, Larripa IB. CLASIFICACIONES Y SISTEMAS PRONOSTICOS EN SINDROMES MIELODISPLASICOS. Soc Iberoam Inf Científica [Internet]. 2007 [cited 2023 Dec 2]; Available from: <https://www.siicsalud.com/des/expertoimpreso.php/71509>
 50. Stansfeld AG, Diebold J, Kapanci Y, Kelényi G, Lennert K, Mioduszevska O, et al. UPDATED KIEL CLASSIFICATION FOR LYMPHOMAS. Vol. 331, The Lancet. 1988. p. 292–3.
 51. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Informe avances en el Cáncer Hematológico. 2020;
 52. Sociedad Americana Contra El Cáncer. Tasas y factores de supervivencia que afectan el pronóstico para el linfoma no Hodgkin. Abril 4, 2019 [Internet]. 2019 [cited 2023 Dec 2];1–5. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/linfoma-no-hodgkin/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/factores-pronosticos.html>
 53. AEAL. ¿Cómo se determina el pronóstico en el paciente con LBDCG? | AEAL [Internet]. [cited 2023 Dec 2]. Available from: <http://www.aeal.es/linfoma-b-difuso-de-celulas-grandes-espana/4-como-se-determina-el-pronostico-en-el-paciente-con-lbdcg/>
 54. Verdie J, Martinez E, Rojas F. Factores pronósticos en linfomas T : experiencia en una institución. Rev Hematol [Internet]. 2020;24 N° 2:29–43. Available from: <http://www.revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/294>
 55. Grupo español de Síndromes displásicos. <https://www.gesmd.es/sindromes-mielodisplasicos/smd-gravedad/>.
 56. D’Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project [published online ahead of print, 2022 May 23]. J Clin Oncol. 2022;JCO2102614.
 57. D’agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. J Clin Oncol. 2022 May 1;364.
 58. Relaño Reyes E. Estudio de mutaciones en el gen p53 como factor pronóstico y de resistencia al tratamiento con antraciclinas en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con terapia neoadyuvante. 2004 [cited 2023 Dec 18]; Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=206609&info=resumen&idioma=SPA>
 59. Te C, Molecular E, Linfoc L, Espa S, Marqu HU, Serrano A, et al. La interpretación de las alteraciones genéticas aclara el pronóstico de la leucemia linfocítica crónica. 2022;(Llc):1–4.
 60. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins y Cotran patología estructural y funcional. 2005;
 61. David M. Vail and Karen M. Young. Tumors of the Hematopoietic System. Atlas of Tumor Pathology. Ann Intern Med. 1967 Sep 1;67(3_Part_1):686.
 62. Rappaport H, Winter WJ, Hicks EB. Follicular lymphoma. A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma based on a survey of 253 cases. Cancer. 1956;9(4):792–821.
 63. Baker JR, Aumonier FJ, Bradbury S, Galbraith W. Seventh Report of the Nomenclature Committee. J Microsc [Internet]. 1970 [cited 2022 Sep 28];91(3):223–223. Available from: http://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/26/6_Part_1/1311/2381730/cr0266p11311.pdf
 64. Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. Cancer. 1974 Oct;34(8 S):1488–503.

65. National cancer institute sponsored study of classifications of non-hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer*. 1982 May 15;49(10):2112–35.
66. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. Vol. 10, *Annals of Oncology*. 1999. p. 1419–32.
67. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications [Internet]. Vol. 117, *Blood*. Blood; 2011 [cited 2023 Dec 2]. p. 5019–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21300984/>
68. Mielofibrosis crónica idiopática: causas y tratamiento [Internet]. [cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://www.redaccionmedica.com/recursos-salud/diccionario-enfermedades/mielofibrosis-cronica-idiopatica>
69. Inogés S, Rodríguez Calvillo M, López Díaz De Cerio A, Zabalegui N, Melero I, Sánchez Ibarrola A, et al. Inmunoterapia activa en el tratamiento de neoplasias hematológicas [Internet]. Vol. 27, *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud; 2004 [cited 2023 Dec 2]. p. 45–62. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
70. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Informe de Posición de la SEHH. 2022;(Mm):1–14.
71. Pérez-rojo B. Leucemia mieloide aguda: células T-CAR como tratamiento.
72. Revisi CDE, America L. mielodisplásicos . Pasado , presente y futuro ... Hypomethylating Treatment In Myeloidysplastic Syndromes . Past , present and future .” Part one and two. 2019;(part 3):38–48.
73. Vachhani P, Mendler JH, Evans A, Deeb G, Starostik P, Wallace PK, et al. Spontaneous Remission in an Older Patient with Relapsed FLT3 ITD Mutant AML. *Case Rep Hematol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 27];2016:1–7. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2019/gilteritinib-mejora-supervivencia-lma-flt3>
74. Imatinib. *Offarm* [Internet]. 2003;22(1):138–40. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-imatinib-13042376>
75. American Cancer Society. ¿Quién administra el tratamiento de la leucemia mieloide crónica?
76. Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). *EH geltamo* 2019. 2019.
77. Oliver C, Galeano S, Pierri S, Caneiro A, Bello L, Riva E, et al. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes con Linfoma no Hodgkin agresivo: Experiencia de un centro. *Arch med interna* [Internet]. 2015 [cited 2023 Dec 3];37(1):1–6. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2015000100001
78. Vázquez Meraz JE. Trasplante de médula ósea. *Bol méd Hosp Infant Méx*. 1999;571–81.
79. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(8):1217–39.

80. American Cancer Society. Cómo se usa la inmunoterapia para tratar el cáncer. Am Cancer Soc [Internet]. 2019;1–23. Available from: <https://books.google.com.ec/books?id=sQjOsmOJ91UC&printsec=frontcover&dq=Resonancia+magnética&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjO56iWoeHpAhWCiOAKHf4PDIIQ6AEILzAB#v=onepage&q=Resonancia+magnética&f=false%0Ahttps://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos->
81. Catalá E, Iacoboni G, Barba P. Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in patients with aggressive B-cell lymphomas. Current outlook after a decade of treatment [Internet]. Vol. 158, Medicina Clinica. Med Clin (Barc); 2022 [cited 2023 Dec 21]. p. 327–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34872767/>
82. Del Toro-Mijares R, Oluwole O, Jayani R V., Kassim AA, Savani BN, Dholaria B. Relapsed or refractory large B-cell lymphoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy: Current challenges and therapeutic options [Internet]. Vol. 201, British Journal of Haematology. Br J Haematol; 2023 [cited 2023 Dec 21]. p. 15–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36709623/>
83. Bachanova V, Perales MA, Abramson JS. Modern management of relapsed and refractory aggressive B-cell lymphoma: A perspective on the current treatment landscape and patient selection for CAR T-cell therapy. Blood Rev [Internet]. 2020;40(2020):100640. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100640>
84. R Andrew Harkins 1, Sharvil P Patel 2 CRF. Cost burden of diffuse large B-cell lymphoma.
85. Pasqui DM, Latorraca C d. OC, Pacheco RL, Riera R. CAR-T cell therapy for patients with hematological malignancies. A systematic review [Internet]. Vol. 109, European Journal of Haematology. Eur J Haematol; 2022 [cited 2023 Dec 21]. p. 601–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36018500/>
86. Chalopin T, Vallet N, Arbion F, Barin C, Rault E, Villate A, et al. Characteristics, combinations, treatments, and survival of second primary hematological neoplasm: a retrospective single-center cohort of 49 patients (Hemo2 study). Ann Hematol. 2019;98(10):2367–77.
87. Osca-Gelis G, Puig-Vives M, Saez M, Gallardo D, Lloveras N, Marcos-Gragera R. Population-based incidence of myeloid malignancies: Fifteen years of epidemiological data in the province of Girona, Spain [Internet]. Vol. 98, Haematologica. 2013 [cited 2022 Oct 1]. p. e95–7. Available from: <https://haematologica.org/article/view/6767>
88. Dirección Xeral de Saúde Pública. Epidat 4: Ayuda de Análisis descriptivo. Sergas [Internet]. 2014;14–5. Available from: https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/1891/Ayuda_Epidat_4_Analisis_descriptivo_Octubre2014.pdf
89. Boletín de epidemiología. https://www3.paho.org/Spanish/SHA/be_v23n3-estandariz.htm.
90. De Sanidad M. <https://www.sanidad.gob.es/> [Internet]. [cited 2022 Sep 27]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/gl/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/Prevalencia_neoplasias_malignas_BDCAP_Series_3.pdf
91. SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). La cifras del cáncer en España. 2017;28. Available from: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf%0Ahttps://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017#content
92. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. CA Cancer J Clin. 2016;66(6):443–59.

93. Sant M, Allemani C, Tereanu C. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: Results of the HAEMACARE project (Blood (2010) 116, 19 (3724-3734)). Blood. 2011;117(12):3477.
94. Red Española de Registros de Cáncer. Incidence and trends of haematological malignancies in. 2021;(May):126.
95. Maynadié M, Girodon F, Manivet-Janoray I, Mounier M, Mugneret F, Bailly F, et al. Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: Data from the specialized registry of hematologic malignancies of côte d'or (Burgundy, France). Haematologica. 2011;96(1):55–61.
96. Roman E, Smith A, Appleton S, Crouch S, Kelly R, Kinsey S, et al. Myeloid malignancies in the real-world: Occurrence, progression and survival in the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network 2004-15. Cancer Epidemiol [Internet]. 2016;42:186–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2016.03.011>
97. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: Sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2015;112(9):1575–84.
98. Henau K, Tambuyzer T, Van Gool B, Van Eycken L, Poirel HA. Epidemiological Trends of Haematological Malignancies in Belgium 2004–2018: Older Patients Show the Greatest Improvement in Survival. Cancers (Basel). 2023;15(17).
99. Milena Sant, 1 Claudia Allemani, 1 Carmen Tereanu, 1 Roberta De Angelis, 2 Riccardo Capocaccia, 2 Otto Visser 3, Rafael Marcos-Gragera, 4 Marc Maynadié, 5 Arianna Simonetti, 2 Jean-Michel Lutz 6, Franco Berrino 7 and the HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project.
100. Lamb M, Painter D, Howell D, Barrans S, Cargo C, de Tute R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: A report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer [Internet]. 2011 Nov 24 [cited 2023 Nov 22];105(11):1684–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2023.102513>
101. Lamb M, Painter D, Howell D, Barrans S, Cargo C, de Tute R, et al. Lymphoid blood cancers, incidence and survival 2005-2023: A report from the UK's Haematological Malignancy Research Network. Cancer Epidemiol [Internet]. 2024;88(December 2023):102513. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2023.102513>
102. Lin L, Li Z, Yan L, Liu Y, Yang H, Li H. Global, regional, and national cancer incidence and death for 29 cancer groups in 2019 and trends analysis of the global cancer burden, 1990–2019. J Hematol Oncol [Internet]. 2021;14(1):1–24. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01213-z>
103. Vovelle J, Row C, Larosa F, Guy J, Mihai AM, Maynadié M, et al. Prescription of Blood Lymphocyte Immunophenotyping in the Diagnosis of Lymphoid Neoplasms in Older Adults. J Clin Med. 2022;11(6).
104. Marcos-Gragera R, Vilardell L, Izquierdo Á, Masuet C, Gardella S, Bernado L, et al. Incidencia poblacional de las neoplasias linfoides según el subtipo histológico (Clasificación de la OMS) en Girona, 1994-2001. Med Clin (Barc) [Internet]. 2006;126(1):5–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13083323>
105. Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, Marcos-Gragera R, Carulla M, Chirlaque MD, et al. Cancer Survival in Adults in Spain: A Population-Based Study of the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN). Cancers (Basel). 2022;14(10):1–18.

106. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(7):799–825.
107. EXTREMADURA J DE. INCIDENCIA DE CÁNCER EN EXTREMADURA. 2018;2(268).
108. Rodríguez-García JA, Vázquez L, Ramos F, Cuevas B, Martín A, Smucler A, et al. Estudio de incidencia de las neoplasias hematopoyéticas en Castilla y León. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(11):491–500.
109. Pla C, Solans M, Ameijide A, Sanvisens A, Carulla M, Rojas MD, et al. Incidence and survival of lymphoid neoplasms in Spain, 2002–2013: A population-based study from the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN). *Front Oncol*. 2022 Nov 24;12:1046307.
110. Solans M, Sanvisens A, Ameijide A, Merino S, Rojas D, Alemán A, et al. Incidence of myeloid neoplasms in Spain (2002–2013): a population-based study of the Spanish network of cancer registries. *Sci Rep [Internet]*. 2022;12(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03734-6>
111. Hultcrantz M, Ravn Landtblom A, Andréasson B, Samuelsson J, Dickman PW, Kristinsson SY, et al. Incidence of myeloproliferative neoplasms – trends by subgroup and age in a population-based study in Sweden. *J Intern Med*. 2020;287(4):448–54.
112. De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, Dal Maso L, Brewster DH, Osca-Gelis G, et al. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000–2007: Results of EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2254–68.
113. Marcos-Gragera R, Allemani C, Tereanu C, de Angelis R, Capocaccia R, Maynadie M, et al. Survival of European patients diagnosed with lymphoid neoplasms in 2000–2002: Results of the HAEMACARE project. *Haematologica*. 2011;96(5):720–8.
114. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleczeck B, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: Results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):931–42.
115. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleczeck B, et al. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000–2007: Results of EURO CARE-5 population-based study. *Lancet Oncol*. 2015;51(9):2254–68.
116. J. Galceran , A. Ameijide, M. Carulla, A. Mateos, J.R. Quirós, A. Alemán, D. Rojas, Torrella, M. Chico, M. Vicente, J.M. Díaz. NL. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. *Red Española Regist Cáncer [Internet]*. 2014; Available from: file:///E:/Descargas/Chrome/444_Estimaciones_Incidencia_y_Supervi_Cancer_en_Espa_na_2014_DEF_DEF.pdf
117. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO CARE- 4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009;45(6):931–91.
118. Maynadie´ M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Visser O, Allemani C, Tereanu C, et al. Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: A HAEMACARE study. *Haematologica*. 2013;98(2):230–8.
119. Monnereau A, Troussard X, Belot A, Guizard AV, Woronoff AS, Bara S, et al. Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *Int J Cancer*. 2013;132(10):2378–87.
120. Pla C, Solans M, Ameijide A, Sanvisens A, Carulla M, Rojas MD, et al. Population-based survival of lymphoid neoplasms: Twenty years of epidemiological data in the Girona province,

Spain. *Cancer Epidemiol.* 2020 Nov;69(October 2020):1046307.

121. Hematoredecán P. informe supervivencia NL Y NM. 2024;
122. Villavicencio A, Solans M, Auñón-Sanz C, Roncero JM, Marcos-Gragera R. Population-based survival of lymphoid neoplasms: Twenty years of epidemiological data in the Girona province, Spain. *Cancer Epidemiol.* 2020;69(October 2020).
123. Osca-Gelis G, Puig-Vives M, Saez M, Gallardo D, Lloveras N, Guàrdia R, et al. Is survival in myeloid malignancies really improving? A retrospective 15-year population-based study. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(4):896–902.
124. Mrózek K, Marcucci G, Paschka P, Whitman SP, Bloomfield CD. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: Are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood.* 2007;109(2):431–48.
125. Blimark CH, Turesson I, Genell A, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, et al. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica.* 2018;103(3):506–13.

