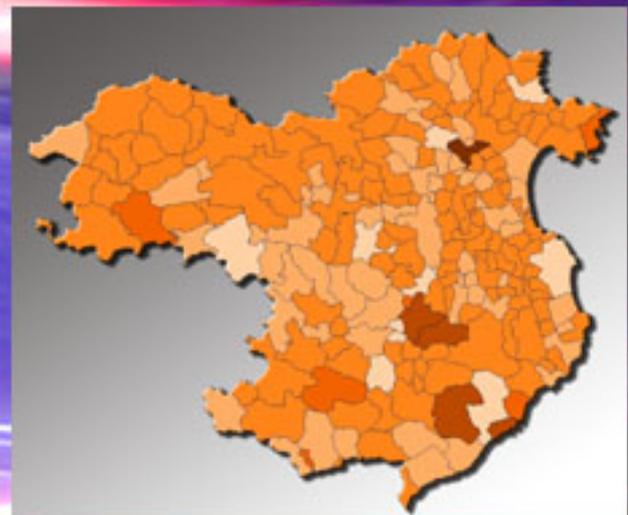
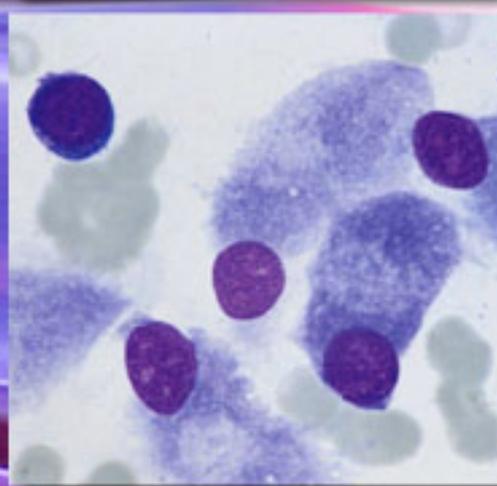
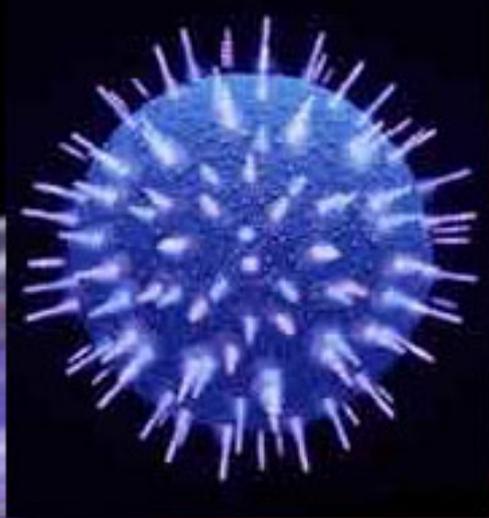


EPIDEMIOLOGÍA DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES. INCIDENCIA ATRIBUIBLE AL SIDA



RAFAEL MARCOS-GRAGERA

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA, 2006



**Departament de Pediatria, d'Obstetricia i Ginecologia
I de Medicina Preventiva i Salut Pública**

**Programa de doctorado
Salut Pública i Metodologia de la Recerca Biomèdica**

**Facultad de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona**

**Epidemiología de las neoplasias linfoides.
Incidencia atribuible al SIDA.**

**TESI DOCTORAL presentada por RAFAEL MARCOS-GRAGERA para la obtención del grado de doctor en
Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona**

Directores de la tesis:

Víctor Moreno Aguado
Silvia de Sanjose Llongueras

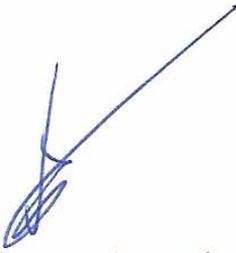
Barcelona, 2006

Víctor Moreno Aguado profesor titular de la Universitat Autònoma de Barcelona y Sílvia de Sanjosé Llongueras epidemióloga del Servicio de Epidemiología y Registro de Cáncer del Institut Català d'Oncologia.

Certifican que: Rafael Marcos-Gragera licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona, ha elaborado bajo su dirección la Tesis Doctoral titulada:

Epidemiología de las Neoplasias Linfoides. Incidencia atribuible al SIDA.

Y que dicha Tesis cumple los requisitos para ser presentada y defendida.



Dr. Víctor Moreno Aguado



Dra. Sílvia de Sanjosé Llongueras

Barcelona, 10 de Marzo de 2006

PRESENTACIÓN

El contenido de esta tesis es el resultado de dos estudios sobre la epidemiología de las neoplasias linfoides.

El primero de ellos "ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA POBLACIONAL DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES", es un estudio descriptivo en el cuál se ha llevado a cabo un estudio de reclasificación retrospectivo de las neoplasias linfoides según la última clasificación de la OMS y una vez identificadas cada una de las variantes morfológicas que engloban a las neoplasias linfoides se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de la incidencia poblacional según el sexo y la edad. Los resultados de este apartado ya han sido publicados en la revista *Medicina Clínica (Barc)*, 2006. También se ha realizado un análisis de distribución geográfica de la incidencia de las neoplasias linfoides y el análisis de la supervivencia observada y relativa de las neoplasias linfoides a nivel poblacional.

El segundo estudio: "SIDA Y NEOPLASIAS LINFOIDES", consta de 3 apartados: El primero analiza los datos de la incidencia y tendencia de los Linfomas no Hodgkin como enfermedad definitoria de SIDA en Cataluña y en concreto en Tarragona y Girona, dos áreas geográficas cubiertas por registros poblacionales de cáncer. En un segundo apartado se presentan los resultados de un estudio analítico de diseño de cohorte retrospectivo mediante el entrecruzamiento de los registros poblacionales de cáncer y el registro de SIDA de Cataluña con objetivo de evaluar el riesgo de padecer Linfomas no Hodgkin y Linfomas de Hodgkin en la cohorte de pacientes con SIDA residentes en Tarragona y Girona respecto a la población general. En el tercer y último apartado de este segundo estudio se calcula la fracción atribuible del SIDA en la incidencia de las neoplasias linfoides en ambas áreas geográficas. Estos resultados forman parte del estudio "Cancer incidence in AIDS patients in Catalonia, Spain. A population-based record-linkage study" cuyo manuscrito está en proceso de revisión para su publicación en la revista *Eur J Cancer* durante el año 2006.

En la introducción se ha realizado un breve repaso de la evolución de las diferentes clasificaciones que han existido para categorizar a esta patología y como se han ido adaptando a los avances en el conocimiento sobre esta patología, hasta llegar a la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud. También se hace un análisis sobre los datos ya publicados sobre la tendencia de la incidencia y de la mortalidad de las neoplasias linfoides en nuestra área así como se hace una breve puesta al día respecto a los principales factores de riesgo.

Se ha hecho también una justificación del porqué de los dos estudios realizados. Posteriormente en el apartado de las conclusiones se presenta una breve descripción de los principales resultados que han aportado ambos estudios. Finalmente, se encuentra la bibliografía que se ha utilizado para la constitución de esta tesis.

En el apartado de los anexos se encuentran los diferentes mapas obtenidos del análisis geográfico de cada una de las variantes morfológicas de las neoplasias linfoides, las curvas de supervivencia observada y relativa, acompañada de los datos utilizados para la construcción de las curvas y una enumeración de los abstract y artículos donde se han publicado los principales resultados de los estudios presentados en esta tesis.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera aprovechar esta oportunidad para agradecer a todos los compañeros y amigos que han contribuido y han hecho posible el desarrollo de esta tesis.

En primer lugar a Víctor Moreno y Silvia de Sanjosé, directores de la tesis, por contagiarme su interés en el tema, por sus sabios consejos y compartir conmigo su experiencia.

A Esther Barreiro y a Pablo Peretti, amigos y compañeros, que me han servido de ejemplo a seguir, y en muchas ocasiones de apoyo en momentos de debilidad.

A Aitana Lertxundi y a Marc Sáez por su valiosa colaboración técnica en el apasionante y difícil tema de la estadística en los análisis geográficos.

A todo el personal del Registro de cáncer de Tarragona, sobretodo a Jaume Galceran, por compartir sus conocimientos y experiencia. A Alberto Amejjide por el soporte estadístico en los análisis llevados a cabo en esta tesis y sobretodo por la paciencia que ha tenido con los múltiples cambios que le íbamos proponiendo a medida que avanzamos en el estudio.

A todo el personal del Servicio de Epidemiología y Registro de cáncer del Institut Català d'Oncologia en Barcelona, en especial a Josepa Ribes, también a Ramón Clèries por su aplicación vía web, la cual me facilitó los análisis de la supervivencia, así como a Jordi Gálvez por su apoyo informático.

A los miembros del comité de linfomas del Hospital Josep Trueta de Girona, en especial a Santi Gardella y Lluís Bernadó, quienes con sus conocimientos en hematología y anatomía patológica, han contribuido a resolver numerosas dudas y preguntas sobre los diagnósticos de los linfomas, mejorando así la interpretación y aplicabilidad de los resultados de esta tesis.

Gracias a mi amigo y anatomopatólogo Ferran Martí quien ha soportado con gran paciencia e interés, mientras pedaleábamos por las montañas de Girona, mis constantes preguntas y cuestiones acerca del apasionante mundo del diagnóstico anatomopatológico de los linfomas.

A Cristina Masuet, quien se enfrentó a la tediosa labor de la reclasificación de las neoplasias linfoides, y quien con su tenacidad ha contribuido enormemente a la revisión de los informes de anatomía patológica e historias clínicas. A Maria Buxó, quien con sus *macros* ha facilitado el manejo de los datos y los diferentes cálculos estadísticos presentes en esta tesis, de una forma mucho más sencilla.

Al equipo que conforma el *Centre d'Estudis Epidemiològics de la SIDA a Catalunya*, en especial a Maria Soler, quien tuvo la idea inicial de llevar a cabo el estudio de entrecruzamiento de la base de datos de SIDA y cáncer de Tarragona y Girona.

Finalmente, quiero agradecer la inestimable labor de mis compañeros de trabajo: Pau Viladiu, Ángel Izquierdo, Loreto Vilardell y Xavier Brugué, los cuales han contribuido con su trabajo diario y minucioso, e incluso tedioso a veces, a la elaboración y confección final de datos de calidad, como los presentados en esta tesis. Sin ellos, la realización de la misma no hubiese sido posible.

TABLA DE CONTENIDOS

LISTADO DE ABREVIATURAS	4
LISTADO DE TABLAS	6
LISTADO DE FIGURAS	9
RESUMEN	12
INTRODUCCIÓN	14
DEFINICIÓN DE NEOPLASIA LINFOIDE	15
CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES	17
EPIDEMIOLOGIA DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES.	21
FACTORES DE RIESGO DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES	28
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	32
PARTE I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA POBLACIONAL DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES	34
OBJETIVOS	35
HIPÓTESIS	36
PACIENTES Y MÉTODOS	37
PACIENTES	37
RECLASIFICACIÓN SEGÚN LOS TÉRMINOS PROPUESTOS POR LA OMS PARA LAS ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS.	37
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	40
INCIDENCIA	40
ANÁLISIS GEOGRÁFICO DE LA INCIDENCIA DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES	42
SUPERVIVENCIA OBSERVADA Y RELATIVA DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES.	53
RESULTADOS-INCIDENCIA	60
DISTRIBUCIÓN DE LOS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS SEGÚN EDAD	65
INCIDENCIA DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES.	71
INCIDENCIA POBLACIONAL EN AMBOS SEXOS	71
INCIDENCIA POBLACIONAL SEGÚN EL SEXO.	73
INCIDENCIA DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES EN LOS HOMBRES.	76
INCIDENCIA DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES EN LAS MUJERES.	78
INCIDENCIA DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES EN LA EDAD INFANTIL	80

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA INCIDENCIA DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES EN LA REGIÓN SANITARIA GIRONA.	83
COMPARACIÓN NACIONAL E INTERNACIONAL DE LA INCIDENCIA DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES.	85
RESULTADOS-SUPERVIVENCIA	90
SUPERVIVENCIA DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES.	90
SUPERVIVENCIA DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES. AMBOS SEXOS	90
SUPERVIVENCIA RELATIVA DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES EN LOS HOMBRES	91
SUPERVIVENCIA RELATIVA DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES EN LAS MUJERES.	93
COMPARACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA RELATIVA POBLACIONAL DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES SEGÚN EL SUBTIPO HISTOLÓGICO Y SEXO	95
COMPARACIÓN NACIONAL E INTERNACIONAL DE LA SUPERVIVENCIA.	98
DISCUSIÓN	104
PARTE II. SIDA Y NEOPLASIAS LINFOIDES	109
INTRODUCCIÓN	110
OBJETIVOS	113
HIPÓTESIS	114
MATERIAL Y MÉTODOS	115
RESULTADOS	121
LINFOMAS NO HODGKIN COMO ENFERMEDAD INDICATIVA DE SIDA EN CATALUÑA.	121
ESTUDIO DE COHORTE RETROSPECTIVO	123
IDENTIFICACIÓN DE LA COHORTE	123
RIESGO RELATIVO DE LINFOMAS EN PACIENTES CON SIDA	126
DISTRIBUCIÓN DE LOS LINFOMAS EN PACIENTES CON SIDA SEGÚN LA HISTOLOGÍA DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS.	142
LINFOMAS NO HODGKIN	142
LINFOMAS PRIMARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.	144
LINFOMAS DE HODGKIN	145
DISCUSIÓN	146
CONCLUSIONES	150
CLASIFICACIÓN DE LOS ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS	151
INCIDENCIA	151
DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA INCIDENCIA	151
SUPERVIVENCIA	151
SIDA-NEOPLASIAS LINFOIDES	152

BIBLIOGRAFÍA	154
ANEXOS	166
1. MAPAS	167
2. CURVAS DE SUPERVIVENCIA OBSERVADA Y RELATIVA	177
3. ABSTRACTS Y ARTÍCULOS PUBLICADOS	190

LISTADO DE ABREVIATURAS

ACCIS	Automated childhood cancer information system.
CAR	Modelo de autocorrelación espacial
CD4	Cluster of differentiation (linfocitos CD4)
CDU	Certificado de defunción únicamente
CEESCAT	Centro de Estudios Epidemiológicos sobre el SIDA de Cataluña
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades. Décima Revisión
CIE-9	Clasificación Internacional de Enfermedades. Novena Revisión
EEUU	Estados Unidos de América
FAB	Grupo cooperativo Franco-Americano-Británico
FAE%	Fracción o riesgo atribuible en los expuestos
FAP%	Fracción o riesgo atribuible poblacional porcentual (fracción etiológica)
HTLV-1	Retrovirus humano linfotrófico de células T tipo I
HVS-8	Herpes Virus 8
IARC	International Agency for Research on Cancer (Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer)
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
ICCC-3	<i>International Classification of Childhood Cancer. Third Edition</i>
ICD-O1	<i>International Classification of Diseases for Oncology. First edition</i>
ICD-O2	<i>International Classification of Diseases for Oncology. Second editon</i>
ICD-O3	<i>International Classification of Diseases for Oncology. Third edition</i>
IDESCAT	Institut d'Estadística de Catalunya
INE	Instituto Nacional de Estadística
LH	Linfoma de Hodgkin
LLA	Leucemia linfática aguda
LLC	Leucemia linfática crónica
LNH	Linfoma no Hodgkin
LPSNC	Linfoma primario del Sistema Nervioso Central
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
NL	Neoplasia linfoide
OMS	Organización mundial de la Salud
PAC%	Porcentaje anual de cambio
RCG	Registro de cáncer de Girona
REAL	Revised European-American classification of Lymphoid neoplasms
RIE	Razón de incidencia estandarizada
RR	Riesgo relativo

RSGi	Región Sanitaria Girona
SAI	Sin otra especificación
SEER	<i>Surveillance Epidemiology and End Results</i>
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida.
SLPC	Síndrome linfoproliferativo crónico
SNC	Sistema nervioso central
SO	Supervivencia observada
SR	Supervivencia relativa
SR5%	Supervivencia relativa a los 5 años (porcentaje)
TA	Tasa ajustada por edad a la población estándar mundial
TAc	Tasa acumulada
TARGA	Terapia antiretroviral de gran actividad
TB	Tasa bruta de incidencia
UDVP	Usuarios de drogas por vía parenteral
VEB	Virus de Epstein Barr
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
WF	Working Formulation

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación de las neoplasias linfoides según la clasificación de la OMS, y su correspondencia con los códigos de la ICD-O 3.	20
Tabla 2. Neoplasias linfoides. Factores de riesgo	31
Tabla 3. Equivalencia de los códigos entre la ICD-O-2 y la ICD-O-3.	38
Tabla 4. Clasificación Internacional del cáncer infantil. Tercera revisión (Enfermedades hematológicas).	39
Tabla 5. Municipios de la RSGi.	46
Tabla 6 Extra-variabilidad explicada por la agregación espacial.	50
Tabla 7. Años de seguimiento de la cohorte de pacientes diagnosticados entre 1994-2001 seguidos hasta 2003.	56
Tabla 8. Entidades morfológicas que engloban los LNH.	57
Tabla 9. Entidades morfológicas que engloban los LH.	57
Tabla 10. Entidades morfológicas que engloban los mielomas	58
Tabla 11. Entidades morfológicas que engloban las LLA.	58
Tabla 12. Entidades que engloban las LLC.	58
Tabla 13. Distribución de los casos CDU.	60
Tabla 14. Distribución de las localizaciones extraganglionares de las neoplasias linfoides.	61
Tabla 15. Distribución de los subtipos histológicos de las neoplasias linfoides de localización extranodal.	62
Tabla 16. Localización de los linfomas MALT.	63
Tabla 17. Distribución de las neoplasias linfoides y linfomas no Hodgkin según la clasificación de la OMS. RSGi 1994-2001	64
Tabla 18. Número de casos, media de edad, desviación estándar para ambos sexos y para varones y mujeres para cada variante morfológica de las NL. RSGi 1994-2001	67
Tabla 19. Distribución de las entidades morfológicas más frecuentes (Clasificación de la OMS) según la edad. RSGi 1994-2001	70
Tabla 20. Número de casos, frecuencia relativa, media de edad, desviación estándar, tasas de incidencia bruta y ajustada a la población estándar mundial y europea de las neoplasias linfoides. Ambos sexos. RSGi 1994-2001.	72
Tabla 21. Razón de las tasas de incidencia para las neoplasias linfoides según el subtipo. RSGi 1994-2001	73
Tabla 22. Número de casos, tasas de incidencia bruta y ajustada de las neoplasias linfoides según el sexo y ratio hombre:mujer de la tasa de incidencia bruta. RSGi 1994-2001.	75
Tabla 23. Número de casos, tasas de incidencia bruta y ajustada por edad a la población estándar mundial y europea, y tasa acumulada (0-74 años) de las neoplasias linfoides. Hombres. RSGi 1994-2001.	77
Tabla 24. Número de casos, TB y TA por edad a la población estándar mundial y europea y tasa acumulada de las neoplasias linfoides. Mujeres RSGi 1994-2001.	79

Tabla 25. Incidencia de las NL . Número de casos, frecuencia relativa, tasas de incidencia brutas y ajustadas por edad a la población mundial según el sexo en la población infantil (<15 años) según la ICC3-3. Girona 1994-2001.....	81
Tabla 26. Comparación del número de casos y frecuencia relativa de las entidades morfológicas según la edad (<15 años vs >15 años). Clasificación de la OMS. RSGi 1994-2001	82
Tabla 27. Comparación de la distribución relativa de las NL entre la población americana , (blancos) 1992-2001 y la de la RSGi 1994-2001.	89
Tabla 28. Supervivencia relativa a los 5 años, Intervalo de confianza (95%) y supervivencia observada de las neoplasias linfoides. Ambos sexos. RSGi 1994-2001.....	90
Tabla 29. Supervivencia relativa a los 5 años, intervalo de confianza (95%) y supervivencia observada. Hombres.RSGi 1994-2001.	91
Tabla 30. Supervivencia relativa a los 5 años, intervalo de confianza (95%) de la SR y supervivencia observada. Mujeres. RSGi 1994-2001.	93
Tabla 31. Comparación de la supervivencia observada según el sexo mediante la regresión de Cox.....	96
Tabla 32. Linfomas de Hodgkin. Comparación nacional e internacional de la SR5%. ..	99
Tabla 33. Distribución de las variantes histológicas de los LH (hombres/mujeres/Total)	100
Tabla 34. Mielomas. Comparación nacional e internacional de la SR5%.....	101
Tabla 35. LNH. Comparación nacional e internacional de la SR5% e IC95%.....	102
Tabla 36. LLA. Comparación nacional e internacional SR5%.....	103
Tabla 37. LLC. Comparación nacional e internacional de la SR5%.....	103
Tabla 38. Linfomas asociados a la infección por VIH.....	111
Tabla 39. Características, número de casos de los registros poblacionales de cáncer de Tarragona y Girona y del registro de SIDA de Cataluña. Pacientes con edades comprendidas entre 15-69 años.....	116
Tabla 40. Número de casos de SIDA diagnosticados en Cataluña 1987-2004, número de casos y porcentaje de casos diagnosticados de LNH como enfermedad inicial definitoria de SIDA.	121
Tabla 41. Distribución del número de casos de SIDA y LNH como enfermedad definitoria de SIDA en Girona y Tarragona.....	122
Tabla 42. Pacientes diagnosticados de SIDA residentes en Tarragona y Girona 1981-2001, entre 15-69 años.....	123
Tabla 43. Características demográficas y grupo de exposición al VIH en pacientes con SIDA y LNH entre 15-69 años, residentes de Tarragona y Girona. 1981-1999.....	124
Tabla 44. Características demográficas y grupo de exposición al VIH en pacientes de SIDA con el diagnóstico de LNH entre 15-69 años, residentes de Tarragona y Girona, 1981-1999.	125
Tabla 45. Casos de LNH y LH observados y esperados y el RR en pacientes con SIDA con edad de 15 hasta 69 años y según el sexo en la cohorte de Tarragona/Girona..	126
Tabla 46. Casos de LNH observados y esperados y RR de LNH en pacientes con SIDA de la cohorte de Tarragona y Girona (edad 15-69 años) según el grupo de exposición al VIH y sexo.....	127
Tabla 47. Riesgo relativo para los linfomas según el periodo de tiempo en relación al diagnóstico de SIDA en la cohorte de pacientes con SIDA en Tarragona/Girona, edad entre 15 - 69 años.....	129

Tabla 48. Casos observados y esperados de LNH y RR ajustado por la supervivencia en pacientes con linfomas con edades entre 15-69 años en la cohorte de pacientes con SIDA en Tarragona y Girona en los periodos 1981-1996 y 1997-1999.....	130
Tabla 49. Características de los estudios record-linkage SIDA/Cancer; periodo de estudio, grupo de edad; periodo a riesgo en relación al diagnóstico de SIDA; casos, RR y IC 95% de los LNH en población con SIDA.	132
Tabla 50 Características de los estudios de entrecruzamiento SIDA/CANCER incluidos en el meta-análisis del riesgo de LNH en pacientes con SIDA, test de heterogeneidad y RR global (IC95%) estimado según el modelo de efectos aleatorios.	133
Tabla 51 . Características de los estudios de entrecruzamiento SIDA/CANCER incluidos en el meta-análisis del riesgo de LNH en hombres con SIDA, test de heterogeneidad y RR global (IC95%).....	134
Tabla 52. Características de los estudios record-linkage SIDA/Cancer; periodo de estudio, grupo de edad; periodo a riesgo en relación al diagnóstico de SIDA; casos, RR y IC 95% de los LH en población con SIDA.	135
Tabla 53. Características de los estudios de entrecruzamiento SIDA/CANCER incluidos en el meta-análisis del riesgo de LH en pacientes con SIDA, test de heterogeneidad y RR global (IC95%).....	136
Tabla 54. Fracción atribuible de los casos de LNH (edad 15-69 años) según el área, sexo, año de diagnóstico en Tarragona y Girona (1981-1999).	137
Tabla 55. Fracción atribuible de los casos de LH (edad 15-69 años) según el área, sexo, año de diagnóstico en Tarragona y Girona (1981-1999)	138
Tabla 56. Comparación de la distribución de las variantes histológicas de los LNH de los pacientes con SIDA en Girona+Tarragona. 1981-1999. /pacientes sin SIDA en Girona 1994-1999. 15-69 años.....	143
Tabla 57. Linfomas primarios de Sistema nervioso central (LPSNC).	144
Tabla 58. Comparación de la distribución de las variantes histológicas de los linfomas de Hodgkin de los pacientes SIDA Girona+Tarragona. 1981-1999. /pacientes sin SIDA en Girona 1994-1999. 15-69 años.	145

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Esquema general de la hematopoyesis.....	16
Figura 2 Correspondencia entre las diferentes ediciones de las clasificaciones internacionales de las enfermedades, clasificaciones internacionales para la oncología, la clasificación de la morfología de los linfomas y periodos del Registro de cáncer de Girona.	19
Figura 3. Tendencia de la mortalidad por LNH. Cataluña 1975-1998.....	23
Figura 4. Efecto edad-periodo-cohorte de la mortalidad por LNH en Cataluña, 1978-2002, en los hombres.....	24
Figura 5. Efecto edad-periodo-cohorte de la mortalidad por LNH en Cataluña, 1978-2002, en las mujeres.	24
Figura 6. Tendencia de la mortalidad por LH. Cataluña 1975-1998	25
Figura 7. Tendencia de la mortalidad por mielomas. Cataluña 1975-1998	26
Figura 8 . Mapa de la RSGi. Código de los municipios según el INE.....	45
Figura 9. Tasas de incidencia específicas por edad de las neoplasias linfoides según el sexo.....	68
Figura 10. Tasas de incidencia específicas por edad según el sexo para cada subtipo morfológico de las neoplasias linfoides.....	69
Figura 11. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada de las neoplasias linfoides, suavizada según el modelo de Lawson y Clark. Hombres y Mujeres. RSGi 1994-2001.	84
Figura 12. Comparación nacional de las tasas de incidencia ajustadas por edad de las neoplasias linfoides (1993-97), según el sexo.....	85
Figura 13. Comparación mundial de las tasas de incidencia ajustadas por edad de las neoplasias linfoides (1993-1997), según el sexo.....	87
Figura 14. SR5% según las entidades morfológicas de las NL. Hombres. RSGi 1994-2001.	92
Figura 15. SR5% de las entidades morfológicas de las NL. Mujeres. RSGi 1994-2001.....	94
Figura 16. Comparación de la supervivencia relativa por subgrupos histológicos y sexo. RSGi 1994-2001.....	95
Figura 17. Curvas de supervivencia observada de las neoplasias linfoides según subtipo histológico y sexo. RSGi 1994-2001.	97
Figura 18. LH. Comparación internacional de las cifras de SR5%.	99
Figura 19. Mielomas. Comparación internacional de la SR5%.	101
Figura 20. LNH. Comparación nacional e internacional de la SR%5.	102
Figura 21. Tendencia de la prevalencia de casos de SIDA con el diagnóstico de enfermedad definitoria de LNH en Cataluña 1987-2004.	121
Figura 22. Evolución del porcentaje de casos de SIDA con LNH como enfermedad definitoria de SIDA. Ambos sexos. Girona, Tarragona y Cataluña (1993-2004).....	122
Figura 23. Representación gráfica de los RR y los IC95% de los diferentes estudios analizados y el RR estimado global (RR pooled).....	133

Figura 24. Representación gráfica de los RR y los IC95% de los diferentes estudios analizados y el RR estimado global (RR pooled) del RR de LNH en hombres con SIDA.	134
Figura 25 Representación gráfica de los RR y los IC95% de los diferentes estudios analizados y el RR estimado global (RR pooled) de LH en pacientes con SIDA.....	136
Figura 26. Fracción atribuible del SIDA en la incidencia de los LNH en Tarragona y Girona, 1988-1999. Pacientes entre 19-69 años. Ambos sexos	139
Figura 27. Fracción atribuible del SIDA en la incidencia de los LNH en la cohorte de pacientes con SIDA en Tarragona y Girona. 1988-1999. Pacientes entre 15-69 años. Hombres.....	140
Figura 28. Fracción atribuible del SIDA en la incidencia de los LNH en la cohorte de mujeres con SIDA en Tarragona y Girona. 1988-1999. Edad entre 15-69 años.....	140
Figura 29. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada de los linfomas no Hodgkin, suavizada según el modelo de Lawson y Clark. Hombres y mujeres. RSGi 1994-2001.....	168
Figura 30. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada de los linfomas de Hodgkin suavizada según el modelo de Lawson y Clark. Hombres y mujeres. RSGi 1994-2001.....	169
Figura 31. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada de las leucemias linfoides, suavizada según el modelo de Lawson y Clark. Hombres y mujeres. RSGi 1994-2001.....	170
Figura 32. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada de los mielomas, suavizada según el modelo de Lawson y Clark. Hombres y mujeres. RSGi 1994-2001.....	171
Figura 33. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada de las neoplasias de células B en hombres y mujeres, suavizada según el modelo de Lawson y Clark. Hombres y Mujeres. RSGi 1994-2001.....	172
Figura 34. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada de las leucemias leucemia-linfoma linfoblástico de células B precursoras, suavizada según el Lawson y Clark. Hombres y mujeres. RSGi 1994-2001.....	173
Figura 35. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada de las leucemias linfáticas crónicas-linfoma linfocítico de células pequeñas, suavizada según el modelo de Lawson y Clark. Hombres y mujeres. RSGi 1994-2001	174
Figura 36. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada linfomas B difuso de células grandes, suavizada según el modelo de Lawson y Clark. Hombres y mujeres. RSGi 1994-2001.....	175
Figura 37. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada en los linfomas foliculares, suavizada según el modelo de Lawson y Clark. Hombres y mujeres. RSGi 1994-2001.....	176
Figura 38. Linfoma-Leucemia linfoblástico de células B precursoras. SR, IC95% de la SR y SO.....	178
Figura 39 Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas. SR, IC95% de la SR y SO. Ambos sexos. RSGi 1994-2001.....	179
Figura 40. Macroglobulinemia de Waldenström/Linfoma linfoplasmocitoide: SR, IC95% de la SR y SO (%). Ambos sexos. RSGi 1994-2001.....	180
Figura 41. Mielomas. SR, IC95% de la SR y SO. RSGi 1994-2001.....	181
Figura 42. Linfoma Malt. SR, IC95% de la SR y SO Ambos sexos. RSGi 1994-2001.....	182

Figura 43. Linfoma folicular. SR, IC 95% de la SR y SO. RSGi 1994-2001.	183
Figura 44. Linfoma de las células del manto. SR, IC 95% y SO. Ambos sexos. Girona. 1994-2001.	184
Figura 45 . Linfoma B difuso de células grandes. SR IC95% de la SR y SO. RSGi 1994-2001.	185
Figura 46. LH. SR, IC95% de la SR, SO. Ambos sexos, hombres y mujeres. RSGi 1994-2001.	186
Figura 47. Linfoma de células T. SR, IC 95% de la SR y SO. Ambos sexos. RSGi 1994-2001.	187
Figura 48. Neoplasias de células B. SR, IC 95% de la SR y SO. Ambos sexos. RSGi 1994-2001.	188
Figura 49. LNH. SR, IC95% de la SR y SO. Ambos sexos; hombres y mujeres. RSGi 1994-2001.	189

RESUMEN

En los últimos 20-30 años se ha descrito un aumento significativo de la incidencia de las neoplasias linfoides, si bien las causas de dicho incremento no son del todo conocidas, parece que la mejora diagnóstica de dichas enfermedades y la epidemia del SIDA han contribuido en parte a la creciente incidencia reportada recientemente, pero en la gran mayoría de los casos los factores de riesgo son aún desconocidos.

Los objetivos de este trabajo fueron estimar la incidencia poblacional de las neoplasias linfoides según el sexo y la edad de las diferentes entidades histopatológicas teniendo en cuenta la última clasificación de la OMS para las enfermedades hematológicas; analizar su distribución geográfica de la incidencia; estimar la supervivencia observada y relativa y calcular la incidencia atribuible poblacional del SIDA en la incidencia esta patología.

Desde Enero de 1994 a Diciembre de 2001, se registraron 1.288 pacientes con el diagnóstico de neoplasia linfóide en la población cubierta por el registro de cáncer poblacional de Girona. Se revisaron los diagnósticos anatomopatológicos y hematológicos para la reclasificación retrospectiva de los diagnósticos según la última clasificación de la OMS para las enfermedades hematológicas.

La distribución de las neoplasias linfoides fue: Neoplasias de células B (77,3%), neoplasias de células T/NK (5,9%), Linfomas de Hodgkin (8,7%) y el 8,2% de los casos no se pudieron reclasificar. La tasa bruta de incidencia de las neoplasias linfoides fue de 35,8 nuevos casos por 100.000 hombres y año y de 25,7 nuevos casos por 100.000 mujeres y año. En los niños (< 15 años) fueron la leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras (65%) y linfomas de Hodgkin (20%) las entidades más frecuentes mientras que mielomas (17,8%), linfomas B difuso de células grandes (13,5%), leucemia linfática crónica / linfoma linfocítico de células pequeñas (13,3%) y los linfomas foliculares las más frecuente en los adultos (9,7%).

La distribución geográfica de la incidencia de los linfomas en la Región Sanitaria Girona (RSGi), es diferente según la variante histológica.

En la actualidad se estima que en la RSGi existe una incidencia de las neoplasias linfoides en el sexo masculino superior al resto del estado español, pero hallándose cercana a la media europea y mundial.

La supervivencia relativa a los 5 años de todas las neoplasias linfoides fue del 52,5% (IC95% 49,4-55,8). Los subtipos histológicos con mejor supervivencia relativa a los 5 años son los linfomas de la zona marginal extranodal (MALT) [SR5%: 77,6], Linfomas de Hodgkin

[SR5%: 75,4]; Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas [SR5%: 73,5], neoplasias de células T y NK [SR5%: 64,4]. Las de peor pronóstico son los Leucemia/Linfoma de Burkitt [SR5%: 23,2], mielomas/plasmocitoma [SR5%: 29,6], los linfomas B difuso de células grandes y Leucemia/Linfoma linfoblástico de células B precursoras [SR5%: 40,0].

Según el sexo, la supervivencia relativa a los 5 años de las neoplasias linfoides es superior en las mujeres que los hombres, estas diferencias son significativas en el caso de los linfomas de Hodgkin, linfomas de células T/NK y linfomas B difuso de células grandes. La única variante en que la supervivencia es superior significativamente en los hombres, es en la variante leucemias–linfomas linfoblásticos de células B precursoras.

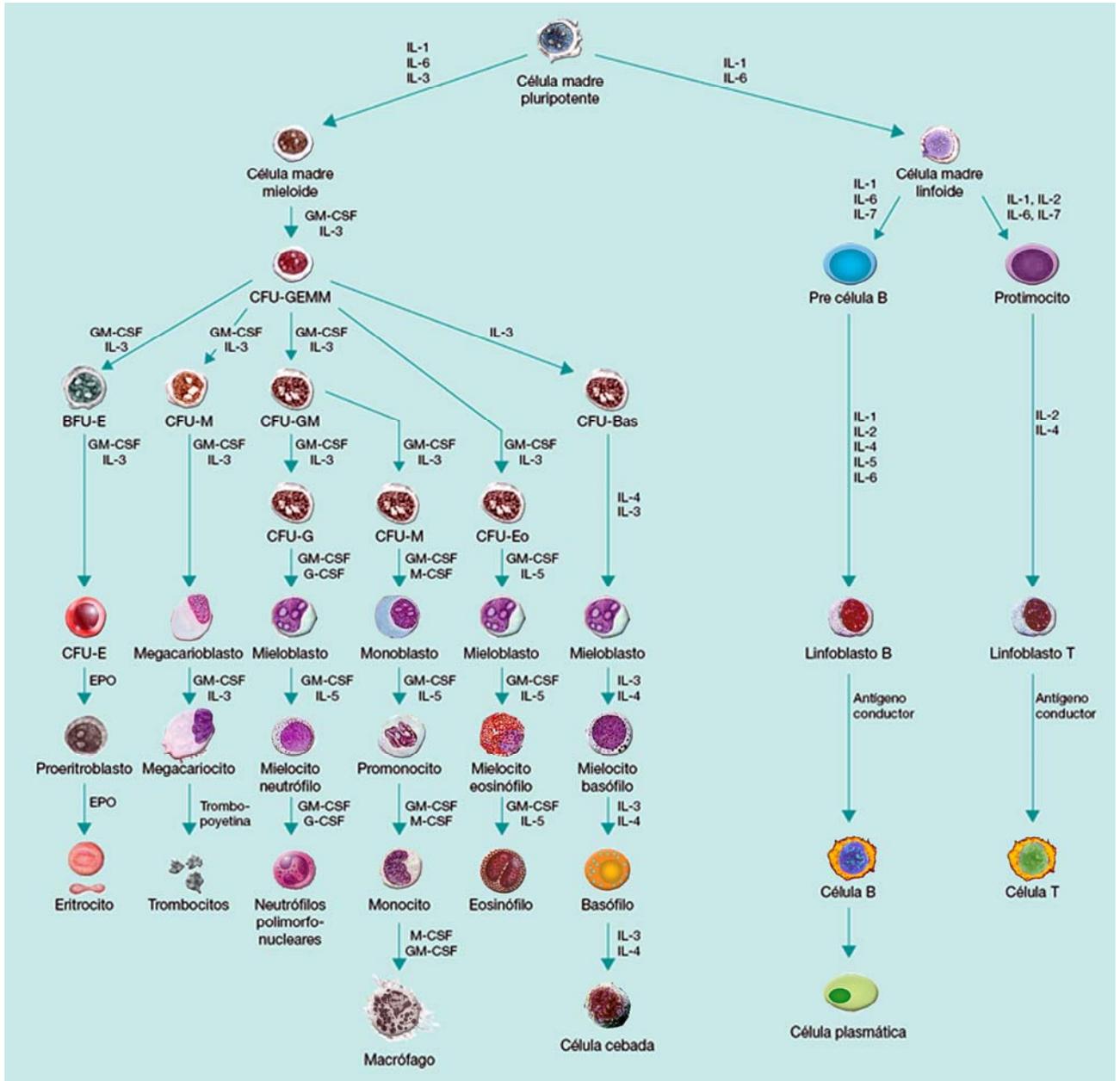
Existe un riesgo aumentado de padecer linfomas en los pacientes con SIDA, este riesgo es diferente según el tipo de linfoma, sexo, vía de exposición al VIH y periodo de tiempo en relación al diagnóstico del SIDA. El meta-análisis realizado en este estudio pone evidencia la magnitud del riesgo y la homogeneidad en diferentes territorios. La variante histológica más frecuente en estos pacientes fue el linfoma B difuso de células grandes seguido del linfoma de Burkitt. La fracción atribuible del SIDA en la incidencia poblacional de los linfomas no Hodgkin fue del 8,7% y del 2,7% para los linfomas de Hodgkin. Esta fracción fue superior en los hombres. Se constata un descenso de la fracción atribuible poblacional del SIDA en la incidencia de los LNH a partir de la introducción de la Terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA).

INTRODUCCIÓN

Definición de neoplasia linfoide

Las neoplasias hematológicas son procesos malignos que afectan a los diversos tipos celulares implicados en el sistema hematopoyético. Dentro de ellas, las neoplasias linfoides afectan a los distintos tipos celulares y grados madurativos que conforman la línea linfoide tanto B como T. Este tipo de enfermedades es, por tanto, un grupo muy heterogéneo que sólo tiene en común el origen del tipo celular transformado [Figura 1]. Clásicamente, se han diferenciado de manera arbitraria las leucemias de los linfomas señalando a las leucemias como aquellas neoplasias que afectan a la médula ósea con expresión periférica y a los linfomas como aquellas neoplasias que permanecen localizadas en los ganglios linfáticos u otros tejidos linfoides y que carecen, al menos de manera inicial, de comportamiento leucémico. Asimismo, en el caso de las leucemias, se han diferenciado los procesos agudos de los crónicos en base a las características citológicas de las células proliferantes (inmaduras y atípicas en el primer caso y más diferenciadas en el segundo). De esta forma, las neoplasias linfoides se clasificarían en leucemias y linfomas, dividiéndose las primeras en leucemias linfoblásticas agudas (LLA) y síndromes linfoproliferativos crónicos (SLPC) y los segundos en linfomas Hodgkin (LH) y no-Hodgkin (LNH). Actualmente este modelo de clasificación, ambiguo y con grupos muy heterogéneos, está sometido, como veremos más adelante, a una intensa revisión.

Figura 1. Esquema general de la hematopoyesis.



- BFU-E = Unidad formadora de colonias eritroides precoces.
- CFU-E = Unidad formadora de de colonias eritroides precoces.
- GM-CSF = Factor estimulador de colonia de granulocitos y macrófagos
- IL = Interleuquina.
- CFU-G = Unidad formadora de colonias granulocíticas.
- M-CSF = Factor estimulador de colonias de macrófagos

Fuente: Rodés J, Guardia J. Medicina Interna, 2004(1)

Clasificación de las neoplasias linfoides

Las neoplasias de origen linfoide forman un grupo de entidades heterogéneas y durante muchos años han sido clasificadas teniendo en cuenta únicamente criterios morfológicos y citoquímicos, tal y como propuso el grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) en 1976(2;3). Este grupo clasificó las neoplasias linfoides en leucemias linfáticas agudas (LLA), Síndromes Linfoproliferativos Crónicos (SLPC) y Linfomas (Hodgkin y no-Hodgkin). La caracterización y clasificación de las neoplasias linfoides y sobretodo la de los linfomas no Hodgkin ha sido controvertida y se han propuesto múltiples clasificaciones. Inicialmente las clasificaciones se basaron exclusivamente en criterios morfológicos: Rappaport, 1966(4), Lukes-Collins, 1974 (5) y Kiel, 1974 (6). La clasificación adaptada de Kiel, basada en la morfología e inmunofenotipo, fue la primera en caracterizar importantes entidades clínico-patológicas y ha sido ampliamente utilizada en Europa.

A finales de la década de los 70, el *National Cancer Institute* de los EEUU desarrolló la Working Formulation (WF) (7;8). La WF no se propuso como una nueva clasificación, sino como una forma de conversión entre los diferentes sistemas. Se basaba principalmente en la clasificación de Lukes-Collins(5). Las principales entidades de la WF estaban basadas en las diferencias en el pronóstico y era fundamentalmente útil para su utilización en la clínica.

Al inicio de los años 90, con la introducción de las técnicas inmunofenotípicas y de biología molecular se demostró que entidades individuales eran heterogéneas. Los estudios citogenéticos revelaron la importancia de las traslocaciones cromosómicas con disregulación de los genes en la patogénesis y comportamiento clínico de muchas leucemias y linfomas. Estos conocimientos fueron la base de la *Revised European American classifications of Lymphoid neoplasm (R.E.A.L)* publicada en 1994 (9) . Esta clasificación tiene en cuenta la morfología, inmunología, citogenética y técnicas moleculares. Los principios de la clasificación REAL han tenido un gran impacto al considerar que el diagnóstico debe realizarse desde una aproximación múltiple y que, a pesar de que en algunos casos pueden ser suficientes los datos de morfología, la exactitud del diagnóstico se ve aumentada considerablemente cuando se tienen en cuenta los datos inmunofenotípicos y genéticos. La clasificación actual de las enfermedades hematológicas, publicada en el año 1999 y realizada por la Organización Mundial de la Salud (10;11), se basa en la *R.E.A.L*, y puede considerarse como una actualización de ésta. Las entidades nosológicas están definidas basándose en la morfología, fenotipo, genotipo y características clínicas. Estratifica a las enfermedades

hematológicas teniendo en cuenta la estirpe celular en: neoplasias mielodes, neoplasias linfoides, neoplasias de los histiocitos y células dendríticas y neoplasias de los mastocitos.

Dentro de las neoplasias linfoides la clasificación de la OMS reconoce 3 grandes categorías:

- Neoplasias de células B
- Neoplasias de células T/NK
- Linfomas de Hodgkin

Las neoplasias de células B y T se clasificarían en linfoblásticas o de células precursoras y periféricas o de células maduras y dentro de ellas la subdivisión se realizaría teniendo en cuenta su presentación clínica principal.

La mayoría de registros de cáncer utilizan para la codificación de las neoplasias la clasificación internacional de las enfermedades para la oncología (ICD-O). Estas clasificaciones son una adaptación del capítulo referente a las neoplasias de las clasificaciones internacionales para las enfermedades publicadas por la OMS (CIE9, CIE10) y permiten la codificación de las neoplasias según la localización, la histología (morfología), el comportamiento (maligno, benigno, in situ, comportamiento incierto o metastásico) y el grado de diferenciación. La primera edición de estas clasificaciones para la oncología (*International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O 1ª ed*) (12), se publicó en 1976, y representa una extensión del capítulo II (Neoplasias) de la Novena revisión de la Clasificación Internacional para las enfermedades (CIE-9) .

En el Registro de cáncer de Girona se utilizó para la codificación de las neoplasias diagnosticadas durante el período 1994-1997 la *Internacional Classification of Diseases for Oncology second editon (ICD-O 2ª ed)* (13). La sección de morfología en el capítulo de los linfomas no Hodgkin se adapta a los términos propuestos por la Working Formulation (WF)(14) . En esta clasificación, no constan los nuevos términos morfológicos para las neoplasias linfoides que aparecen en la nueva clasificación para las enfermedades hematológicas de la OMS (10). Para la codificación de las neoplasias diagnosticadas en el periodo 1998-2001 se utilizó la ICD-O 3ª edición (15), en la cual los códigos para las enfermedades hematológicas corresponden a la clasificación propuesta por la OMS(10) [Figura 2]. La Tabla 1 muestra las entidades morfológicas propuestas por la última clasificación de la OMS y su correspondencia con los códigos de la ICD-O-3.

Los casos de leucemias/linfomas de células precursoras en los que se desconoce el fenotipo (9835/9727) se han analizado conjuntamente con los casos de leucemias/linfomas de células B precursoras. Se asume que la mayoría de los casos con fenotipo desconocido corresponden a leucemias/linfomas de células B precursoras.

Existen pocos estudios que evalúen la incidencia de las neoplasias linfoides teniendo en cuenta los diferentes subtipos histológicos y casi todos ellos se han basado en clasificaciones anteriores a la OMS (16) (17).

Figura 2 Correspondencia entre las diferentes ediciones de las clasificaciones internacionales de las enfermedades, clasificaciones internacionales para la oncología, la clasificación de la morfología de los linfomas y periodos del Registro de cáncer de Girona.

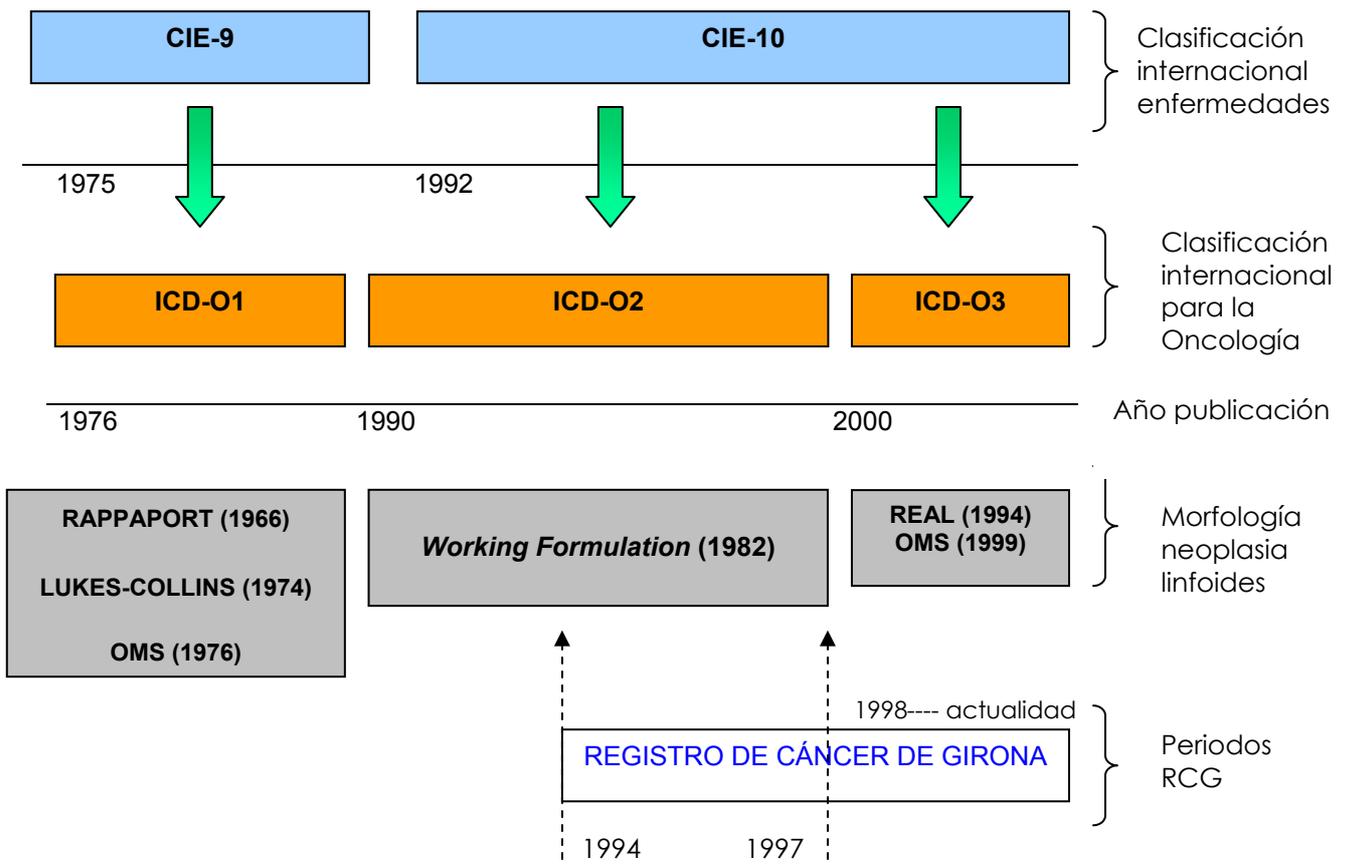


Tabla 1 Clasificación de las neoplasias linfoides según la clasificación de la OMS, y su correspondencia con los códigos de la ICD-O 3.

	ICD-O 3ª ed.
I.-Neoplasias de células B	
Neoplasias de las células B precursoras	
Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B precursoras	9835; 9836;9728
Neoplasias de células B maduras (periféricas)	
Leucemia linfática crónica (LLC)/Linfoma linfocítico de células pequeñas	9823; 9670
Leucemia prolinfocítica de células B	9833; 9832
Linfoma linfoplasmocitoide /Macroglobulinemia de Waldenström	9671; 9761
Linfoma esplénico de la zona marginal	9689
Leucemia de células peludas	9940
Neoplasias de células plasmáticas	
- Plasmocitoma solitario de hueso	9731
- Mieloma/Leucemia de células plasmáticas	9732/9733
- Plasmocitoma extraóseo	9734
- Enfermedad de las cadenas pesadas	9762
Linfoma de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT)	9699
Linfoma de la zona marginal nodal	9699
Linfoma folicular (todos los grados)	9690;9691;9695;9698
Linfoma de las células del manto	9673
Linfoma B difuso de células grandes	9680; 9684
Linfoma primario de cavidades	9678
Linfoma B de células grandes mediastínico (tímico)	9679
Linfoma de Burkitt/ Leucemia de Burkitt	9687;9826
II.- Neoplasias de células T y NK	
Neoplasias de las células T precursoras	
Leucemia/linfoma linfoblástico de células T precursoras	9837; 9729
Linfoma blástico de células NK	9727
Neoplasias de células T maduras (periféricas)	
Leucemia prolinfocítica de células T	9834
Leucemia linfocítica de células T grandes granulares	9831
Leucemia agresiva de células NK	9948
Leucemia /Linfoma de células T adultas (HTLV1+)	9827
Leucemia/Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal	9719
Linfoma de células T, tipo enteropatía	9717
Linfoma de células T hepatoesplénico	9716
Linfoma de células T subcutáneo tipo panaculitis	9708
Micosis fungoide/Síndrome de Sezary	9700; 9701
Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario	9718; 9709
Linfoma de cels T periférico/ Linfoma linfoepiteliode/Linfoma de Lennert	9702
Linfoma angioinmunoblástico de células T	9705
Linfoma anaplásico de células grandes	9714
III.-Linfoma de Hodgkin	
Linfoma de Hodgkin, SAI	9650
Linfoma de Hodgkin clásico, Rico en linfocitos	9651
Linfoma de Hodgkin clásico, Celularidad mixta	9652
Linfoma de Hodgkin clásico, Depleción linfocítica	9653;9654;9655
Linfoma de Hodgkin clásico, Esclerosis Nodular	9663;9664;9665;9667
Linfoma de Hodgkin Predominio linfocítico nodular	9659

MALT: Mucosa-associated lymphoid tissue; SAI: Sin otra especificación

Epidemiología de las neoplasias linfoides.

Incidencia

En Europa las neoplasias linfoides representan en los hombres el 6,3 % de todos los cánceres registrados en el período 1993-1997, siendo la quinta causa más frecuente de cáncer. En las mujeres son la tercera causa, representando el 5,8 % de todas las neoplasias diagnosticadas (18).

Al igual que en Europa, las NL en Girona representan en los hombres el 6,5 % de todos los cánceres registrados en el período 1994-2001, siendo la quinta causa más frecuente de cáncer. En las mujeres son la tercera causa de cáncer, representando el 6,8 % de todas las neoplasias diagnosticadas en la mujer (19)

Existen importantes variaciones geográficas en la incidencia. Las cifras más altas se dan en América y oeste de Europa y las más bajas en el este de Europa y Asia(18)

Los mayoría de estudios epidemiológicos poblacionales de tendencia, supervivencia y mortalidad se han llevado a cabo teniendo en cuenta las entidades clásicas de las neoplasias linfoides (LNH, LH, Leucemias linfoides agudas y síndromes linfoproliferativos crónicos) y la mayoría de estos estudios hacen referencia a los LNH que son la entidad clásica más frecuente de las NL.

Tendencia de la incidencia

En los 20 últimos años la incidencia de los LNH, ha aumentado a un ritmo del 3-5% anual según se ha reportado en estudios realizados en Europa(20) , Estados Unidos (17;21;22), Asia (23) y Canadá(24).

En Cataluña y según los datos del Registro de cáncer de Tarragona el incremento de la incidencia de los LNH para el periodo 1980-1997 ha sido del 6,1% anual en los hombres y del 4,8% en mujeres, más marcado en menores de 64 años y relacionado con el SIDA(25), siendo uno de los tumores que han experimentado un mayor incremento en la incidencia.

Un análisis edad-periodo-cohorte llevado a cabo con los datos de incidencia de los registros de Navarra y Zaragoza (1973-1991) (26), muestra un incremento del 5% por año de los LNH. Este aumento afecta sobretodo al grupo de adultos y parece que es el resultado no solo de un efecto periodo sino también de un efecto cohorte.

Mortalidad por LNH

La mortalidad por LNH en España (1952-1996) (27) ha aumentado sustancialmente. La media anual de incremento ha sido del 5,8% en mujeres y 4,7% en hombres, lo que coloca los LNH entre las localizaciones tumorales que han presentado mayor ascenso. Sin embargo durante la década de los 90 la mortalidad por esta causa se ha estabilizado, con tasas ajustadas para el 1999 en torno a los 5,5 casos por 100.000 personas-año en hombres y 3,6 casos por 100.000 mujeres-año.

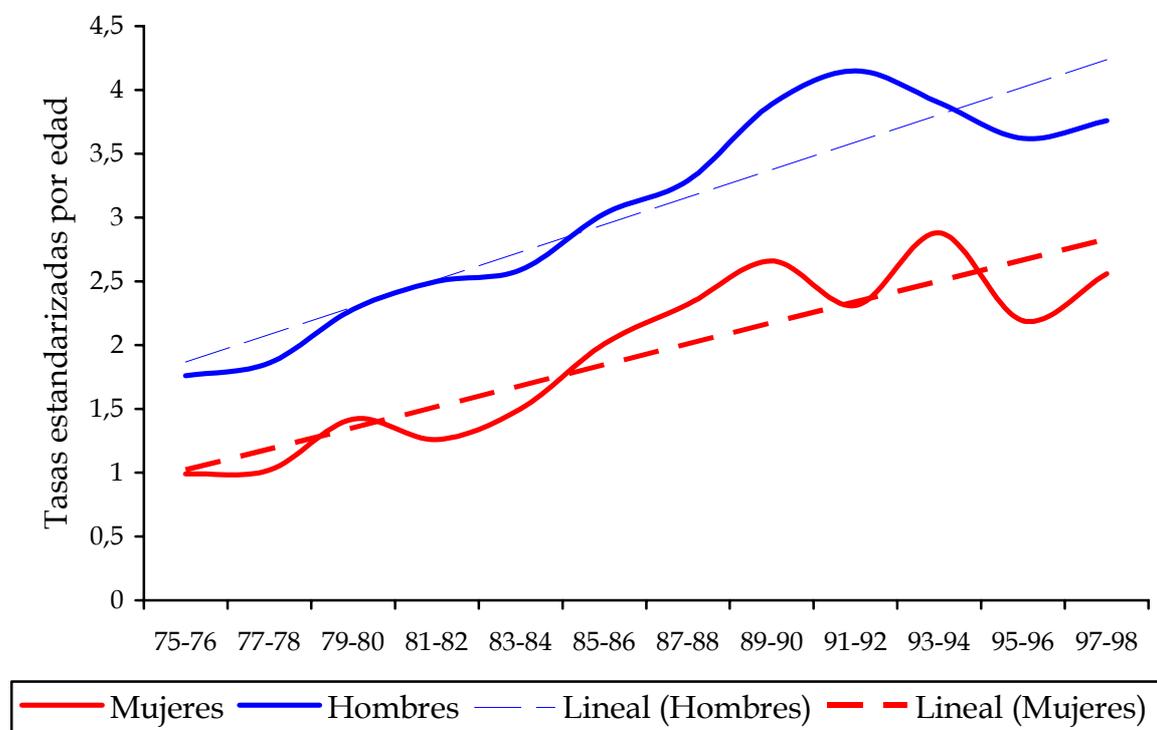
Las tasas de mortalidad específicas por edad presentan una tendencia creciente. El aumento es mucho más marcado en los grupos de edad por encima de los 50 años. Las tasas son ligeramente menores para las mujeres, lo cual se corresponde bien con la razón varón:mujer en la incidencia de los linfomas (alrededor de 1,5).

El riesgo asociado al año de nacimiento aumenta en sucesivas generaciones, sobretodo en los mayores de los 40 años, el riesgo asociado a la cohorte de nacimiento disminuye en generaciones posteriores a 1970, probablemente debido al mayor éxito terapéutico en niños y adultos jóvenes. El efecto periodo, también ascendente, se estabiliza durante los últimos quinquenios en estos grupos de edad.

En Cataluña y para el periodo 1975-1998 ha habido un incremento significativo global de la mortalidad del 3,4% anual para los hombres, sin embargo el porcentaje de cambio anual entre 1989-90 y 1997-98 fue del -0,7% y de 4,2% en las mujeres (28) [Figura 3].

Datos más recientes sobre el efecto de la edad, el periodo y la cohorte de nacimiento en la tendencia de la mortalidad por LNH durante el periodo 1978-2002 en Cataluña muestra un aumento de un 3,2% en los hombres y un 3,6% en las mujeres. No obstante el efecto del periodo nos muestra como durante la década de los 90 la mortalidad por esta causa se ha estabilizado. El efecto de la edad muestra un ascenso de las tasas con la edad. Respecto al efecto cohorte, se observa un aumento progresivo del riesgo para las sucesivas generaciones nacidas a principios de siglo, y a partir de los años 20 las sucesivas generaciones presentan riesgos estables, excepto las generaciones nacidas a mediados de los años 60 [Figura 4] y [Figura 5] (29).

Figura 3. Tendencia de la mortalidad por LNH. Cataluña 1975-1998



Fuente: Fernández et al. Tendencia de la mortalidad por cáncer en Cataluña (28)

Figura 4. Efecto edad-periodo-cohorte de la mortalidad por LNH en Catalunya, 1978-2002, en los hombres.

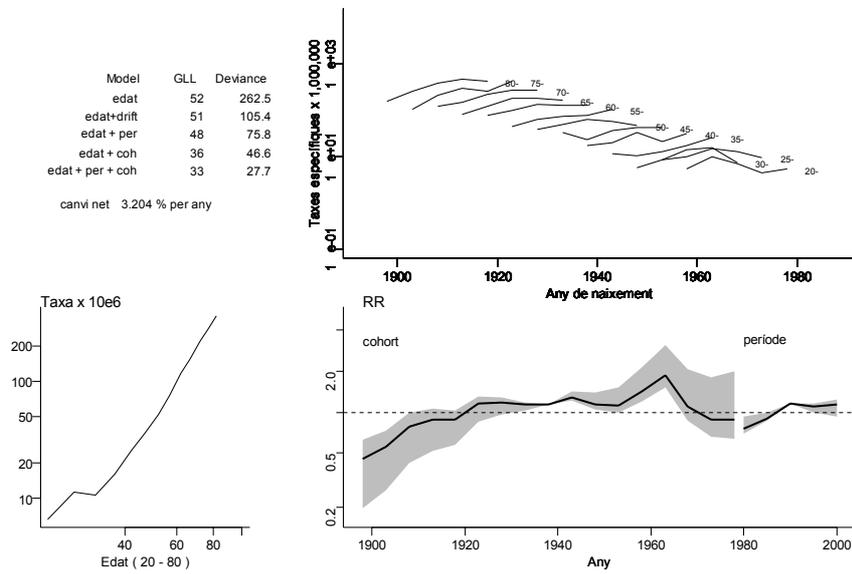
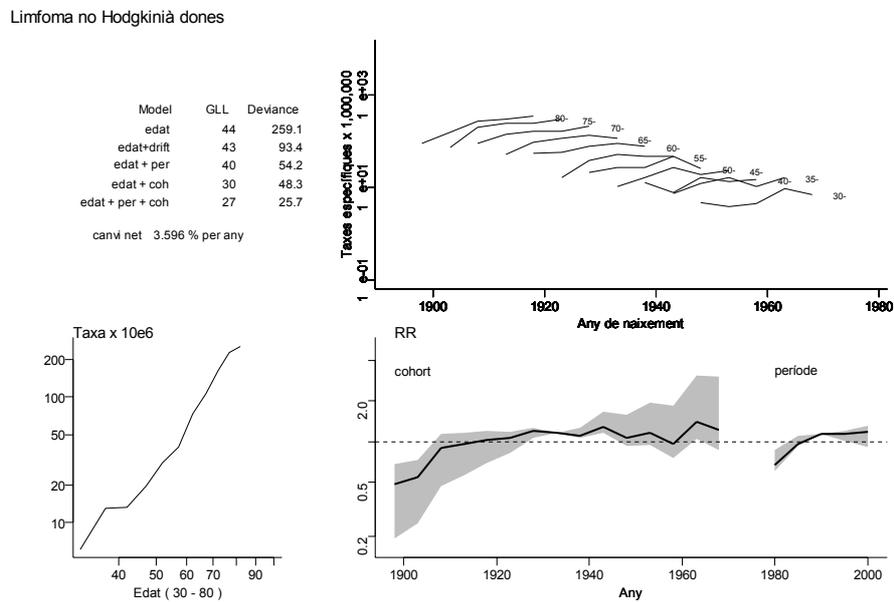


Figura 5. Efecto edad-periodo-cohorte de la mortalidad por LNH en Catalunya, 1978-2002, en las mujeres.



Fuente: Puig X et al. Tendències de la mortalitat a Catalunya, 1978-2002. Models edat/periode/cohort(29)

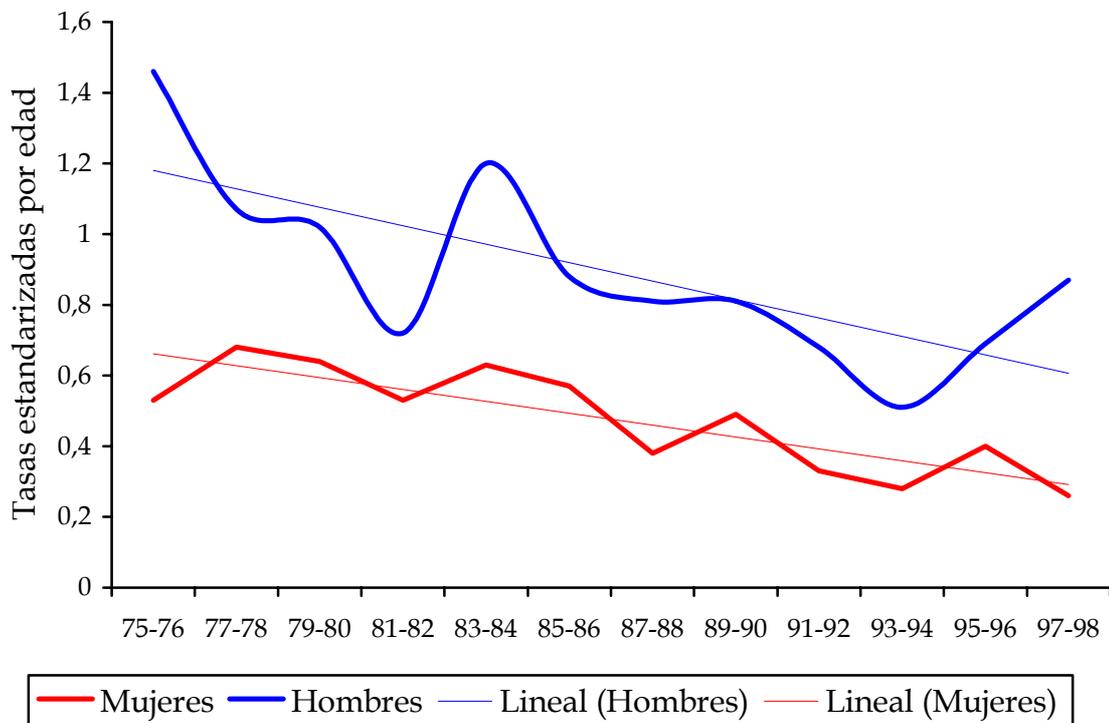
Mortalidad por LH

La mortalidad por LH ha presentado una tendencia decreciente en ambos sexos, producida sobretudo por la disminución en los grupos de edades tempranas. El porcentaje de cambio anual entre 1975-1976 y 1997-98 fue del -2,9 ($p<0,05$) y del 0,7 entre 1988-1989 y 1997-98, en los hombres. En las mujeres el porcentaje de cambio anual en la tendencia de las tasas de mortalidad fue del -3,5% entre 1975-1976 ($p<0,05$) y del -3,6% ($p<0,05$) entre 1988-1889 y 1997-1998.

En el análisis edad-periodo-cohorte realizado con los datos de mortalidad en Cataluña (1978-2002)(29), el efecto de la edad muestra un pico alrededor de los 30 años. La evolución de la mortalidad por LH en los hombres ha experimentado un descenso del -2,7%, cabe destacar del efecto periodo el aumento ligero en el primer tramo para después descender y en el último quinquenio mantenerse estable

La curva del efecto de la cohorte de nacimiento muestra un mayor riesgo de mortalidad en las generaciones de las primeras décadas del siglo, y un descenso posterior. No obstante en la última parte de la curva se observa un aumento del riesgo de mortalidad de las cohortes que nacieron alrededor de los 60(29).

Figura 6. Tendencia de la mortalidad por LH. Cataluña 1975-1998

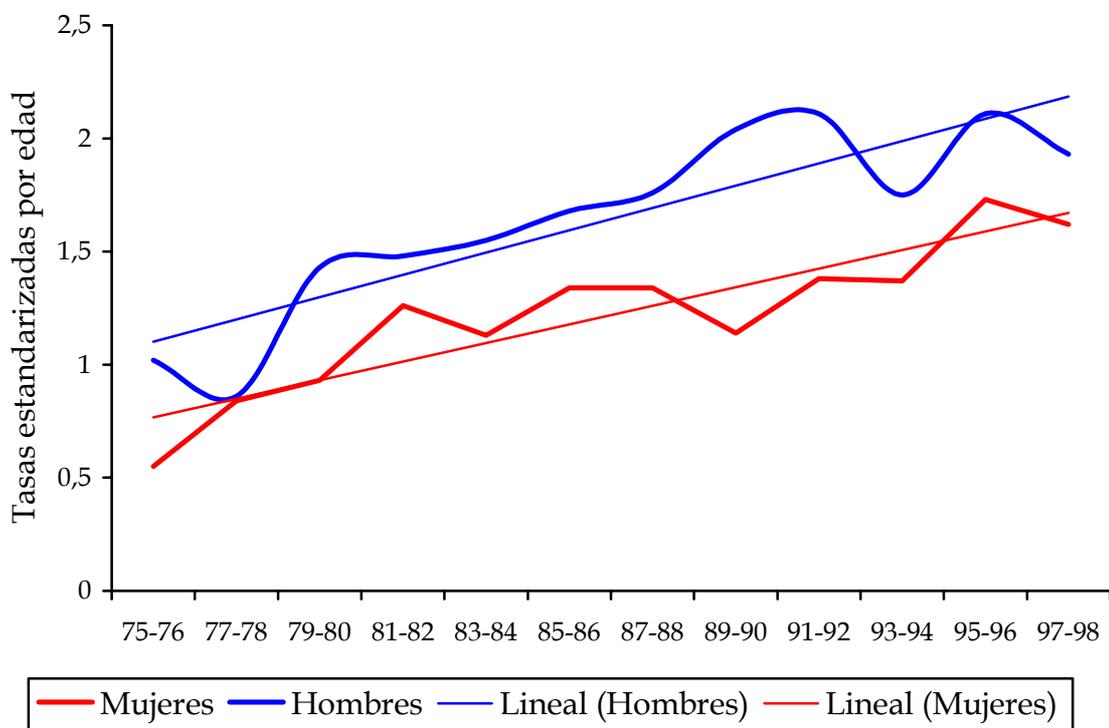


Fuente: Fernández et al. Tendencia de la mortalidad por cáncer en Cataluña (28)

Mortalidad por mielomas.

En el estudio de la tendencia de la mortalidad por mieloma en Cataluña para el periodo 1975-1998, el porcentaje de cambio anual entre 1975-1976 y 1997-98 fue del +2,8 (p<0,05) y del -0,2% entre 1988-1989 y 1997-98, en los hombres. En las mujeres el porcentaje de cambio anual en la tendencia de las tasas de mortalidad fue del +3,4% entre 1975-1976 (p<0,05) y del +4,1% (p<0,05) entre 1988-1889 y 1997-1998 (28) [Figura 7].

Figura 7. Tendencia de la mortalidad por mielomas. Cataluña 1975-1998



Fuente: Fernández et al. Tendencia de la mortalidad por cáncer en Cataluña (28)

Como conclusión existe un aumento significativo en la mortalidad por los LNH desde 1975 con una estabilización a partir de la década de los 90. Existe un efecto cohorte sobretodo en las generaciones nacidas a partir de 1960 y probablemente relacionado con el SIDA. Existe también un efecto periodo, estabilizándose la mortalidad a partir de los 90, probablemente relacionado con las mejoras en el tratamiento de los LNH. Sin embargo la mortalidad por LH experimenta un descenso mantenido desde 1975 hasta 1998. La tendencia de la mortalidad por mielomas experimenta un incremento significativo tanto en hombres como en mujeres, estabilizandose a partir de los 90. La tendencia de la mortalidad de las leucemias linfoides, es difícil de evaluar ya que los estudios de tendencia sobretodo de mortalidad suelen analizar las leucemias en su conjunto (linfoides y mieloides), ya que existe una baja precisión en la certificación de la causa básica de mortalidad en el caso de las leucemias.

Factores de riesgo de las neoplasias linfoides

En la mayoría de los subtipos morfológicos de las NL los factores de riesgo son aún desconocidos; en los últimos años, diversos estudios epidemiológicos han permitido identificar algunos de los factores de riesgo asociados a estas neoplasias. Entre los factores etiológicos, algunos de ellos factores de riesgo establecidos y otros en estudio, están [Tabla 2] (30):

Agentes infecciosos

1. Virus

Algunos subtipos de las NL se asocian a infecciones víricas como por ejemplo los linfomas de Burkitt con el virus de Epstein Barr (VEB) (31;32). Linfomas foliculares, linfomas de la zona marginal, linfomas *MALT* y mieloma múltiple se ha asociado con la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) (33-37) , el herpes virus 8 (HHV-8)(38;39) y el retrovirus humano linfotrófico de células T tipo I HTLV-1 asociado a los LNH de células T en adultos con inmunofenotipo CD4+. Esta infección es endémica del sudeste Asiático, África y América central (40) .

Los pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA) secundaria a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen un riesgo elevado (50-100 veces) de presentar LNH(41;42). La inmunosupresión causada por el VIH incrementa el riesgo de aparición de linfomas B más agresivos (linfoma de células B grandes, inmunoblásticos y primario de cavidades), en estadios más avanzados y con localización extranodal (el sistema nervioso central y médula ósea), así como una menor tasa de respuesta al tratamiento combinado quimioterápico (50%) y una menor supervivencia. A partir del año 1996 con la introducción de la terapia combinada antiretroviral altamente efectiva (TARGA) se ha reducido su incidencia (43;44), y se ha mejorado su pronóstico(45).

2. Bacterias

La infección por *Helicobacter pylori* constituye un factor etiológico en el desarrollo del Linfoma de la zona marginal extranodal (Linfoma *MALT*) de localización gástrica (46), (47) y los linfomas de la zona marginal esplénico(48). La erradicación del *Helicobacter pylori* es fundamental para la regresión y tratamiento de este tipo de linfomas.

Alteraciones de la inmunidad

Aparte de la inmunodeficiencia adquirida por la infección del VIH comentada anteriormente, otras alteraciones de la inmunidad también se asocian con un riesgo elevado de padecer NL: Autoinmunidad. Se ha observado un riesgo relativo elevado (2-44 veces) en pacientes con enfermedad celiaca, dermatitis herpetiforme, lupus eritematoso sistémico(49), artritis reumatoide(50), síndrome de sicca(51). Inmunodeficiencia congénita. Los síndromes de inmunodeficiencia congénita (síndrome de ataxia-telangiectasa, Síndrome de Wiskott-Aldrich) se asocian a un riesgo elevado de LNH (52) Inmunosupresión yatrogénica. Se ha observado tasas de incidencia elevadas en los pacientes que han sido tratados con terapia inmunosupresora después de un trasplante(53).

Factores ocupacionales

Exposición a pesticidas y herbicidas. Algunos estudios epidemiológicos muestran un riesgo elevado para algunos tipos de cáncer (entre ellos los LNH) con la exposición a pesticidas (insecticidas organoclorados y organofosfatados) y herbicidas (Fenoxiherbicidas, clorofenoles) (54), aunque algunos estudios no son concluyentes(55) . Hay otros tipos de profesiones no agrícolas que se asocian al riesgo de las neoplasias linfoides: trabajadores del caucho, de las refinerías de petróleo o del cloruro de vinilo.

Radiaciones

La radiación ionizante se asocia a un mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de tumores linfoproliferativos (56;57)

Factores relacionados con el estilo de vida.

Dieta. El consumo de grasas saturadas y carnes rojas se ha asociado a la incidencia de los LNH(58), mientras que el consumo de frutas y cereales son un factor protector(59) . Tabaco. Estudios casos-contróles y de cohortes encuentran una débil asociación entre el consumo de tabaco y el riesgo de LNH(60;61), el tabaco se ha relacionado con LNH de mal pronóstico y con los linfomas foliculares.

Tintes para el cabello: a pesar de que los hallazgos son inconsistentes, algunos estudios casos-control muestran asociación entre la utilización de tintes antes de 1980 y durante más de 25 años y la incidencia de linfomas no Hodgkin tipo folicular(62) (63).

Consumo de antibióticos. o bien la infección/inflamación asociada al consumo de antibióticos se ha relacionado con la incidencia de los LNH (64) , también se ha relacionado con el consumo de antiepilépticos.

Radiación ultravioleta. Estudios ecológicos muestran una correlación temporal y espacial entre las tasas de incidencia de los LNH y la radiación solar, el mecanismo propuesto es el efecto inmunosupresor de la radiación ultravioleta (65). Un estudio caso-control publicado recientemente demuestra una débil asociación entre la exposición, la sensibilidad al sol y la incidencia de LNH (66) . Estudios recientes no encuentran asociación con la radiación ultravioleta(67) e incluso muestran que podría ser un factor protector(68).

Nivel socioeconómico. El riesgo de LH en jóvenes adultos se había relacionado previamente con un nivel socioeconómico alto. Resultados de diferentes estudios llevados a cabo recientemente encuentran una asociación positiva entre la incidencia de los linfomas de Hodgkin (variante celularidad mixta) y leucemias en edad infantil (<14 años) y el nivel socioeconómico desfavorable (69;70).

Factores genéticos.

Oncogenes. Algunos oncogenes están implicados en la patogénesis y el desarrollo de los linfomas. En los linfomas de Burkitt endémicos y no endémicos y los linfomas de las células del manto, se han observado traslocaciones cromosómicas (71;72).

La identificación de familias con múltiples casos de NL en familiares de primer y segundo grado hace pensar que exista una posible predisposición genética(73) (74).

Tabla 2. Neoplasias linfoides. Factores de riesgo

Establecidos	Es estudio
Virus <ul style="list-style-type: none"> - Epstein Barr (VEB) - Retrovirus humano HTLV-1 - Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) Bacterias <ul style="list-style-type: none"> • <i>Helicobacter pylori</i> 	Virus <ul style="list-style-type: none"> • Herpes virus 8 (HVS-8) • Virus hepatitis C (VHC)
Alteraciones en la inmunidad <ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencia adquirida (VIH) • Autoinmunidad. • Inmunodeficiencia congénita • Inmunosupresión yatrogénica. 	Fármacos <ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos • Antiepilépticos (hidantoína)
Ocupación <ul style="list-style-type: none"> • Exposición a pesticidas y herbicidas 	Ocupación <ul style="list-style-type: none"> • Trabajadores del caucho • Refinerías de petróleo • Cloruro de vinilo
	Factores relacionados con el estilo de vida <ul style="list-style-type: none"> • Dieta • Obesidad • Tabaco • Alcohol • Tintes para el cabello • Nivel socioeconómico
Radiación <ul style="list-style-type: none"> • Radiación ionizante 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiación Ultravioleta
	Factores genéticos

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La incidencia de las NL ha aumentado significativamente en los últimos 20-30 años, si bien las causas de este incremento no son del todo conocidas, parece que la mejora diagnóstica de dichas enfermedades y la epidemia del SIDA han contribuido en parte a la creciente incidencia reportada recientemente.

La mejora en las técnicas diagnósticas han hecho que recientemente se hayan identificado nuevas entidades morfológicas dentro de las NL y ello ha hecho que se hayan publicado diferentes clasificaciones. Estos cambios en las clasificaciones han supuesto un gran avance en el conocimiento de estas patologías pero han dificultado el poder monitorizar la tendencia y comparar la incidencia con otras áreas, por eso parece justificado este estudio de reclasificación retrospectiva ya que nos permitirá evaluar la incidencia poblacional de las grandes categorías tumorales de las NL, y nos permitirá en los próximos años la comparación con otras áreas y monitorizar los cambios en la incidencia.

También se ha constatado que cada entidad que engloban las NL son entidades diferentes desde el punto de vista epidemiológico, por lo tanto es importante conocer cuál es la incidencia real de cada entidad como base para los estudios epidemiológicos y mejorar el conocimiento que se puede aportar a los clínicos respecto al pronóstico individualizado de cada entidad.

Existen variaciones geográficas en la supervivencia de las NL, parte de estas diferencias en la supervivencia estarían explicadas por la falta de estandarización en el diagnóstico y clasificación de las enfermedades hematológicas.

El VIH juega un papel importante en la incidencia de los LNH y es por ello que desde el inicio de la epidemia del SIDA se ha considerado a los LNH como enfermedad definitoria del SIDA, para cuantificar el riesgo de cáncer en general en los pacientes con SIDA se han llevado a cabo estudios de cohorte retrospectivo en diferentes áreas, (América del Norte, Australia, Italia y Suiza), hasta el momento no se ha realizado ningún estudio en España.

Parace que la epidemia del SIDA ha jugado un papel importante en la creciente tendencia de la incidencia de estas enfermedades, en nuestra área no se ha cuantificado por el momento, cual es el papel del VIH en la incidencia de esta patología

así como tampoco cuál es la fracción poblacional que se debe al VIH en la incidencia de la neoplasias linfoides. Es por ello que parece justificado estimar el riesgo de neoplasias linfoides en pacientes con SIDA en nuestra área, así como evaluar que fracción de la incidencia de las neoplasias linfoides se debe a la infección por el VIH, para ello la única forma de cuantificarlo es través de los estudios de cohortes de los pacientes infectados por el virus VIH.

**PARTE I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA INCIDENCIA Y
SUPERVIVENCIA POBLACIONAL DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES**

OBJETIVOS

1. Reclasificación de las NL diagnosticadas en la Región Sanitaria Girona en el periodo entre 1994 y 2001 de acuerdo con la última clasificación de la OMS.
2. Estimar la incidencia poblacional de las NL en el RCG en el periodo 1994-2001, según el sexo y la edad, teniendo en cuenta las diferentes entidades histopatológicas a partir de la clasificación de la OMS.
3. Analizar la distribución geográfica de la incidencia de las NL y sus variantes morfológicas.
4. Comparación nacional e internacional de la incidencia de las neoplasias linfoides.
5. Estimar la supervivencia observada y relativa poblacional de las variantes histológicas más frecuentes
6. Comparación nacional e internacional de la supervivencia observada y relativa de las neoplasias linfoides.

HIPÓTESIS

Hipótesis respecto a la clasificación

La utilización de la ICD-O-3 con respecto a la ICD-O-2 permite homogeneizar la codificación y clasificación correcta de los nuevos subtipos morfológicos para las neoplasias linfoides aparecidos en la última clasificación de la OMS para las enfermedades hematológicas.

Hipótesis respecto a la incidencia

La incidencia poblacional varía entre los diferentes subtipos morfológicos que engloban las NL.

Existen diferencias en la incidencia de los diferentes subtipos morfológicos de las NL entre hombres y mujeres.

Existe variabilidad geográfica en la incidencia poblacional de las NL.

Hipótesis respecto a la supervivencia

Existen diferencias en el pronóstico de las NL según el subtipo morfológico.

El pronóstico de los subtipos morfológicos de las NL varía según el sexo.

Existen variaciones geográficas en la supervivencia de las NL, parte de estas diferencias en la supervivencia estarían explicadas por la falta de estandarización en el diagnóstico y clasificación de las enfermedades hematológicas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

El Registro de Cáncer de Girona (RCG) es un registro de base poblacional que abarca la Región Sanitaria Girona (RSGi), que corresponde a la provincia de Girona excepto la comarca de la Cerdaña(19). La población cubierta por el RCG según el censo de 2001(75) fue de 564.106 habitantes. Las fuentes de información del registro fueron todos los hospitales, los laboratorios de anatomía patológica (citologías, biopsias y necropsias) y de hematología de la RSGi, así como los centros de referencia situados fuera de ésta. Se completó la información con la proporcionada por los certificados de defunción. La exhaustividad estimada del registro es del 96,3%.(76) .

Se recogió también información sobre el método diagnóstico del cáncer(77), la fecha de diagnóstico, edad, localización de la neoplasia, diagnóstico histológico, fecha y causa de la defunción.

Reclasificación según los términos propuestos por la OMS para las enfermedades hematológicas.

En una primera fase de este estudio se procedió a la revisión de todos los informes de anatomía patológica y de hematología de estos diagnósticos y su posterior recodificación en función de los diagnósticos originales según los términos propuestos por la OMS. En el 3% de los casos el diagnóstico original por parte del patólogo fue en los términos propuestos por la *Working Formulation WF*(78), en estos casos se buscó la correspondencia con la clasificación de la OMS siguiendo las tablas de equivalencia publicadas entre las diferentes clasificaciones (79) [Tabla 3]. Para la conversión entre la ICD-O2 y la ICD-O3 en el caso de los LH se siguió las recomendaciones de la OMS en la cuál se considera que muchos diagnósticos de los LH de predominio linfocítico difuso diagnosticados en el pasado (ICDO2 9657/9658) correspondían probablemente a LH clásico rico en linfocitos (ICDO3/ 9651), o más frecuentemente, a Linfomas B difuso de células grandes rico en linfocitos T.

PARTE I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA POBLACIONAL DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES

Tabla 3. Equivalencia de los códigos entre la ICD-O-2 y la ICD-O-3.

	ICD-O 2° ed.	ICD-O 3° ed.
I.-Neoplasias de células B		
Neoplasias de las células B precursoras		
Leucemia / Linfoma linfoblástico de células precursoras B	9821, 9685	9835, 9836; 9727; 9728
Neoplasias de células B maduras (periféricas)		
Leucemia linfática crónica (LLC)/Linfoma linfocítico de células pequeñas	9823; 9670; 9672	9823; 9670
Leucemia prolinfocítica de células B	9825	9832 ; 9833
Linfoma linfoplasmocitoide /Macroglobulinemia de Waldenström	9671;9611;9761	9671;9761
Linfoma esplénico de la zona marginal	-	9689
Leucemia de células peludas	9940	9940
Neoplasias de células plasmáticas		
• Plasmocitoma solitario de hueso	9731	9731
• Mieloma / leucemia de células plasmáticas	9732/9830	9732/9733
• Plasmocitoma extraóseo	-	9734
• Enfermedad de las cadenas pesadas, alfa, mu, gamma,	9762, 9763, 9764	9762, 9764
Linfoma de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT)	9764	9699
Linfoma de la zona marginal nodal	(9710, 9711, 9715)*	9699
Linfoma folicular (todos los grados)	9676,9690-98	9675, 9690-91;9695;9698
Linfoma de las células del manto	9673,9677	9673
Linfoma B difuso de células grandes	9632;9680-84;9688;9712	9680;9684
Linfoma primario de cavidades	-	9678
Linfoma B de células grandes mediastínico (tímico)	-	9679
Linfoma de Burkitt/ Leucemia de Burkitt	9687;9826	9687;9826
II.- Neoplasias de células T y NK		
Neoplasias de las células T precursoras		
Leucemia / linfoma linfoblástico de células T precursoras	9821	9837; 9729
Neoplasias de células T maduras (periféricas)		
Leucemia prolinfocítica de células T	-	9834
Leucemia linfocítica de células T grandes granulares	-	9831
Leucemia agresiva de células NK	-	9948
Leucemia /Linfoma de células T adultas (HTLV1+)	9827	9827
Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal	9713	9719
Linfoma de células T, tipo enteropatía	-	9717
Linfoma de células T hepatoesplénico	-	9716
Linfoma de células T subcutáneo tipo panaculitis	-	9708
Micosis fungoide/Síndrome de Sezary	9700;9701	9700; 9701
Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario	9709	9718; 9709
Linfoma de células T periférico/ Linfoma linfoepiteliode/ Linfoma de Lennert	9702;9703;9704;9706;9707	9702
Linfoma angioinmunoblástico de células T	9705	9705
Linfoma anaplásico de células grandes	9714	9714
III.-Linfoma de Hodgkin		
Linfoma de Hodgkin, SAI	9650	9650
Linfoma de Hodgkin clásico, rico en linfocitos	9657;9658	9651
Linfoma de Hodgkin clásico, Celularidad mixta	9652	9652
Linfoma de Hodgkin clásico, Depleción linfocítica	9653;9654;9655	9653;9654;9655
Linfoma de Hodgkin clásico, Esclerosis Nodular	9663;9664;9665;9666;9667	9663;9664;9665;9667
Linfoma de Hodgkin Predominio linfocítico nodular	9659;9660;9661;9662	9659;9661;9662

SAI: Sin otra especificación

*Códigos utilizados en los registros americanos

Tabla 3. (Continuación).

Códigos inespecíficos de NL.	ICD-O 2ª ed.	ICD-O 3ª ed.
Neoplasias de células maduras (periféricas)		
Linfoma maligno, SAI	9590	9590
Linfoma maligno no Hodgkin, SAI	9591	9591
Linfosarcoma. SAI	9592	9591
Reticulosarcoma, SAI	9593	9591
Microglioma (C71._)	9594	9590
Linfoma maligno difuso, SAI	9595	9591
Linfoma de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin compuesto	-	9596
Linfoma maligno difuso de células pequeñas hendidas	9672	9591
Linfoma maligno indiferenciado tipo Burkitt/Tumor de Burkitt	9686	9591
Linfoma maligno linfocítico nodular moderadamente diferenciado	9694	9591
Leucemia linfoide, SAI	9820	9820

Para las neoplasias linfoides en la edad infantil se tuvo en cuenta la Clasificación Internacional para los tumores infantiles, tercera edición (ICCC3) (80).

Tabla 4. Clasificación Internacional del cáncer infantil. Tercera revisión (Enfermedades hematológicas).

Ia. Leucemias linfoides	ICD-O3
1. Leucemias de células precursoras	9835,9836,9837
2. Leucemias de células B maduras	9823,9826,9832,9833,9940
3. Leucemias de células maduras T/NK	9827,9831,9834,9948
4. Leucemias linfoides, SAI	9820
II. Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales	
Ila. Linfomas de Hodgkin	9650-9655, 9659,9661-9665,9667
Ilb. Linfomas no Hodgkin (excepto linfoma de Burkitt)	
1. Linfomas de células precursoras	9727,9728,9729
2. Linfomas de células B maduras	9670,9671,9673,9675,9678-9680,9684, 9689-9691, 9695, 9698, 9699, 9731-9734, 9761, 9762, 9764-9766, 9769, 9970
3. Linfomas de células maduras T/NK	9700-9702, 9705,9708,9709,9714,9716-9719,9767
4. Linfomas no Hodgkin, SAI	9591,9760
Ilc. Linfoma de Burkitt	9687

Análisis estadístico

Incidencia

La población cubierta por el Registro de Cáncer de Girona fue de 564.106 habitantes, 280.463 hombres y 283.643 mujeres (según el Censo de Población y Viviendas correspondiente al año 2001), correspondiendo con la población residente en la Región Sanitaria Girona. Dicha Región, con la excepción de la comarca de la Cerdaña (11.239 habitantes, 5.795 hombres y 5.444 mujeres, según el Censo de 2001), coincide con la provincia de Girona.

Se calcularon las tasas de incidencia para cada uno de los subtipos que engloban las NL, para el conjunto de los casos y para cada sexo. Las tasas específicas por edad se calcularon para 18 grupos de edad (5 años), expresadas en casos por 100.000 personas y año.

$$TB = \frac{\sum_i O_i}{\sum_i N_i} \quad [1]$$

Donde i denota el grupo de edad ($i=0-4$ años, 5-9, ..., 75-80, 84-84, 85 años o más); O_i es el número de casos incidentes observados en el grupo de edad i ; y N_i es la población en la Región Sanitaria Girona del grupo de edad i .

El cálculo de las tasas estandarizadas por edad, se realizó por el método directo utilizando la población mundial y europea como estándar para ambos sexos y año, así como para cada subtipo histológico. Esta incidencia, se ha expresado en nuevos casos según las diferentes entidades nosológicas que engloban las neoplasias linfoides para cada 100.000 habitantes de la provincia a riesgo. El denominador de estas tasas fue la población de la Región Sanitaria Girona (toda la provincia de Girona excepto la comarca de la Cerdaña), de finales del primer semestre de cada año proporcionado por el Instituto de Estadística de Cataluña (IDESCAT) (75)

$$TA = \sum_i p_i \left(\frac{n_{is}}{\sum_i n_{is}} \right) \quad [2]$$

TA: Tasas de incidencia estandarizadas según el método directo, población mundial.

Donde n_{is} el número de habitantes del grupo de edad i en la población de referencia s (s =Mundo); y p_i la probabilidad de ocurrencia de que un individuo de la Región Sanitaria Girona en el grupo de edad i padeciese de cáncer en un año cualquiera dentro del período 1994-2001, es decir $p_i = \frac{O_i}{N_i}$, donde O_i denotó el total de casos observados en el grupo de edad i y N_i la población total de la Región.

Dado que la incidencia de las entidades histológicas de las neoplasias linfoides es diferente en la población infantil (<15años) de lo observado en la población adulta, ambos grupos se evaluaron separadamente, las tasas de incidencia se expresaron en casos por millón de población a riesgo. Para el cálculo de las tasas específicas por edad se tuvo en cuenta los 4 grupos de edad estándar (0, 1-4, 5-9, 10-14 años).

Para la comparación nacional e internacional de la incidencia de las NL se utilizaron los datos publicados en el *Cancer Incidence in Five Continents, Vol VIII(18)*, los registros poblacionales de cáncer que publican sus datos en esta serie siguen unos criterios estandarizados en la recogida de los datos (81) y unos criterios de calidad reconocidos internacionalmente. Los datos hacen referencia a la incidencia para la mayoría de registros para el periodo de tiempo entre 1993-1997. El registro de cáncer de Girona publicó por primera vez los datos del período 1995-1997 en esta monografía(82), lo cuál nos permite comparar la incidencia en nuestra área con el resto de registros a nivel nacional e internacional, pero no los subtipos histológicos.

El software de la publicación internacional *Cancer Incidence in Five Continents Vol VIII(18)* permite crear nuevas entidades teniendo en cuenta la localización y la morfología. Se creó la entidad NL agrupando los casos correspondientes a LNH, mielomas, leucemias linfáticas (agudas y crónicas) y LH. Ello nos permitió calcular la incidencia ajustada a la población mundial de las NL y hacer comparaciones de la incidencia con el resto de registros en el ámbito nacional e internacional mediante la estimación del riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95%.

Análisis geográfico de la incidencia de las neoplasias linfoides

Los mapas de enfermedades proporcionan un rápido resumen visual de información geográfica compleja y permiten identificar patrones en los datos que de otro modo podrían pasar inadvertidos en las presentaciones tabulares (83). La representación gráfica de la distribución espacial de las enfermedades ha sido y es de un gran interés para mostrar geográficamente las tasas de incidencia o mortalidad con objetivos diversos, abarcando desde los puramente descriptivos (mapas de enfermedades o de mortalidad); la formulación de hipótesis relacionadas con la etiología de la enfermedad que se estudia; y la documentación o establecimiento del marco de estudios de epidemiología ambiental y espacial.

El término epidemiología espacial o geográfica, se emplea para describir estudios sobre las causas y la prevención de las enfermedades utilizando diferentes perspectivas de análisis en las que la localización de los eventos es un componente fundamental(84). Uno de sus principales objetivos es el de mostrar que parte de la variación espacial de la distribución de la ocurrencia de una enfermedad, no está explicada ni por la distribución espacial de factores explicativos conocidos, ni por una variación aleatoria.

Centrándose en el caso de la incidencia de una enfermedad, el estado de un área determinada suele evaluarse determinando, en primer lugar, que incidencia se esperaría en esa área y, a continuación, comparándola con la incidencia observada. La ratio observado/esperado se denomina razón de incidencia estandarizada (RIE) y es un estimador del riesgo relativo del área, es decir del riesgo de enfermedad en relación al grupo considerado de referencia.

Las RIE, aun cuando son ampliamente utilizadas en la representación de mapas de incidencia, tienen algunas limitaciones(85). En primer lugar, no tienen en cuenta la variación de la población entre diferentes áreas geográficas. En este sentido, las RIE extremas en el mapa y, por tanto, dominantes en el aparente patrón geográfico que pueda aparecer en el mismo, son las estimadas con menos precisión, simplemente porque su cálculo se ha basado en muy pocos casos, bien sea en el numerador (incidencia observada) o bien en el denominador (esperados). En general, además, la variación de los casos observados suele ser, en la mayoría de los casos, bastante mayor que la esperada, produciéndose lo que se denomina extra-variabilidad,

Casos observados

Para el análisis geográfico de la incidencia de los subtipos histológicos de las NL, se utilizaron los datos de pacientes aportados por el RCG para el periodo 1994-2001 agregados por municipios ($i=1,\dots,210$) y grupos de edad $k=1,\dots,18$ (0-4,5-9,.....,+85)

La distribución geográfica se ha analizado para las siguientes entidades histopatológicas de las NL.

- NL en su conjunto.

Entidades clásicas según la clasificación de la FAB.

- LNH
- LH
- Leucemias linfoides (Leucemias linfoides agudas + crónicas)
- Mielomas

Entidades según la clasificación de la OMS.

- Neoplasias de células B en su conjunto
- Linfoma/Leucemia de células precursoras
- Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas
- Linfoma B difuso de células grandes
- Linfoma folicular

Población a riesgo

El denominador utilizado fue la población de cada uno de los municipios de la RSGi (86). Como población anual, para cada grupo de edad-sexo en cada uno de los municipios de la Región, desde 1994 hasta 2001, se tomó el valor estimado en un proceso iterativo en el que se utilizó la población municipal en el año 2001 (según el Censo de Población y Viviendas, 2001, INE) y la población comarcal de los años 1994-2001 (estimada por el IDESCAT a partir del Padrón Continuo).

En concreto el proceso seguido fue el siguiente:

1.- Se calculó, para cada municipio i y grupo de edad-sexo kl , la población del año t (1994,1995,...,2000), pob_{t-ikl} , como:

$$pob_{t-ikl} = k_i POB_{t-kl}$$

Siendo POB_{t-kl} la población de la comarca a la que pertenece el municipio en el año t ; y k_i la proporción que sobre esta población representa la del municipio en el año a , inicialmente $a=2001$.

2.- Se estimó, por cuasi-verosimilitud, la siguiente regresión no paramétrica:

$$pob_{t-ikl} = s(\text{año}_t, 5) + u_t$$

En la que pob_{t-ikl} denota, para el municipio i y el grupo de edad-sexo kl , la población en el año t (1994, 1995,..., 2000).

Obteniéndose la población ajustada (k), inicialmente $k=1$.

3.- Tras obtener la predicción para el año 2001, $pob_{2001-ikl}^{pred}$, se calculó el error cuadrático medio,

$$ECM_{(k)} = \frac{\sum (pob_{2001-il} - pob_{2001-il}^{pred})^2}{N} \quad [3]$$

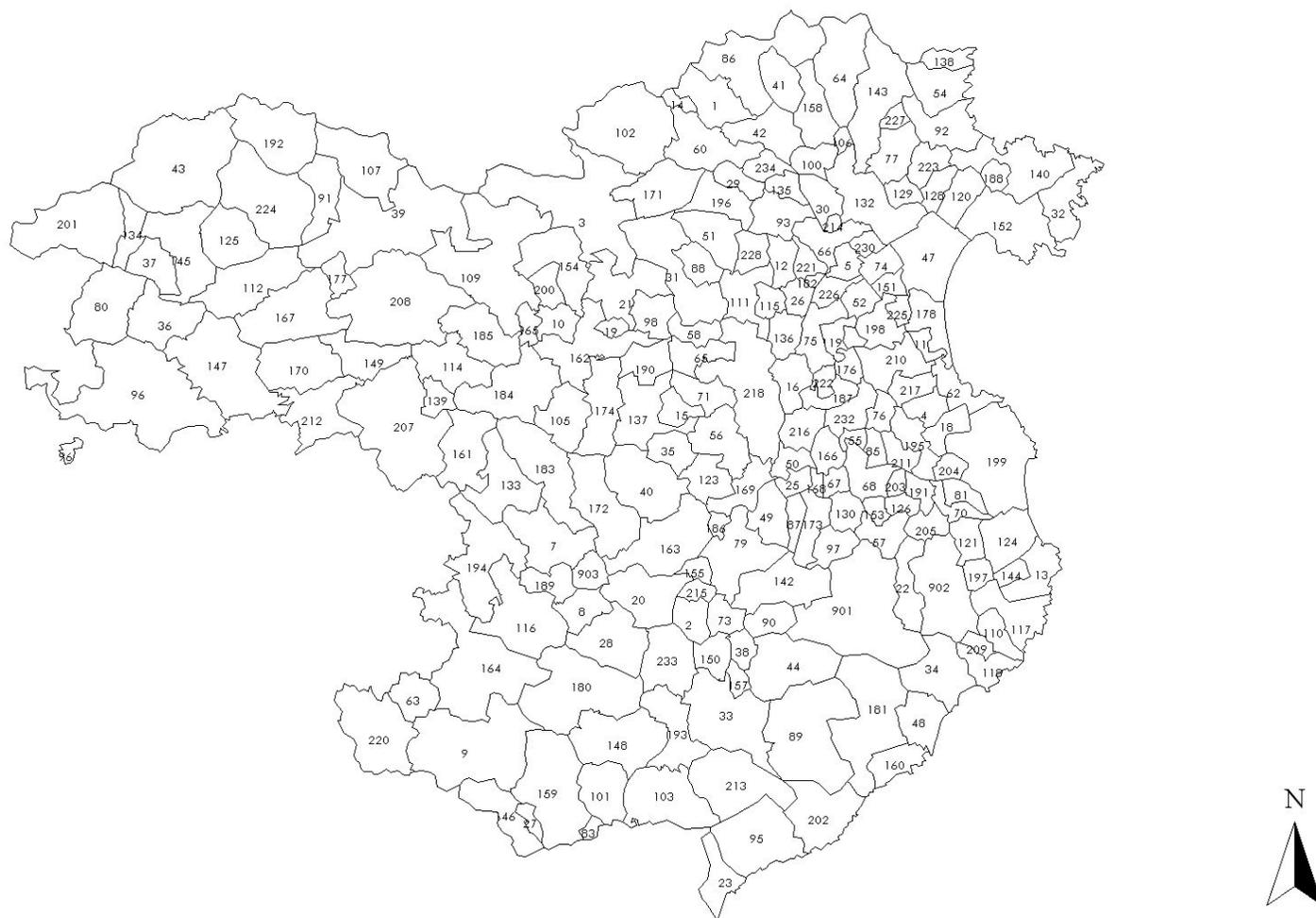
en la que se ha considerado la población del municipio por sexo.

4.- Utilizando las predicciones para el año 2001, $pob_{2001-ikl}^{pred}$, se vuelven a calcular las proporciones en 1, y se sigue en 2.

El proceso se repite hasta (k) en que se consigue un ECM mínimo. La población ajustada en (k) es la que se utilizó, finalmente, como población.

El análisis espacial requiere la localización de cada municipio por lo que se obtuvo un mapa georeferenciado (con longitud y latitud) de la RSGi. Las unidades geográficas representadas son los 210 municipios de la RSGi [Figura 8].

Figura 8 . Mapa de la RSGi. Código de los municipios según el INE.



PARTE I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA POBLACIONAL DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES

Tabla 5. Municipios de la RSGI.

Agullana	1	Campdevàdol	36	Fontcoberta	71	Montagut	109	Regencós	144	Sant Miquel de Campmajor	174	Vall d'en Bas (La)	207
Aiguaviva	2	Campelles	37	Forallac	902	Mont-ras	110	Ribes de Freser	145	Sant Miquel de Fluvià	175	Vallfogona de Ripollés	170
Albanyà	3	Campllong	38	Fornells de la Selva	73	Navata	111	Riells i Viabrea	146	Sant Mori	176	Vall-llobrega	209
Albons	4	Camprodon	39	Fortià	74	Ogassa	112	Ripoll	147	Sant Pau de Segúries	177	Ventalló	210
Amer	7	Canet d'Adri	40	Garrigoles	76	Olot	114	Riudarenes	148	Sant Pere Pescador	178	Verges	211
Anglés	8	Cantallops	41	Garrigós	75	Ordís	115	Riudaura	149	Santa Coloma de Farners	180	Vidreres	213
Arbúcies	9	Capmany	42	Garriguella	77	Osor	116	Riudellots de la Selva	150	Santa Cristina d'Aro	181	Vidrà	212
Argelaguer	10	Cassà de la Selva	44	Girona	79	Palafrugell	117	Riumors	151	Santa Llogaia d'Alguema	182	Vilaür	222
Armentera (L')	11	Castellfolit de la Roca	46	Gombren	80	Palamós	118	Roses	152	Santa Pau	184	Vilabertran	214
Avinyonet de Puigventós	12	Castelló d'Empúries	47	Gualta	81	Palau de Santa Eulàlia	119	Rupià	153	Sarrià de Ter	186	Vilablareix	215
Banyoles	15	Castell-Platja d'Aro	48	Hostalric	83	Palau-sator	121	Sales de Llierca	154	Saus	187	Viladamat	217
Begur	13	Cellera de Ter (La)	189	Jafre	85	Palau-saverdera	120	Salt	155	Selva de Mar (La)	188	Viladasens	216
Bellcaire d'Empordà	18	Celrà	49	Jonquera (La)	86	Palol de Revardit	123	Sant Andreu Salou	157	Serinyà	190	Vilademuls	218
Besalú	19	Cervià de Ter	50	Juià	87	Pals	124	Sant Aniol de Finestres	183	Serra de Daró	191	Viladrau	220
Bescanó	20	Cistella	51	Lladó	88	Pardines	125	Sant Climent Sescebes	158	Setcases	192	Vilafant	221
Beuda	21	Colera	54	Llagostera	89	Parlavà	126	Sant Feliu de Buixalleu	159	Sils	193	Vilajuïga	223
Bisbal d'Empordà (La)	22	Colomers	55	Llambilles	90	Pau	128	Sant Feliu de Guíxols	160	Siurana	52	Vilallonga de Ter	224
Biure	234	Cornellà del Terri	56	Llanars	91	Pedret i Marzà	129	Sant Feliu de Pallerols	161	Susqueda	194	Vilamacolum	225
Blanes	23	Corçà	57	Llançà	92	Pera (La)	130	Sant Ferriol	162	Tallada d'Empordà (La)	195	Vilamalla	226
Boadella d'Empordà	29	Crespià	58	Llers	93	Peralada	132	Sant Gregori	163	Terrades	196	Vilamaniscle	227
Bordils	25	Cruïlles, Monells i Sant Sadu	901	Lloret de Mar	95	Planes d'Hostoles (Les)	133	Sant Hilari Sacalm	164	Torrent	197	Vilanant	228
Borrassà	26	Darnius	60	Llosses (Les)	96	Planoles	134	Sant Jaume de Llierca	165	Torroella de Fluvià	198	Vila-sacra	230
Bàscara	16	Escala (L')	62	Madremanya	97	Pont de Molins	135	Sant Joan de les Abadesses	167	Torroella de Montgrí	199	Vilobí d'Onyar	233
Breda	27	Espinelves	63	Maià de Montcal	98	Pontós	136	Sant Joan de Mollet	168	Tortellà	200	Vilopriu	232
Brunyola	28	Espolla	64	Masarac	100	Porqueres	137	Sant Joan les Fonts	185	Toses	201		
Cabanelles	31	Esponellà	65	Massanes	101	Port de la Selva (El)	140	Sant Jordi Desvalls	166	Tossa de Mar	202		
Cabanes	30	Far d'Empordà (El)	5	Maçanet de Cabrenys	102	Portbou	138	Sant Julià de Ramis	169	Ullastret	205		
Cadaqués	32	Figueres	66	Maçanet de la Selva	103	Preses (Les)	139	Sant Julià del Llor i Bonmatí	903	Ullà	204		
Caldes de Malavella	33	Flaçà	67	Mieres	105	Quart	142	Sant Llorenç de la Muga	171	Ultramort	203		
Calonge	34	Foixà	68	Mollà	107	Queralbs	43	Sant Martí de Llémena	172	Vajol (La)	14		
Camós	35	Fontanilles	70	Mollet de Peralada	106	Rabós	143	Sant Martí Vell	173	Vall de Bianya (La)	208		

Indicadores

Para describir los riesgos relativos de incidencia ajustados por edad se utilizó las razones de incidencia estandarizadas (RIE). Se representan los RR suavizados obtenidos por el método Lawson and Clark (87-89). En los mapas se representa el riesgo relativo estimado por máxima verisimilitud que no es otro que la RIE por el método indirecto. Se ha realizado una escala absoluta de la RIE en 7 categorías o intervalos, determinados por puntos de corte fijo para todos los mapas, que representan incrementos del riesgo del 5%, 10% y 25%, y decrementos equivalentes en la escala logarítmica que corresponden a riesgos relativos de 0,95, 0,90 y 0,75. Es decir, de aumento y descenso respecto a la media de la RSGi. Así se puede conocer la magnitud de la incidencia por municipio en términos relativos.

Análisis estadístico

La suavización de las tasas de incidencia se justifica como sigue: Un tema de especial relevancia en los estudios de áreas pequeñas es la estabilidad estadística de las RIE. Así la gran variabilidad en la RIE de un municipio poco poblado tiene gran influencia en los patrones espaciales que muestran los mapas. En el contexto de los mapas de enfermedad, la idea de este método es ponderar los datos de incidencia de un municipio junto con la información sobre la distribución de la incidencia del resto de municipios vecinos. Si un municipio tiene una población reducida, entonces la estimación del riesgo relativo se fortalece con la información proveniente del resto de municipios vecinos otorgando menor peso a la información menos estable que tiene el municipio en cuestión. Por otro lado, si el municipio tiene una población de gran tamaño, no hace falta que la estimación se fortalezca y se otorga un mayor peso a la información estable proporcionada por ese municipio. Mediante la ponderación de la información obtenida a partir de cada municipio o de todos los municipios, el método bayesiano empírico minimiza el problema antes citado relativo a la estabilidad de las RIE en áreas pequeñas.

Se calcularon las RIE para las NL en cada uno de los municipios de la Región y para cada sexo. En este caso se utilizó como población de referencia la correspondiente al conjunto de municipios de la Región.

Cálculo de las Razones de Incidencia Estandarizada (RIE)

Se supuso, como es usual en enfermedades no infecciosas (90), que la incidencia de cáncer en un municipio se distribuía como una distribución de Poisson, con un riesgo relativo asociado estimado mediante la RIE.

Las RIE, para cada variante histológica, cada uno de los municipios i de la Región ($i=1,2,\dots,210$), y sexo l se calcularon como:

$$RIE_{il} = \frac{O_{il}}{E_{il}} \quad [4]$$

donde O_{il} denota los casos observados de la neoplasia de interés en el municipio i y para el sexo l en el período 1994-2001. A su vez, E_{il} , los casos esperados de la neoplasia para ese municipio y sexo, se calcularon como $E_{il} = \sum_{kl} N_{ikl} p_{kl}$; donde kl denotó un grupo de edad-sexo ($l=$ hombres, mujeres; $k=0-4; 5-9; \dots; 75-84; \geq 85$); N_{ikl} fue el número de habitantes en el municipio i , grupo de edad k y sexo l ; y p_{kl} era la probabilidad que un individuo en el grupo de edad k y sexo l en la población de referencia desarrollase la neoplasia de interés.

Como población de referencia para las RIE se tomó la correspondiente al conjunto de municipios de la Región ($\sum_i N_{ikl}$). Así la probabilidad se calculó como:

$$p_{kl} = \frac{\sum_i O_{ikl}}{\sum_i N_{ikl}} \quad [5]$$

Modelización del riesgo relativo de la incidencia del cáncer

Se supuso que la incidencia observada en el municipio i (O_i) se distribuía como una Poisson (por simplicidad, en lo que sigue se suprime el subíndice que denota sexo), con media igual a $\mu_i E_i$, siendo E_i la incidencia esperada en el municipio y μ_i el riesgo relativo asociado (estimado mediante la RIE, como se dijo más arriba).

$$O_i \rightarrow \text{Poisson}(\mu_i E_i) \quad [6]$$

El riesgo relativo μ_i , se aproximó mediante el modelo de Besag, York y Mollie (91;92) (BYM) por cuánto éste supone la existencia de dos fuentes de extra-variación, una espacial y la otra no espacial(92)

El modelo, en concreto, se especificó como un modelo lineal generalizado mixto (GLMM):

- Función vínculo:

$$\log(E(O_i)) = \beta_{0i} + S_i + \log(E_i)$$

- Función varianza:

$$\text{Var}(O_i) = \phi E(O_i)$$

[7]

- Efectos aleatorios:

$$\beta_{0i} = \beta_0 + v_i \quad S_i$$

Donde los efectos aleatorios S_i y v_i reflejan la variabilidad espacial y no espacial respectivamente.

Para el componente no espacial, es usual asumir que es independiente y se distribuye idénticamente como una distribución normal $v_i \rightarrow N(0, \sigma_v^2)$

En segundo lugar, para aproximar el efecto espacial, S_i se utilizó la aproximación más habitual (y la computacionalmente más sencilla) conocida como *modelo condicional autorregresivo*, (CAR).

Siguiendo a Kelsall y Wakefield(90),

$$S_i | S_{-i} \rightarrow N(\bar{S}_i, \sigma_s^2 / m_i) \quad [8]$$

donde $S_i = (S_1, \dots, S_{i-1}, S_{i+1}, \dots, S_n)$; $\bar{S}_i = \sum_{j \in \delta_i} S_j$; δ_i es el conjunto de municipios 'vecinos' (adyacentes) en el municipio i ; m_i es el número de municipios vecinos; y σ_s^2 es la varianza de S .

En términos matriciales

$$CAR: \Sigma = (I - \rho W)^{-1} D \sigma^2$$

Donde Σ es la matriz de covarianzas de los efectos aleatorios espaciales en todos los sitios; ρ y σ son parámetros escalares desconocidos a estimar; W es la matriz de ponderaciones espaciales, con un elemento típico igual a w_s^2 , y D es una matriz diagonal utilizada para modelizar una posible varianza heterocedástica.

Para usar este modelo, ciertos autores consideran áreas vecinas aquellas que comparten un límite común. Esto es razonable si todas las áreas son similares en tamaño y ordenadas en un patrón regular, pero esto no suele ocurrir (90).

El modelo se estimó desde el punto de vista Bayesiano. En concreto, se fijaron *distribuciones a priori* para los efectos aleatorios, CAR para S_i ; y normal (intercambiable) para ν_i y para ω_i ; así como para el resto de parámetros (tanto de la función vínculo, de la función varianza, como para los parámetros de las distribuciones de probabilidad de los efectos aleatorios). A continuación, y utilizando métodos bayesianos de Monte Carlo por cadenas Markov (MCMC), se estimaron los parámetros desconocidos (93;94).

Para la estimación de la extra-variabilidad en un modelo jerárquico se aplicó la siguiente fórmula (95):

$$\hat{k} = \frac{\sum_i (o_i - \hat{o}_i)^2 / \hat{o}_i}{N - k - 2} \quad [9]$$

Siendo N el número de áreas; y k el número de parámetros del modelo (sin contar el término independiente).

La Tabla 6 muestra el porcentaje de variabilidad que queda explicada por la agregación espacial según la localización tumoral:

Tabla 6 Extra-variabilidad explicada por la agregación espacial.

Localización tumoral	Hombres	Mujeres
NL	108,29%	133,91%
LNH	105,26%	113,97%
LH	127,50%	79,76%
Mieloma múltiple	59,15%	88,99%
Leucemias linfoides	96,31%	88,31%
Neoplasias de células B	113,13%	127,41%
Linfomas de células T/NK	73,76%	167,89%
Leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras	72,36%	133,89%
LLC/Linfoma linfocítico de células pequeñas	100,96%	55,41%
Linfoma B difuso de célula grande	124,96%	86,28%
Linfoma folicular	90,06%	163,05%

Las estimaciones se realizaron utilizando el programa GeoBugs 1.1, contenido en WinBUGS 1.4. Los mapas fueron representados mediante el programa Arc View GIS 3.2.a.

En resumen, el modelo BYM permitiría obtener una estimación suavizada del riesgo (RIE) en cada uno de los municipios. Se denomina suavizada en el sentido que el modelo permite controlar la extra-variación tanto la de origen espacial como la no espacial.

Como se dijo anteriormente el modelo BYM no es más que un modelo mixto de repuesta de variables contadoras (Poisson). Cuando se trabaja con datos espaciales de incidencia del cáncer es muy probable que no en todas las áreas se observen casos, en este sentido, las variables contadoras tienen a menudo una sobredispersión relacionada con la distribución de Poisson. Una manifestación frecuente de la sobredispersión es que la incidencia de ceros contados es mayor que los esperados según la distribución de Poisson y esto es de interés porque los ceros contados tienen un estatus especial. Se puede distinguir entre ceros estructurales, los cuales son inevitables, y los ceros debidos al azar. Es posible tener menos ceros contados que los esperados, pero esto es menos frecuente en la práctica.

Para solventar el problema del exceso de ceros se aplicaron “modelos de mixtura del riesgo relativo”. Los métodos previos para el análisis estadístico de los riesgos en áreas pequeñas se basan principalmente en técnicas de suavizado. Sin embargo, estos métodos a menudo suavizan en exceso las grandes discontinuidades en la superficie del riesgo, las cuales pueden ser importantes de mantener (87).

Lawson y Clark (89) propusieron un modelo mixto que permite la posibilidad de que ciertas áreas del mapa tengan una transición en las tasas suavizadas y permite ambos métodos: la suavización y las discontinuidades dentro del mismo mapa. En particular, el modelo asume que el logaritmo del riesgo relativo se puede descomponer en 3 componentes, uno fijo que representa la heterogeneidad no estructurada (ν), el cuál mide la sobredispersión en una región individual, y dos componentes mezclados (S_i y φ) que representa diferentes aspectos de la correlación espacial, por ejemplo el componente de correlación espacial y el componente del modelo de los saltos discretos.

$$\log(E(O_i)) = \beta_{0i} + p_i S_i + (1 - p_i) \varphi_i + \log(E_i) \quad [10]$$

Casos especiales de esta formulación dependen del valor de la p_i . Si todos los $p_i=1$ entonces se plantea el modelo BYM, y para $p_i=0 \forall i$, se plantea el modelo de los saltos.

Para el componente de autocorrelación (δ_i) se adopta la usual especificación intrínseca normal. Para el otro efecto aleatorio espacial (φ) se utiliza una distribución a priori que tiene en cuenta la diferencia (en términos absolutos) entre municipios vecinos.

$$\pi(\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_m) \propto \frac{1}{\sqrt{\lambda}} \exp\left(-\frac{1}{\lambda} \sum_{i < j} |\varphi_i - \varphi_j|\right) \quad [11]$$

El parámetro λ actúa como término obligatorio y sigue una distribución prior gamma .

Supervivencia observada y relativa de las neoplasias linfoides.

Para el análisis de la supervivencia se excluyeron los 48 casos notificados a través del certificado de defunción únicamente "CDU", ya que no existe tiempo de seguimiento. El 8,8% (46 de 1288) de los pacientes presentaron un segundo tumor primario, en estos casos se utilizó los datos del diagnóstico de la NL.

El seguimiento de los casos fue hasta Diciembre de 2003, éste fue pasivo mediante un método automatizado de contrastación de las bases de datos del RCG con el Registro de Mortalidad de Cataluña (96) que incluye todas las defunciones de toda Cataluña. Se diseñó una aplicación informática [DALINK v2.0] (97) para identificar a individuos entre bases de datos, mediante un método probabilístico a partir de las variables: nombre, apellidos, sexo, fecha de nacimiento, DNI (documento nacional de identidad), municipio y provincia de residencia. La causa de muerte recogida fue la causa básica, codificada según los criterios de la CIE-9 en el periodo 1994-1998 y la CIE-10 para el periodo 1999-2003.

El tiempo de supervivencia, se calculó mediante la diferencia entre la fecha diagnóstica de la NL y la fecha de la defunción en el caso de que el paciente hubiese fallecido. Los pacientes que permanecían vivos al final del estudio, se consideraron observaciones censuradas y el tiempo de seguimiento fue entre la fecha del diagnóstico y la fecha final del seguimiento (Diciembre de 2003).

Se calculó la supervivencia relativa en porcentaje a los 1,3,5,7 y 10 años. La supervivencia relativa, se define como el cociente entre la supervivencia observada en el grupo de pacientes y la supervivencia esperada para éstos utilizando una población de referencia. La supervivencia observada es la supervivencia de la cohorte, teniendo en cuenta el tiempo de seguimiento del paciente y si éste ha fallecido o no, independientemente de la causa. La supervivencia esperada determina la supervivencia que se esperaría en la misma cohorte según la mortalidad por todas las causas de la población de la cual proceden los individuos.

La SR se interpreta como la proporción de pacientes que habrá sobrevivido en la hipotética situación de que la enfermedad en estudio fuese la única y posible causa de muerte. Debido a que la SR es un cociente, se pueden obtener valores superiores a 1. Tal situación, indicaría que la supervivencia de los pacientes en estudio es superior a la población general.

Modelización de la supervivencia relativa.

La función de riesgo $h(t)$ ("hazard function") representa la probabilidad condicionada por unidad de tiempo que tiene un sujeto de fallecer en un instante t si había sobrevivido hasta el instante anterior. Por este motivo se llama también tasa condicionada de mortalidad o fuerza de mortalidad. Esta función de riesgo para la supervivencia se compone de la fuerza de mortalidad de la población general + la fuerza de mortalidad debido al cáncer que estamos estudiando.

$$h_o(t) = h_e(t) + v(t) \quad [12]$$

Donde $h_o(t)$ es tasa de riesgo observado, $h_e(t)$ es la tasa de riesgo esperado (se basa en la tablas de vida), y $v(t)$ es el exceso de riesgo debido al cáncer.

$$e^{-\int_0^\tau v(t)dt} = e^{-\left[\int_0^\tau h_o(t)dt - \int_0^\tau h_e(t)dt\right]} \quad [13]$$



$$RS(\tau) = SO(\tau) \frac{1}{SE(\tau)}$$

Si la SR=1 la mortalidad en los pacientes es igual a la mortalidad en la población general.

La supervivencia observada se calculó mediante el método de Kaplan-Meier y la esperada por el método propuesto por Hakulinen(98) utilizando la aplicación WAERS(99). Teniendo en cuenta el sexo, el año y edad de incidencia en el registro y el tiempo de seguimiento del paciente, se estimó para cada paciente, la probabilidad de supervivencia que tendría en la población de referencia, en este caso la de la provincia de Girona. Para ello se emplearon las tasas de mortalidad general de dicha provincia (100), disponibles desde el año 1985 hasta el año 2003 (IDESCAT). Se analizó la supervivencia en función del sexo y en función de las entidades nosológicas más frecuentes. Se calculó la supervivencia

relativa, intervalo de confianza del 95% de la supervivencia relativa y la supervivencia observada.

Por razones de precisión estadística se estimaron las cifras de supervivencia observada y relativa en aquellos subtipos morfológicos más frecuentes:

- Leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras
- Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas
- Mieloma
- Linfoma de la zona marginal extranodal (linfoma *MALT*)
- Linfoma folicular
- Linfoma B difuso de células grandes,
- Linfomas de células T y NK
- LH
- Y para las entidades clásicas (LNH, LLA, LLC), para permitir la comparación nacional e internacional.

La estadística descriptiva se realizó con el paquete estadístico SPSS(101), la supervivencia observada se calculó usando el programa S-PLUS(102) y la supervivencia relativa junto con su intervalo de confianza del 95% con el procedimiento SURV3(103).

Se calcularon las cifras de supervivencia por el método de cohorte. Tenemos que tener en cuenta, que para el cálculo de las tasas de la supervivencia a 3 años participa toda la cohorte de pacientes [1994-2001], para el cálculo de las cifras de supervivencia al los 5 años participan los pacientes seguidos 5 años, que en nuestra serie sería los pacientes diagnosticados entre 1994-1999, y para el cálculo de las cifras de supervivencia a los 10 tan solo participa la cohorte de pacientes diagnosticados en el año 1994, que son los que han estado seguidos 10 años [Tabla 7].

- Cohorte de pacientes seguidos 3 años [1994-2001]
- Cohorte de pacientes seguidos 5 años: [1994-1999]
- Cohorte de pacientes seguidos 10 años [1994]

Tabla 7. Años de seguimiento de la cohorte de pacientes diagnosticados entre 1994-2001 seguidos hasta 2003.

		Año de seguimiento									
		1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Año de diagnóstico	1994	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	1995		1	2	3	4	5	6	7	8	9
	1996			1	2	3	4	5	6	7	8
	1997				1	2	3	4	5	6	7
	1998					1	2	3	4	5	6
	1999						1	2	3	4	5
	2000							1	2	3	4
	2001								1	2	3

Comparación nacional e internacional de la supervivencia.

Aunque los códigos de la última clasificación de la OMS reflejan el concepto de eliminar la distinción artificial entre leucemias linfoides y linfomas, para permitir comparaciones históricas ya sea de datos de incidencia, mortalidad y supervivencia, se sigue conservando la definición de los principales grupos de las enfermedades hematológicas tal y como propuso el grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) en 1976. Este grupo clasificó las NL en LLA, Síndromes Linfoproliferativos Crónicos (SLPC) y Linfomas (Hodgkin y no-Hodgkin). Para poder comparar con las tasas de supervivencia de nuestro estudio se calcularon las cifras de supervivencia observada y relativa para las siguientes entidades, siguiendo los mismos criterios utilizados en el resto de registros poblacionales que publican sus datos:

- LLA
- SLPC
 - o LLC
 - o Mielomas
- Linfomas
 - o LNH
 - o LH

Las Tabla 8, Tabla 9, Tabla 10, Tabla 11, y Tabla 12 muestran las entidades y códigos según la ICD-O3 que componen cada uno de estas entidades clásicas.

Tabla 8. Entidades morfológicas que engloban los LNH.

Entidades morfológicas	ICD-O 3ª ed.
I.-Linfomas de células B	
Linfoma linfoblástico de células B precursoras	9728
Linfoma linfocítico de células pequeñas	9670
Linfoma linfoplasmocitoide /Macroglobulinemia de Waldenström	9671,9761
Linfoma esplénico de la zona marginal	9689
Linfoma de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT)	9699
Linfoma de la zona marginal nodal	9699
Linfoma folicular (todos los grados)	9690;9691;9695;9698
Linfoma de las células del manto	9673
Linfoma primario de cavidades	9678
Linfoma B de células grandes mediastínico (tímico)	9679
Linfoma B difuso de células grandes	9680
Linfoma B difuso de células grandes, inmunoblástico	9684
Linfoma de Burkitt	9687
II.- Linfomas de células T y NK	
Linfoma linfoblástico de células T precursoras	9729
Linfoma blástico de células NK	9727
Linfoma de células T adultas (HTLV1+)	9827
Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal	9719
Linfoma de células T, tipo enteropatía	9717
Linfoma de células T hepatoesplénico	9716
Linfoma de células T subcutáneo tipo panaculitis	9708
Micosis fungoide/Síndrome de Sezary	9700; 9701
Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario	9718; 9709
Linfoma de cels T periférico/ Linfoma linfoepiteliode/ linfoma de Lennert	9702
Linfoma angioinmunoblástico de células T	9705
Linfoma anaplásico de células grandes	9714

Tabla 9. Entidades morfológicas que engloban los LH.

Entidades morfológicas	ICD-O 3ª ed.
Linfoma de Hodgkin, SAI	9650
Linfoma de Hodgkin clásico, rico en linfocitos	9651
Linfoma de Hodgkin clásico, Celularidad mixta	9652
Linfoma de Hodgkin clásico, Depleción linfocítica	9653;9654;9655
Linfoma de Hodgkin clásico, Esclerosis Nodular	9663;9664,9665;9667
Linfoma de Hodgkin Predominio linfocítico nodular	9659; 9660

SAI: Sin otra especificación

Tabla 10. Entidades morfológicas que engloban los mielomas

Entidades morfológicas	ICD-O 3ª ed.
Mieloma múltiple	9732

Tabla 11. Entidades morfológicas que engloban las LLA.

Entidades morfológicas	ICD-O 3ª ed.
I.-Neoplasias de células B	
Leucemia linfoblástica de células B precursoras	9835, 9836
Leucemia prolinfocítica de células B	9833;9832
Leucemia de Burkitt	9826
II.- Neoplasias de células T y NK	
Leucemia linfoblástica de células T precursoras	9837
Leucemia prolinfocítica de células T	9834
Leucemia linfocítica de células T grandes granulares	9831
Leucemia agresiva de células NK	9948
Leucemia de células T adultas (HTLV1+)	9827

Tabla 12. Entidades que engloban las LLC.

Entidades morfológicas	ICD-O 3ª ed.
I.-Neoplasias de células B	
Leucemia linfática crónica (LLC)	9823

Para la comparación de la supervivencia relativa entre subgrupos histológicos se utilizó un contraste de hipótesis para dos proporciones, donde la hipótesis nula es $H_0: S_1=S_2$ y la hipótesis alternativa es $H_1: S_1 \neq S_2$, asumiendo para este test un nivel de significación del 0,05%.

Definimos el estadístico de contraste Z_{exp} , como :

$$Z_{\text{exp}} = \frac{S_1 - S_2}{\sqrt{\frac{S_1(1-S_2)}{n_1} + \frac{S_2(1-S_2)}{n_2}}} \sim N(0,1) \quad [14]$$

S_1 y S_2 : % de supervivencia relativa en los dos grupos

n_1, n_2 : Número de casos en ambos grupos.

RESULTADOS-INCIDENCIA

Durante el período 1994-200,1 se diagnosticó de NL 1.290 pacientes residentes en la RSGi. Tras la revisión de los diagnósticos de anatomía patológica, en 2 casos el diagnóstico correspondía a enfermedades no neoplásicas (Enfermedad de Castleman e hiperplasia benigna del timo), de modo que se excluyeron del estudio. Por tanto, el número total de casos fue de 1.288, siendo el promedio anual de aproximadamente 160 casos. En 48 casos (3,7%) el diagnóstico se obtuvo únicamente a través del certificado de defunción (CDU) [Tabla 13].

Tabla 13. Distribución de los casos CDU.

	Hombres	%	Mujeres	%	Total	%
Leucemias, SAI	12	40	11	60	23	50
Linfomas, SAI	11	40	3	20	14	30
Mielomas	5	20	6	30	11	20
Total	28	100	20	100	48	100

SAI: Sin otra especificación

De los 1.288 casos se pudieron reclasificar según la clasificación de la OMS 1.183 (el 92% del total), en 105 casos (8,2%) no constaba estudio inmunofenotípico. De los que tienen estudio inmunofenotípico, 995 son neoplasias de células B (77,3%), 76 (5,9%) son neoplasias de células T/NK y 112 (8,7%) son LH.

En algunas variantes histológicas no se observó ningún caso en esta serie, estas fueron linfoma primario de cavidades, leucemia prolinfocítica de células T, leucemia de linfocitos grandes granulares, leucemia de las células NK agresivas, leucemia /linfoma de células T del adulto (HTLV1+), linfoma de células T, tipo enteropatía, linfoma de células T hepatoesplénico.

Dentro de las neoplasias de células B, los mielomas suponen el 17,8% de las neoplasias linfoides, siendo la entidad más frecuente, seguido de los linfomas B difuso de células grandes (13,5%), leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (13,3%), linfomas foliculares (9,7%) y los linfomas MALT (6,4%). Las neoplasias de células T con 76 casos suponen el 5,9% de todos los tumores linfoproliferativos, de las neoplasias de células T la más frecuente ha sido la micosis fungoides/síndrome de Sezary. Los LH con 112 casos representan el 8,7 % de todas las NL, el subtipo más frecuente ha sido el LH clásico tipo Esclerosis Nodular con 61 casos (4,7%).

Linfomas extraganglionares.

En el 20% de los pacientes [260 de 1.288] la localización de la NL en el momento del diagnóstico fue extraganglionar. Las localizaciones más frecuente fueron estómago y piel con el 21,5% (56 casos) en ambas localizaciones seguido de la cavidad oral y faringe 15,0% (39 casos). En los casos en que se disponía de diagnóstico anatomopatológico de localización ganglionar y extraganglionar se siguieron criterios clínicos para decidir la localización primaria de la NL [Tabla 14].

Tabla 14. Distribución de las localizaciones extraganglionares de las neoplasias linfoides.

Localización extranodal	Casos	(%)
Estómago	56	21,5
Piel	56	21,5
Cavidad oral y faringe	39	15,0
Sistema nervioso	17	6,5
Glándulas salivales	12	4,6
Pulmón	12	4,6
Hueso	9	3,5
Colon	7	2,7
Intestino delgado	7	2,7
Timo	6	2,3
Tejido conjuntivo	5	1,9
Pleura	5	1,9
Fosa nasal y senos	4	1,5
Tiroides	4	1,5
Ojos y glándulas lacrimales	3	1,2
Hígado	2	0,8
Laringe	2	0,8
Loc. Desconocida	2	0,8
Localización mal definida	2	0,8
Mama femenina	2	0,8
Peritoneo y retroperitoneo	2	0,8
Riñón	2	0,8
Testículo	2	0,8
Cérvix	1	0,4
Pancreas	1	0,4
Total	260	100,0

La Tabla 15 muestra la distribución de los subtipos histológicos de las NL de localización extranodal. Las entidades más frecuente fueron los linfomas de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT) con un 31,5% de todos los casos, seguidos de los Linfomas B difuso de células grandes con un 28,1%. Los linfomas de células T representaron el 21,1 % de todos los casos de las neoplasias de localización extranodal.

Tabla 15. Distribución de los subtipos histológicos de las neoplasias linfoides de localización extranodal.

	N	%
I.-Neoplasias de células B	193	74,2
Neoplasias de las células B precursoras		
Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B precursoras	1	0,4
Neoplasias de células B maduras (periféricas)		
Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas	3	1,2
Linfoma linfoplasmocitoide /Macroglobulinemia de Waldenström	3	1,2
Neoplasias de células plasmáticas		
- Plasmocitoma solitario de hueso	8	3,1
- Plasmocitoma extraóseo	1	0,4
Linfoma de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT)	82	31,5
Linfoma folicular (todos los grados)	3	1,2
Linfoma de las células del manto	1	0,4
Linfoma B difuso de células grandes	73	28,1
Linfoma B de células grandes mediastínico	10	3,8
Linfoma de Burkitt/ Leucemia de Burkitt	8	3,1
II.- Neoplasias de células T y NK	55	21,1
Neoplasias de células T maduras (periféricas)		
Linfoma de células T/NK extranodal, tipus nasal	4	1,5
Linfoma de células T subcutáneo tipo panaculitis	1	0,4
Micosis fungoide/Síndrome de Sezary	27	10,4
Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario (CD30 +)	18	6,9
Linfoma de células T periférico	4	1,5
Linfoma anaplásico de células grandes	1	0,4
IV. No clasificados	12	4,6
V.Total	260	100,0

Linfomas MALT

El 6,3% (82 casos de 1.288) de las NL fueron linfomas de la zona marginal extranodal tipo MALT. En el 42,7% de los casos [35/ 82 casos] la localización de los linfomas MALT fue en estómago, seguido de la cavidad oral y faringe (17,1%), glándulas salivales (13,4%) y pulmón (11%). Otras localizaciones menos frecuentes fueron en el testículo, mama, ojo y glándulas lacrimales [Tabla 16]

Tabla 16. Localización de los linfomas MALT

Localización	Casos	%
Estómago	35	42,7
Cavidad oral y faringe	14	17,1
Glándulas salivales	11	13,4
Pulmón	9	11,0
Tiroides	3	3,7
Colon	2	2,4
Ojo y glándulas lacrimales	2	2,4
Intestino delgado	2	2,4
Piel	2	2,4
Testículo	1	1,2
Mama femenina	1	1,2
Total	82	100,0

La Tabla 17 muestra el número de casos y frecuencia relativa de las entidades morfológicas que engloban las NL según la clasificación de la OMS, incidentes en la RSGi en el período 1994-2001 y el número de casos y frecuencia relativa teniendo en cuenta las entidades que engloban los LNH.

De todas las NL la entidad clásica LNH supone el 53% [681 casos]. De todos los LNH, el más frecuente es el Linfoma B difuso de célula grande que supone el 25,6% de los casos, seguido de los linfomas foliculares que con 125 casos suponen el 18,4% de los casos, los linfomas MALT suponen el 12,0%.

Destaca que la mayoría de casos de neoplasias de células precursoras tanto B como T se tratan de leucemias precursoras.

En el 8,7% de los LNH el diagnóstico fue inespecífico.

Tabla 17. Distribución de las neoplasias linfoides y linfomas no Hodgkin según la clasificación de la OMS. RSGi 1994-2001

	Neoplasias linfoides		LNH	
	N	%	N	%
I.-Neoplasias de células B	995	77,3	548	80,5
Neoplasias de las células B precursoras				
Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B precursoras	68	5,3	8	1,2
Neoplasias de células B maduras (periféricas)				
Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas	171	13,3	46	6,8
Leucemia prolinfocítica de células B	1	0,1		
Linfoma linfoplasmocitoide /Macroglobulinemia de Waldenström	34	2,6	24	3,5
Linfoma de la zona marginal esplénico	10	0,8	10	1,5
Leucemia de células peludas	9	0,7		
Neoplasias de células plasmáticas				
• Mieloma múltiple	229	17,8		
• Plasmocitoma solitario de hueso	9	0,7		
• Plasmocitoma extraóseo	2	0,2		
Linfoma de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT)	82	6,4	82	12,0
Linfoma de la zona marginal nodal	8	0,6	8	1,2
Linfoma folicular (todos los grados)	125	9,7	125	18,4
Linfoma de las células del manto	31	2,4	31	4,6
Linfoma B difuso de células grandes	174	13,5	174	25,6
Linfoma B de células grandes mediastínico	10	0,8	10	1,5
Linfoma /Leucemia de Burkitt	32	2,5	30	4,4
II.- Neoplasias de células T y NK	76	5,9	74	10,8
Neoplasias de las células T precursoras				
Leucemia/linfoma linfoblástico de células T precursoras	3	0,2	1	0,1
Neoplasias de células T maduras (periféricas)				
Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal	5	0,4	5	0,7
Linfoma de células T subcutáneo tipo panaculitis	1	0,1	1	0,1
Micosis fungoide/Síndrome de Sezary	27	2,1	27	4,0
Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario (CD30 +)	17	1,3	17	2,5
Linfoma de células T periférico	16	1,2	16	2,3
Linfoma de células T angioinmunoblástico	2	0,2	2	0,3
Linfoma anaplásico de células grandes	5	0,4	5	0,7
III.-Linfoma de Hodgkin	112	8,7		
Linfoma de Hodgkin, SAI	11	0,9		
Linfoma de Hodgkin clásico, rico en linfocitos	8	0,6		
Linfoma de Hodgkin clásico, Celularidad mixta	24	1,9		
Linfoma de Hodgkin clásico, Depleción linfocítica	2	0,2		
Linfoma de Hodgkin clásico, Esclerosis Nodular	61	4,7		
Linfoma de Hodgkin Predominio linfocítico nodular	6	0,5		
IV. No clasificados	105	8,2	59	8,7
V.Total	1.288	100,0	681	100,0

Distribución de los subtipos histológicos según edad

La media de edad de presentación para todas las NL fue de 61,5 años (mín-máx: 0-96 años). En los 739 hombres fue de 60,6 años (min-máx: 1-96), siendo para las 549 mujeres de 62,8 años (min-máx: 0-93); (T-test= 1,95; p=0,052).

La Tabla 18 muestra el número de casos, media de edad y desviación estándar para cada subtipo morfológico para ambos sexos, varones y mujeres.

La Figura 9 muestra la distribución de las tasas específicas por edad para las NL, aumentan con la edad en ambos sexos, siendo a partir de los 25 años superiores en los hombres respecto a las mujeres.

La Figura 10 muestra la distribución de las tasas específicas por edad según el sexo para las variantes histológicas más frecuentes.

El 3% (40/1.288) de las NL diagnosticadas en Girona en el período 1994-2001 se dieron en pacientes en edad infantil (<15 años). La distribución de los subtipos morfológicos fue diferente a la de los adultos. Los subtipos morfológicos más frecuentes en pacientes en edad infantil son las leucemias/linfoma linfoblástico de células B precursoras (65,0 %) y los LH (20,0 %) [Tabla 19]. La media de edad de presentación de las leucemias/linfoma linfoblástico de células B precursoras fue de 33,9 años (rango 0-83 años), las tasas específicas por edad más elevadas se dan en pacientes con edad inferior a los 5 años, para después descender y mantenerse estable. En los LH la media de edad de presentación fue de 39,1 años (rango 3-91 años), la distribución de las tasas específicas por edad aumenta a partir de los 5 años alcanzando un pico de máxima incidencia alrededor de los 20 años en las mujeres y entre los 15 y 40 años en los hombres para posteriormente descender, manteniéndose estable y subiendo de nuevo la incidencia alrededor de los 70 años. Esta distribución bimodal de las tasas específicas por edad de la incidencia es una característica epidemiológica descrita en los LH (104). En nuestra serie y debido al bajo número de casos, no queda tan bien definida esta distribución bimodal, principalmente en los hombres [Figura 10].

Las NL que se presentan en pacientes de edad más avanzada son los mielomas con una media de edad de presentación de 70,2 años, (rango 31-91 años) y las leucemias linfáticas crónicas/Linfoma linfocítico de células pequeñas, con una media de edad de presentación de 69,8 años (rango 14-92 años). La distribución de las tasas específicas por

edad es similar para ambas entidades, son neoplasias poco frecuentes por debajo de los 30 años, la incidencia aumenta marcadamente después de los 50-60 años, dándose las tasas más altas en pacientes mayores de 75 años.

En el resto de NL (Linfoma folicular, Linfoma B difuso de células grandes, Linfoma de células B extraganglionar de la zona marginal y neoplasias de Células T), las tasas específicas por edad muestran un patrón similar aumentando progresivamente a partir de los 20-25 años [Figura 10].

PARTE I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA POBLACIONAL DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES

Tabla 18. Número de casos, media de edad, desviación estándar para ambos sexos y para varones y mujeres para cada variante morfológica de las NL. RSGi 1994-2001

	Global			Hombres		Mujeres	
	N	Media edad	D.E.*	N	Media Edad	N	Media edad
I.-Neoplasias de células B	995	63,2	18,3	555	62,2	440	64,6
Neoplasias de las células B precursoras							
Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B precursoras	68	33,9	27,7	36	29,0	32	38,2
Neoplasias de células B maduras (periféricas)							
Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas	171	69,8	12,2	98	68,9	73	71,2
Leucemia prolinfocítica de células B	1	71,0	-	1	71,0	0	-
Linfoma linfoplasmocitoide /Macroglobulinemia de Waldenström	34	69,0	13,9	24	71,3	10	64,9
Linfoma de la zona marginal esplénico	10	60,8	13,0	6	64,0	4	56,0
Leucemia de células peludas	9	57,0	15,9	7	55,0	2	66,0
Neoplasias de células plasmáticas							
• Mieloma múltiple	229	70,2	11,2	118	69,7	111	70,8
• Plasmocitoma solitario de hueso	9	74,2	11,7	6	79,3	3	64,0
• Plasmocitoma extraóseo	2	73,0	3,5	2	75,5	0	-
Linfoma de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT)	82	63,8	14,8	39	60,8	43	65,8
Linfoma de la zona marginal nodal	8	70,3	13,8	4	70,0	4	70,7
Linfoma folicular (todos los grados)	125	61,3	15,9	68	59,6	57	63,1
Linfoma de las células del manto	31	69,2	11,0	22	67,0	9	75,2
Linfoma B difuso de células grandes	174	60,8	17,1	98	60,6	76	61,4
Linfoma B de células grandes mediastínico	10	48,0	21,3	5	48,6	5	47,4
Linfoma de Burkitt/ Leucemia de Burkitt	32	50,1	22,2	21	44,6	11	60,5
II.- Neoplasias de células T y NK	76	58,2	19,4	54	61,1	22	53,2
Neoplasias de las células T precursoras							
Leucemia/linfoma linfoblástico de células T precursoras	3	29,6	-	3	29,6	0	-
Neoplasias de células T maduras (periféricas)							
Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal	5	54,4	21,9	3	59,3	2	47,0
Linfoma de células T subcutáneo tipo panaculitis	1	53,0	-	-	-	1	53,0
Micosis fungoide/Síndrome de Sezary	27	62,1	16,9	19	66,9	8	50,8
Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario (CD30 +)	17	58,3	19,8	9	62,8	8	53,2
Linfoma de células T periférico	16	58,8	17,7	13	57,7	3	63,3
Linfoma de células T angioinmunoblástico	2	69,0	1,4	2	69,0	0	-
Linfoma anaplásico de células grandes	5	53,1	25,3	5	61,4	0	-
III.-Linfoma de Hodgkin	112	39,1	20,6	71	41,9	41	33,7
Linfoma de Hodgkin, SAI	11	47,9	21,9	8	52,1	3	33,0
Linfoma de Hodgkin clásico, rico en linfocitos	8	29,6	25,7	4	18,2	4	41,0
Linfoma de Hodgkin clásico, Celularidad mixta	24	41,5	20,8	18	44,5	6	32,3
Linfoma de Hodgkin clásico, Depleción linfocítica	2	51,0	2,8	2	51,0	0	-
Linfoma de Hodgkin clásico, Esclerosis Nodular	61	37,2	20,1	36	40,9	25	32,0
Linfoma de Hodgkin Predominio linfocítico nodular	6	39,0	16,0	3	36,3	3	41,6
IV. No clasificados	105	71,9	16,0	59	67,8	46	75,5
V.Total	1.288	61,5	19,8	739	60,6	549	62,8

Figura 9. Tasas de incidencia específicas por edad de las neoplasias linfoides según el sexo.

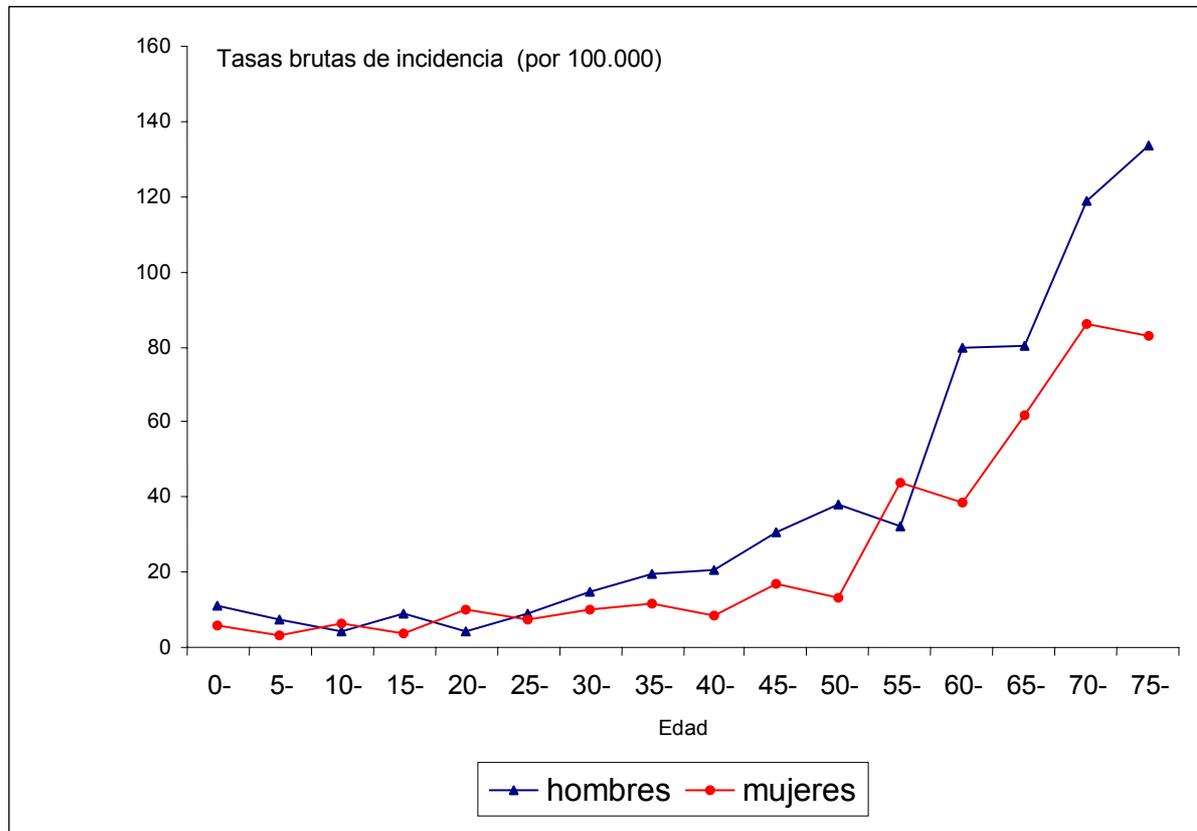
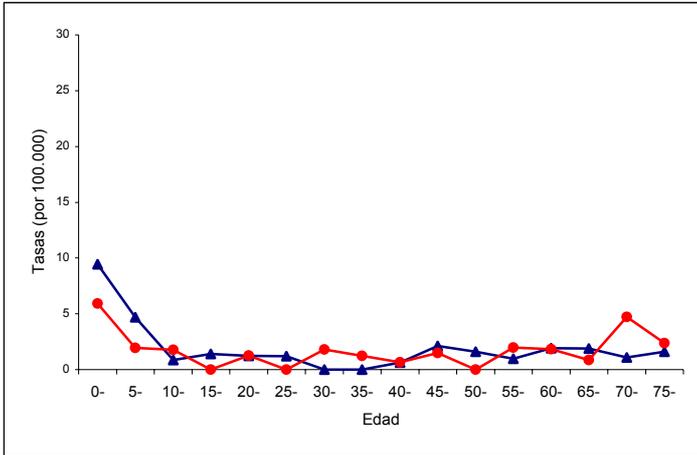
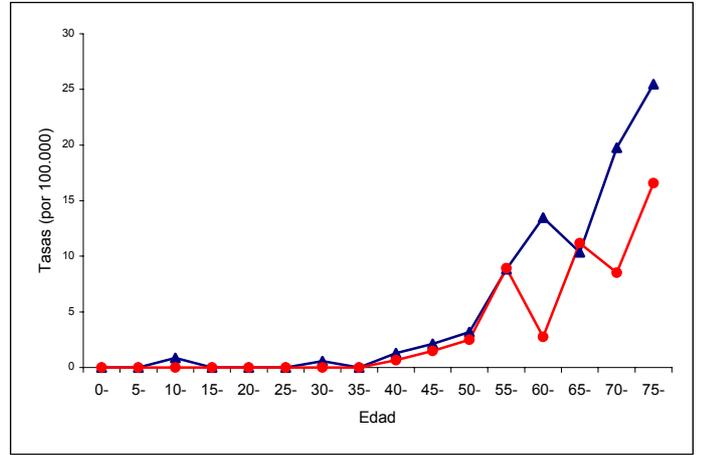


Figura 10. Tasas de incidencia específicas por edad según el sexo para cada subtipo morfológico de las neoplasias linfoides.

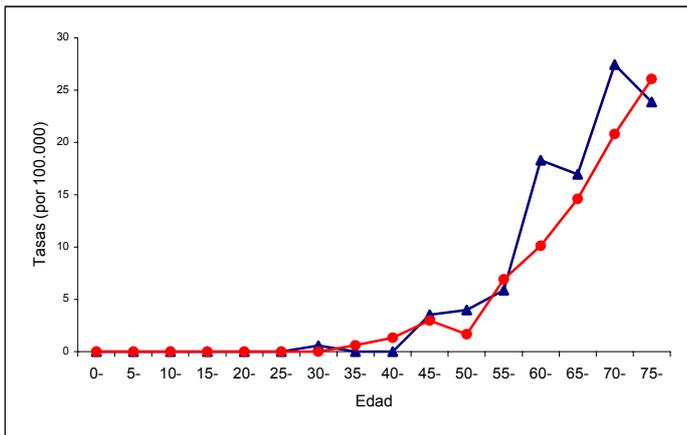
Leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras



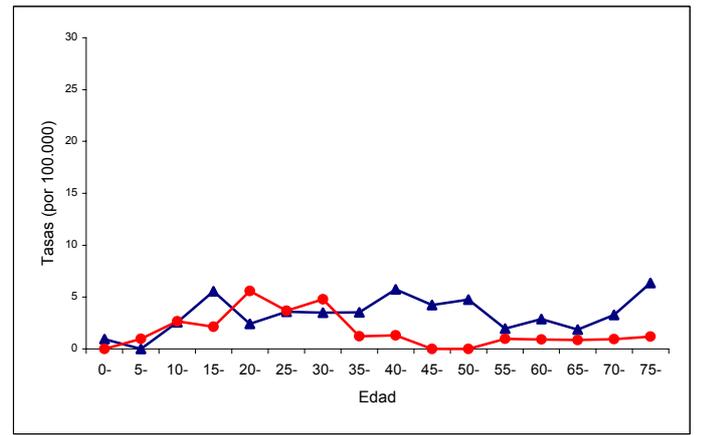
Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas



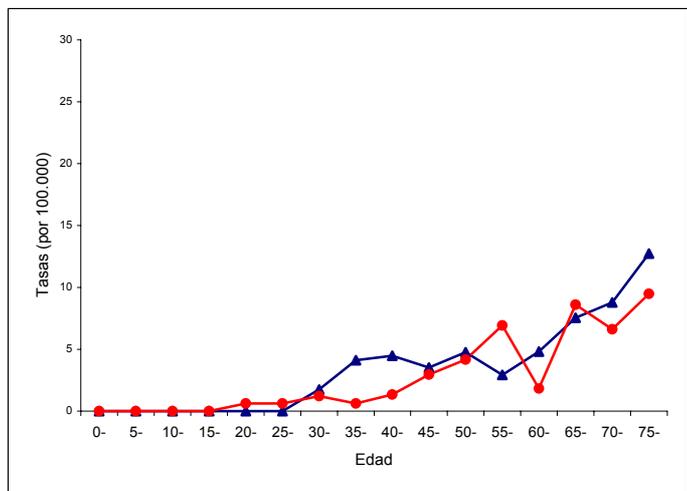
Mielomas/Plasmocitoma



Linfomas de Hodgkin



Linfoma folicular



Linfoma B difuso de células grandes

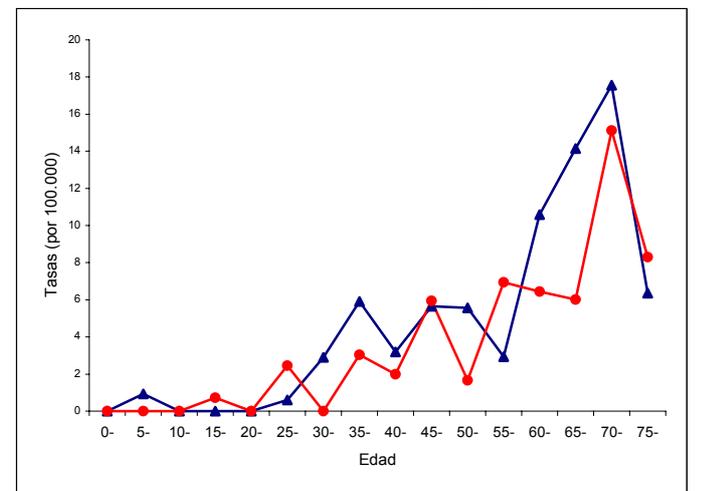


Tabla 19. Distribución de las entidades morfológicas más frecuentes (Clasificación de la OMS) según la edad. RSGi 1994-2001

Edad	Entidad morfológica (Clasificación de la OMS)	N	(%)	Total
0-14	Leucemia/Linfoma linfoblástico de células B precursoras	26	65,0	40
15-19	Linfoma de Hodgkin clásico, Esclerosis Nodular	7	38,9	18
20-29	Linfoma de Hodgkin clásico, Esclerosis Nodular	17	33,3	51
30-39	Linfoma B difuso de células grandes	19	20,4	93
40-49	Linfoma B difuso de células grandes	23	20,7	111
50-59	Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas	25	17,9	140
60-69	Mieloma múltiple	65	23,1	281
70-79	Mieloma múltiple	84	24,1	352
80+	Mieloma múltiple	46	22,8	202

Incidencia de las neoplasias linfoides.

Incidencia poblacional en ambos sexos

La Tabla 20 muestra el número de casos, frecuencia relativa, tasa bruta de incidencia y tasa de incidencia ajustada por edad a la población estándar mundial para cada uno de los subtipos morfológicos. En ambos sexos la tasa bruta de incidencia (TB) fue de 30,6 casos por 100.000 personas-año. Dentro de las entidades que engloban las neoplasias linfoides, las de mayor incidencia son las neoplasias de células B (TB=23,5 casos por 100.000 personas-año), y dentro de este grupo el mieloma (TB= 5,4 casos por 100.000 personas-año), seguido de los linfomas B difuso de células grandes (TB de 4,1 casos por 100.000 personas-año).

La incidencia de las neoplasias de células T es inferior a las neoplasias de células B; con una media de casos anuales de 10; la TB fue de 1,8 casos por 100.000 personas-año. De las entidades que engloban las neoplasias de células T, la más frecuente fue la micosis fungoide/síndrome de Sezary, con una incidencia de 0,4 casos por 100.000 personas-año. El número de casos de LH diagnosticados en este periodo fue de 112 casos con un promedio anual de 14 casos y una tasa bruta de incidencia de 2,7 casos por 100.000 personas-año. De los LH, la entidad morfológica más frecuente fue el LH clásico tipo Esclerosis Nodular, que con 61 casos representó el 54% de todos los LH.

PARTE I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA POBLACIONAL DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES

Tabla 20. Número de casos, frecuencia relativa, media de edad, desviación estándar, tasas de incidencia bruta y ajustada a la población estándar mundial y europea de las neoplasias linfoides. Ambos sexos. RSGi 1994-2001.

	N	%	TB	TA Mundial	TA Europea	TAc (0-74)
I.-Neoplasias de células B	995	77,3	23,5	14,5	19,2	1,57
Neoplasias de las células B precursoras						
Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B precursoras	68	5,3	1,6	2,1	1,8	0,13
Neoplasias de células B maduras (periféricas)						
Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas	171	13,3	4,0	2,0	3,0	0,24
Leucemia prolinfocítica de células B	1	0,1	0,02	0,01	0,02	0,01
Linfoma linfoplasmocitoide /Macroglobulinemia de Waldenström	34	2,6	0,8	0,4	0,6	0,05
Linfoma de la zona marginal esplénico	10	0,8	0,2	0,1	0,2	0,02
Leucemia de células peludas	9	0,7	0,2	0,1	0,2	0,01
Neoplasias de células plasmáticas						
• Mieloma múltiple	229	17,8	5,4	2,7	4,0	0,34
• Plasmocitoma solitario de hueso	9	0,7	0,2	0,1	0,1	0,10
• Plasmocitoma extraóseo	2	0,2	0,05	0,02	0,03	0,02
Linfoma de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT)	82	6,4	2,0	1,1	1,5	0,14
Linfoma de la zona marginal nodal	8	0,6	0,2	0,1	0,15	0,01
Linfoma folicular (todos los grados)	125	9,7	2,9	1,8	2,5	0,20
Linfoma de las células del manto	31	2,4	0,7	0,4	0,5	0,4
Linfoma B difuso de células grandes	174	13,5	4,1	2,6	3,4	0,30
Linfoma B de células grandes mediastínico	10	0,8	0,2	0,2	0,2	0,02
Linfoma de Burkitt/ Leucemia de Burkitt	32	2,5	0,7	0,6	0,7	0,06
II.- Neoplasias de células T y NK	76	5,9	1,8	1,3	1,6	0,13
Neoplasias de las células T precursoras						
Leucemia/linfoma linfoblástico de células T precursoras	3	0,2	0,07	0,1	0,08	0,00
Neoplasias de células T maduras (periféricas)						
Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal	5	0,4	0,1	0,08	0,1	0,01
Linfoma de células T subcutáneo tipo panaculitis	1	0,1	0,02	0,02	0,03	0
Micosis fungoide/Síndrome de Sezary	27	2,1	0,6	0,4	0,5	0,4
Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario (CD30 +)	17	1,3	0,4	0,3	0,3	0,03
Linfoma de células T periférico	16	1,2	0,4	0,2	0,3	0,03
Linfoma de células T angioinmunoblástico	2	0,2	0,05	0,02	0,03	0
Linfoma anaplásico de células grandes	5	0,4	0,1	0,07	0,1	0,01
III.-Linfoma de Hodgkin	112	8,7	2,7	2,4	2,5	0,18
Linfoma de Hodgkin, SAI	11	0,9	0,3	0,3	0,2	0,02
Linfoma de Hodgkin clásico, rico en linfocitos	8	0,6	0,19	0,21	0,18	0,0001
Linfoma de Hodgkin clásico, Celularidad mixta	24	1,9	0,6	0,5	0,5	0,04
Linfoma de Hodgkin clásico, Depleción linfocítica	2	0,2	0,05	0,04	0,05	0
Linfoma de Hodgkin clásico, Esclerosis Nodular	61	4,7	1,4	1,3	1,34	0,10
Linfoma de Hodgkin Predominio linfocítico nodular	6	0,5	0,14	0,13	0,14	0,0001
IV. No clasificados	105	8,2	2,5	1,1	1,7	0,11
V.Total	1.288	100,0	30,6	19,3	24,9	2,0

*D.E.: Desviación estándar

SAI: Sin otra especificación

TB: Tasa bruta de incidencia

TA: Tasa de incidencia ajustada por edad a la población estándar mundial

MALT: *Mucosa-associated lymphoid tissue*

Incidencia poblacional según el sexo.

Los hombres tienen unas tasas de incidencia más altas que las mujeres para la mayoría de los subtipos de las NL. La razón de tasas de incidencia hombre/mujer fue de 1,4 para todas las NL en su conjunto. Dentro de la neoplasia de células B, el exceso de incidencia fue más pronunciado para la leucemia de células peludas con una razón de tasas superior a 3. Con un rango de la razón de tasas entre 2-3 se encuentra el linfoma plasmocitoide/macroglobulinemia de Waldenström, linfoma/leucemia de Burkitt y el linfoma de las células del manto [Tabla 21].

La razón de tasas en el caso de los linfomas MALT es aproximadamente de 1, esto vendría explicado por la igual seroprevalencia en ambos sexos de la infección por el *Helicobacter pylori*, factor de riesgo para este tipo de linfomas(105;106).

Tabla 21. Razón de las tasas de incidencia para las neoplasias linfoides según el subtipo. RSGi 1994-2001

	Razón de tasas Hombre/Mujer
Neoplasia linfoide	1,4
Neoplasia de células B	1,3
- Leucemia de células peludas	> 3
- Linfomas plasmocitoide/macroglobulinemia de Waldenström	2-3
- Linfoma/leucemia de Burkitt	
- Linfomas de las células del manto.	
- Plasmocitoma	
Neoplasias de células T/NK	2,3
- Linfoma de células T periférico	>3
- Micosis fungoide/Síndrome de Sezary	2-3
Linfoma de Hodgkin	1,8
- Linfoma de Hodgkin clásico, Celularidad mixta	2-3

Entre las neoplasias de células T la razón de tasas fue de 2,3, siendo más elevado para los linfomas de células T periférico con una razón de 6, en la micosis fungoide/Síndrome de Sezary fue de 2,3.

La razón de tasa para los LH fue de 1,8. Esta razón fue superior en el caso de la variedad de linfoma clásico Celularidad mixta que fue de 2,3.

La Tabla 22 muestra el número de casos, tasa bruta de incidencia, tasa de incidencia ajustada a la población mundial estándar y la razón de tasas hombre:mujer para cada subtipo morfológico y sexo.

La tasa ajustada por edad de incidencia a la población mundial (TA) fue en los hombres de 23,7 casos por 100.000 hombres-año y de 15,4 casos por 100.000 mujeres-año en las mujeres. Dentro de las entidades que engloban las NL, las más frecuentes en ambos sexos fueron las neoplasias de células B, dentro de este grupo las más frecuentes fueron los mielomas (TA hombres: 3,1; TA mujeres: 2,4), seguidos de los linfomas B difuso de células grandes (TA hombres: 3,0; TA mujeres: 2,2). La incidencia de las neoplasias de células T es inferior a las neoplasias de células B (TA hombres: 1,7; TA mujeres: 0,8).

La TA de los LH en los hombres fue de 3,0 casos por 100.000 hombres y año, siendo en las mujeres de 1,8 casos por 100.000 mujeres y año. En ambos sexos, la entidad más frecuente fue la LH clásico tipo Esclerosis nodular.

PARTE I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA POBLACIONAL DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES

Tabla 22. Número de casos, tasas de incidencia bruta y ajustada de las neoplasias linfoides según el sexo y ratio hombre:mujer de la tasa de incidencia bruta. RSGi 1994-2001.

	Hombres			Mujeres			ratio
	N	TB	TA	N	TB	TA	
I.-Neoplasias de células B	555	26,5	17,5	440	20,6	11,9	1,3
Neoplasias de las células B precursoras							
Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B precursoras	36	1,7	2,5	32	1,5	1,7	1,1
Neoplasias de células B maduras (periféricas)							
Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas	98	4,7	2,7	73	3,4	1,6	1,4
Leucemia prolinfocítica de células B	1	0,05	0,02	0	-	-	-
Linfoma linfoplasmocitoide /Macroglobulinemia de Waldenström	24	1,1	0,6	10	0,5	0,1	2,2
Linfoma de la zona marginal esplénico	6	0,3	0,2	4	0,2	0,2	1,5
Leucemia de células peludas	7	0,3	0,2	2	0,1	0,1	5,0
Neoplasias de células plasmáticas							
• Mieloma múltiple	118	5,6	3,1	111	5,2	2,4	1,1
• Plasmocitoma solitario de hueso	6	0,3	0,1	3	0,1	0,1	3,0
• Plasmocitoma extraóseo	2	0,1	0,04	0	-	-	-
Linfoma de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT)	39	1,8	1,1	43	2,1	1,1	0,9
Linfoma de la zona marginal nodal	4	0,2	0,1	4	0,2	0,1	1,0
Linfoma folicular (todos los grados)	68	3,2	2,0	57	2,7	1,6	1,2
Linfoma de las células del manto	22	1,1	0,6	9	0,4	0,2	2,8
Linfoma B difuso de células grandes	98	4,7	3,0	76	3,5	2,2	1,3
Linfoma B de células grandes mediastínico	5	0,2	0,2	5	0,2	0,1	1,0
Linfoma de Burkitt/ Leucemia de Burkitt	21	1,0	1,0	11	0,5	0,3	2,0
II.- Neoplasias de células T y NK	54	2,5	1,7	22	1,1	0,8	2,3
Neoplasias de las células T precursoras							
Leucemia/linfoma linfoblástico de células T precursoras	3	0,1	0,2	0	-	-	-
Neoplasias de células T maduras (periféricas)							
Linfoma de células T/NK extranodal, tipos nasal	3	0,1	0,1	2	0,1	0,08	2,0
Linfoma de células T subcutáneo tipo panaculitis	-	-	-	1	0,05	0,04	-
Micosis fungoide/Síndrome de Sezary	19	0,9	0,5	8	0,4	0,3	2,3
Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario (CD30 +)	9	0,4	0,3	8	0,4	0,3	1,0
Linfoma de células T periférico	13	0,6	0,4	3	0,1	0,08	6,0
Linfoma de células T angioinmunoblástico	2	0,1	0,1	0	-	-	-
Linfoma anaplásico de células grandes	5	0,2	0,2	0	-	-	-
III.-Linfoma de Hodgkin	71	3,4	3,0	41	1,9	1,8	1,8
Linfoma de Hodgkin, SAI	8	0,4	0,3	3	0,1	0,1	4,0
Linfoma de Hodgkin clásico, Rico en linfocitos	4	0,2	0,2	4	0,3	0,3	0,6
Linfoma de Hodgkin clásico, Celularidad mixta	18	0,9	0,7	6	0,3	0,3	2,7
Linfoma de Hodgkin clásico, Depleción linfocítica	2	0,1	0,1	0	-	-	-
Linfoma de Hodgkin clásico, Esclerosis Nodular	36	1,7	1,5	25	1,2	1,1	1,4
Linfoma de Hodgkin Predominio linfocítico nodular	3	0,1	0,1	3	0,1	0,1	1
IV. No clasificados	59	2,8	1,5	46	2,1	0,7	1,3
V.Total	739	35,8	23,7	549	25,7	15,4	1,4

SAI: Sin otra especificación;

Ratio: Razón de tasas brutas de incidencia

TB: Tasa bruta de incidencia

TA: Tasa de incidencia ajustada por edad a la población mundial

Incidencia de las neoplasias linfoides en los hombres.

La Tabla 23 muestra la incidencia (número de casos anuales, tasa bruta y tasa ajustada a la población mundial estándar para cada subtipo morfológico) en los hombres. 739 casos de NL se diagnosticaron en Girona en el periodo 1994-2001 en los hombres, el promedio anual de casos fue de 92.

La tasa bruta de incidencia fue de 35,8 casos por 100.000 hombres-año. Dentro de las entidades que engloban las NL, las más frecuentes son las neoplasias de células B, y dentro de este grupo las más frecuentes son los mielomas con 15 casos anuales representan una tasa bruta de incidencia de 5,5 casos por 100.000 hombres-año, en frecuencia y dentro de las neoplasias de células B le sigue los linfomas B difuso de células grandes con 12 casos al año y una tasa bruta de incidencia de 4,7 casos por 100.000 hombres-año.

La incidencia de las neoplasias de células T es inferior a las neoplasias de células B; con una media de casos anuales de 7. La incidencia es de 2,5 casos por 100.000 hombres-año. De las entidades que engloban las neoplasias de células T, la más frecuente son las micosis fungoide/síndrome de Sezary, con 2 casos anuales y una tasa bruta de incidencia de 0,9 casos por 100.000 hombres-año.

El número de casos de LH diagnosticados en este periodo en los hombres ha sido de 71, suponiendo aproximadamente 9 casos anuales, con una media de edad de presentación de 40,2 años [5-91 años]. La tasa bruta de incidencia fue 3,4 casos por 100.000 hombres-año. De los LH, la entidad morfológica más frecuente fue el LH tipo Esclerosis Nodular, con 36 casos y un promedio anual de 5 casos.

PARTE I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA POBLACIONAL DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES

Tabla 23. Número de casos, tasas de incidencia bruta y ajustada por edad a la población estándar mundial y europea, y tasa acumulada (0-74 años) de las neoplasias linfoides. Hombres. RSGi 1994-2001.

	N	TB	TA Mundial	TA Europea	TAc 0-74
I.-Neoplasias de células B	555	26,5	17,5	23,0	1,82
Neoplasias de las células B precursoras					
Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B precursoras	36	1,7	2,5	2,0	0,14
Neoplasias de células B maduras (periféricas)					
Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas	98	4,7	2,7	3,9	0,29
Leucemia prolinfocítica de células B	1	0,05	0,02	0,03	0,005
Linfoma linfoplasmocitoide /Macroglobulinemia de Waldenström	24	1,1	0,6	0,9	0,07
Linfoma de la zona marginal esplénico	6	0,3	0,2	0,2	0,02
Leucemia de células peludas	7	0,3	0,2	0,3	0,01
Neoplasias de células plasmáticas					
• Mieloma múltiple	118	5,6	3,1	4,6	0,38
• Plasmocitoma solitario de hueso	6	0,3	0,1	0,2	0,01
• Plasmocitoma extraóseo	2	0,1	0,04	0,06	0,005
Linfoma de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT)	39	1,8	1,1	1,6	0,13
Linfoma de la zona marginal nodal	4	0,2	0,1	0,1	0,009
Linfoma folicular (todos los grados)	68	3,2	2,0	2,8	0,21
Linfoma de las células del manto	22	1,1	0,6	0,8	0,06
Linfoma B difuso de células grandes	98	4,7	3,0	4,1	0,34
Linfoma B de células grandes mediastínico	5	0,2	0,2	0,26	0,01
Linfoma de Burkitt/ Leucemia de Burkitt	21	1,0	1,0	0,9	0,07
II.- Neoplasias de células T y NK	54	2,5	1,7	2,3	0,18
Neoplasias de las células T precursoras					
Leucemia/linfoma linfoblástico de células T precursoras	3	0,1	0,2	0,2	0,01
Neoplasias de células T maduras (periféricas)					
Linfoma de células T/NK extranodal, tipos nasal	3	0,1	0,1	0,1	0,007
Linfoma de células T subcutáneo tipo panaculitis	-	-	-	-	-
Micosis fungoide/Síndrome de Sezary	19	0,9	0,5	0,8	0,07
Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario (CD30 +)	9	0,4	0,3	0,4	0,02
Linfoma de células T periférico	13	0,6	0,4	0,6	0,04
Linfoma de células T angioinmunoblástico	2	0,1	0,1	0,07	0,01
Linfoma anaplásico de células grandes	5	0,2	0,2	0,2	0,01
III.-Linfoma de Hodgkin	71	3,4	3,0	3,2	0,22
Linfoma de Hodgkin, SAI	8	0,4	0,3	0,3	0,02
Linfoma de Hodgkin clásico, rico en linfocitos	4	0,20	0,25	0,20	0,0001
Linfoma de Hodgkin clásico, Celularidad mixta	18	0,9	0,7	0,7	0,05
Linfoma de Hodgkin clásico, Depleción linfocítica	2	0,1	0,1	0,1	0,007
Linfoma de Hodgkin clásico, Esclerosis Nodular	36	1,7	1,5	1,6	0,11
Linfoma de Hodgkin Predominio linfocítico nodular	3	0,14	0,14	0,15	0,0001
IV. No clasificados	59	2,8	1,5	2,3	0,14
V.Total	739	35,8	23,7	30,8	2,38

Incidencia de las neoplasias linfoides en las mujeres.

La Tabla 24 muestra la incidencia (número de casos, tasa bruta y tasa ajustada de incidencia por edad a la población estándar mundial y europea para cada subtipo morfológico) en las mujeres. 549 casos de NL se diagnosticaron en Girona en el periodo 1994-2001, el promedio anual de casos fue aproximadamente de 68 casos.

La tasa bruta de incidencia fue de 25,7 casos por 100.000 mujeres-año, siendo el riesgo de padecer una NL de 1 de cada 62 mujeres hasta los 74 años. Dentro de las entidades que engloban las NL, las más frecuentes son las neoplasias de células B, dentro de este grupo las más frecuentes son los mielomas con 14 casos anuales representa una tasa bruta de incidencia de 5,2 casos por 100.000 mujeres-año, en frecuencia y dentro de las neoplasias de células B, le sigue los linfomas B difuso de células grandes con 9 casos al año y una tasa bruta de incidencia de 3,5 casos por 100.000 mujeres-año.

La incidencia de las neoplasias de células T es inferior a las neoplasias de células B; con una media de casos anuales en las mujeres de 2. La incidencia es de 0,8 casos por 100.000 mujeres y año. De las entidades que engloban las neoplasias de células T, la más frecuente son los linfomas de células grandes anaplásico cutáneo primario, con 1 caso anual y una tasa bruta de incidencia de de 0,4 casos por 100.000 mujeres y año.

En las mujeres el número de casos de LH diagnosticados en este periodo ha sido de 41, suponiendo aproximadamente 5 casos anuales, la media de edad fue de 34,4 años [3-80 años]. La tasa bruta de incidencia fue 1,9 casos por 100.000 mujeres y año. De los LH, la entidad morfológica más frecuente fue el LH tipo Esclerosis Nodular, con 23 casos y un promedio anual de 1,2 casos.

PARTE I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA POBLACIONAL DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES

Tabla 24. Número de casos, TB y TA por edad a la población estándar mundial y europea y tasa acumulada de las neoplasias linfoides. Mujeres RSGi 1994-2001.

	N	TB	TA Mundial	TA Europea	TAc 0-74
I.-Neoplasias de células B	440	20,6	11,9	15,8	1,32
Neoplasias de las células B precursoras					
Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B precursoras	32	1,5	1,7	1,6	0,13
Neoplasias de células B maduras (periféricas)					
Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas	73	3,4	1,6	2,4	0,18
Leucemia prolinfocítica de células B	0	-	-	-	-
Linfoma linfoplasmocitoide /Macroglobulinemia de Waldenström	10	0,5	0,2	0,3	0,02
Linfoma de la zona marginal esplénico	4	0,2	0,1	0,2	0,02
Leucemia de células peludas	2	0,1	0,1	0,07	0,01
Neoplasias de células plasmáticas					
• Mieloma múltiple	111	5,2	2,4	3,5	0,29
• Plasmocitoma solitario de hueso	3	0,1	0,1	0,1	0,01
• Plasmocitoma extraóseo	0	-	-	-	-
Linfoma de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT)	43	2,1	1,1	1,5	0,14
Linfoma de la zona marginal nodal	4	0,2	0,1	0,1	0,01
Linfoma folicular (todos los grados)	57	2,7	1,6	2,2	0,18
Linfoma de las células del manto	9	0,4	0,2	0,2	0,02
Linfoma B difuso de células grandes	76	3,5	2,2	2,88	0,25
Linfoma B de células grandes mediastínico	5	0,2	0,1	0,2	0,01
Linfoma de Burkitt/ Leucemia de Burkitt	11	0,5	0,3	0,5	0,05
II.- Neoplasias de células T y NK	22	1,1	0,8	0,9	0,09
Neoplasias de las células T precursoras					
Leucemia/linfoma linfoblástico de células T precursoras	0	-	-	-	-
Neoplasias de células T maduras (periféricas)					
Linfoma de células T/NK extranodal, tipos nasal	2	0,1	0,08	0,1	0,01
Linfoma de células T subcutáneo tipo panaculitis	1	0,05	0,04	0,06	0
Micosis fungoide/Síndrome de Sezary	8	0,4	0,3	0,3	0,03
Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario (CD30 +)	8	0,4	0,3	0,3	0,03
Linfoma de células T periférico	3	0,1	0,08	0,1	0,01
Linfoma de células T angioinmunoblástico	0	-	-	-	-
Linfoma anaplásico de células grandes	0	-	-	-	-
III.-Linfoma de Hodgkin	41	1,9	1,8	1,8	0,13
Linfoma de Hodgkin, SAI	3	0,1	0,1	0,2	0,01
Linfoma de Hodgkin clásico, rico en linfocitos	3	0,14	0,13	0,11	0,001
Linfoma de Hodgkin clásico, Celularidad mixta	6	0,3	0,3	0,3	0,02
Linfoma de Hodgkin clásico, Depleción linfocítica	0	-	-	-	-
Linfoma de Hodgkin clásico, Esclerosis Nodular	25	1,2	1,1	1,1	0,07
Linfoma de Hodgkin Predominio linfocítico nodular	3	0,14	0,12	0,13	0,001
IV. No clasificados	46	2,1	0,7	1,2	0,08
V.Total	549	25,7	15,4	19,8	1,61

SAI: Sin otra especificación

Incidencia de las neoplasias linfoides en la edad infantil

Entre 1994 y el 2001, se registraron 40 casos de neoplasias linfoides en pacientes entre 0-14 años, suponiendo el 3,2% (40/1.288) de todas NL diagnosticadas en Girona. La tasa ajustada a la población mundial de las neoplasias linfoides fue de 63,2 casos por 1.000.000 de niños-año (niños: 78,8; niñas: 46,9), la ratio de incidencia niño/niña fue de 1,7 [Tabla 25].

El 65 % de las neoplasias linfoides en los niños fueron leucemias linfáticas. La mayoría de las leucemias que se dan en la edad infantil son las leucemias de células precursoras (leucemias linfáticas agudas). En nuestra serie los 26 casos de leucemias linfáticas registrados fueron leucemias de células precursoras. La TA de incidencia fue de 43,9 casos por 1.000.000 niños-año (niños: 53,0; niñas: 33,7), las leucemias fueron más frecuentes en los niños que en las niñas; la ratio de la incidencia niño/niña fue de 1,6.

Según la nueva clasificación internacional del cáncer en la edad infantil, tercera edición, el segundo subgrupo de neoplasias en edad infantil son los linfomas, como en clasificaciones anteriores, los linfomas se subdividen en 3 grandes grupos:

1. IIa. Linfomas de Hodgkin (LH)
2. IIb. Linfomas no Hodgkin (LNH)
3. IIc. Linfomas de Burkitt: a pesar de ser un LNH, se consideran un grupo aparte debido a la gran variabilidad geográfica en la incidencia de este tipo de LNH.

Los linfomas representaron el 35% (14/40) de las NL en la edad infantil. La TA de incidencia fue de: 19,6 casos por 1.000.000 niños-año (niños:25,8; niñas: 13,2). Siendo la ratio de incidencia niño:niña de 2,0.

De los 14 linfomas, 8 casos fueron LH. La TA de incidencia para los LH fue de 10,8 casos por 1.000.000 niños-año (niños: 10,9; niñas: 10,7). La incidencia fue igual en ambos sexos. La distribución de los subtipos morfológicos de los LH fue diferente a la que se da en los adultos, siendo la proporción de casos de LH clásico, Rico en linfocitos y Celularidad mixta superior a la que se da en la población adulta [Tabla 26] .

4 casos de linfomas fueron LNH , de los cuales 1 era un linfoma de célula precursora de células T, 3 fueron linfomas de células maduras (1 linfoma linfocítico de célula pequeña, 1 linfoma B difuso de célula grande y 1 linfoma de células T/NK). La TA de incidencia para los LNH fue de 5,5 casos por 1.000.000 niños-año (niños: 8,3 ; niñas: 2,5). La ratio fue de 3,3.

En nuestra serie se dieron 2 casos de linfomas de Burkitt en niños. La TA de incidencia fue de 3,3 casos por 1.000.000 niños-año (niños: 5,9).

Tabla 25. Incidencia de las NL . Número de casos, frecuencia relativa, tasas de incidencia brutas y ajustadas por edad a la población mundial según el sexo en la población infantil (<15 años) según la ICC-3. Girona 1994-2001.

	Niños					Niñas					Niños y Niñas				
	N	(%)	TB	TA		N	(%)	TB	TA		N	(%)	TB	TA	ratio
Ia. Leucemias linfoides	16	64,0	47,5	53,0		10	66,7	30,9	33,7		26	65,0	39,5	43,9	1,6
1. Leucemias de células precursoras (B/T/SAI)	16	64,0	47,5	53,0		10	66,7	30,9	33,7		26	65,0	39,5	43,9	1,6
2. Leucemias de células B maduras	0	0,0	0,0	0,0		0	0,0	0,0	0,0		0	0,0	0,0	0,0	
3. Leucemias de células maduras T/NK	0	0,0	0,0	0,0		0	0,0	0,0	0,0		0	0,0	0,0	0,0	
4. Leucemias linfoides, SAI	0	0,0	0,0	0,0		0	0,0	0,0	0,0		0	0,0	0,0	0,0	
II. Linfomas	9	36,0	26,7	25,8		5	33,3	15,5	13,2		14	35,0	21,2	21,5	2,0
Ila. Linfomas de Hodgkin	4	16,0	11,9	10,9		4	26,7	12,4	10,7		8	20,0	12,1	10,8	1,0
Ilb. Linfomas no Hodgkin (excepto linfoma de Burkitt)	3	12,0	8,9	8,3		1	6,7	3,1	2,5		4	10,0	6,0	5,5	3,3
1. Linfomas de células precursoras (B/T/SAI)	1	4,0	2,9	2,9		0	0,0	0,0			1	2,5	1,5	1,5	
2. Linfomas de células B maduras	2	8,0	5,9	5,4		0					2	5,0	3,0	2,7	
3. Linfomas de células maduras T/NK	0	0,0	0,0	0,0		1	6,7	3,1	2,5		1	2,5	1,5	1,2	
4. Linfomas no Hodgkin, SAI	0	0,0	0,0	0,0		0	0,0	0,0	0,0		0	0,0	0,0	0,0	
Ilc. Linfoma de Burkitt	2	8,0	5,9	6,5		0	0,0	0,0	0,0		2	5,0	3,0	3,3	
Ild. Otras neoplasias linforeticulares	0	0,0	0,0	0,0		0	0,0	0,0	0,0		0	0,0	0,0	0,0	
Total	25	100,0	74,3	78,8		15	100,0	46,5	46,9		40	100,0	60,7	63,2	1,7

SAI: Sin otra especificación.

Tabla 26. Comparación del número de casos y frecuencia relativa de las entidades morfológicas según la edad (<15 años vs >15 años). Clasificación de la OMS. RSGi 1994-2001

	> 15 años*		< 15 años	
	N	%	N	%
I.-Neoplasias de células B	965	74,9	30	75,0
Neoplasias de las células B precursoras				
Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B precursoras	42	3,3	26	65,0
Neoplasias de células B maduras (periféricas)				
Leucemia linfática crónica / linfoma linfocítico de células pequeñas	170	13,2	1	2,5
Linfoma B difuso de células grandes	173	13,4	1	2,5
Linfoma de Burkitt/ Leucemia de Burkitt	30	2,3	2	5
II.- Neoplasias de células T y NK	74	5,7	2	5,0
Neoplasias de células T precursoras				
Leucemia/linfoma linfoblástico de células T precursoras	2	0,2	1	2,5
Neoplasias de células T maduras (periféricas)				
Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario	16	1,2	1	2,5
III.-Linfoma de Hodgkin	104	8,1	8	20,0
Linfoma de Hodgkin, SAI	10	0,8	1	2,5
Linfoma de Hodgkin clásico, rico en linfocitos	6	0,5	2	5,0
Linfoma de Hodgkin clásico, Celularidad mixta	22	1,7	2	5
Linfoma de Hodgkin clásico, Esclerosis Nodular	58	4,5	3	7,5
V.Total	1.288	100,0	40	100,0

*Representadas solo las entidades morfológicas que se dan en la edad infantil (<15 años).
SAI: Sin otra especificación

Distribución geográfica de la incidencia de las neoplasias linfoides en la Región Sanitaria Girona.

El número de NL incluidas en el análisis geográfico fue de 1288 casos. La Figura 11 muestra la distribución geográfica en la RSGi de las RIE suavizadas para las neoplasias linfoides en su conjunto según el modelo Lawson y Clark para el periodo 1994-2001 (107). En el caso de los hombres los municipios con un exceso de riesgo significativo fueron:

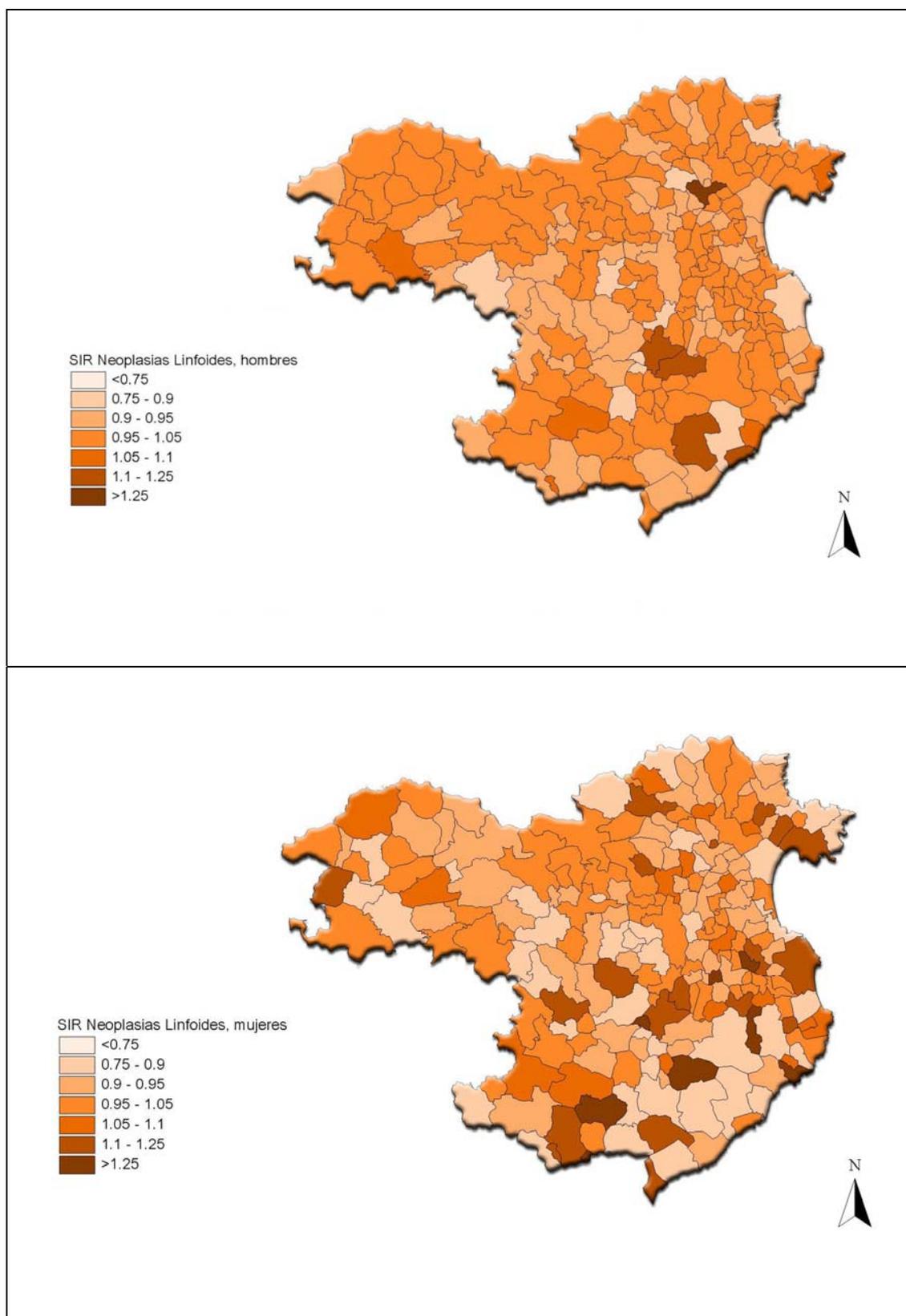
Municipios	RIE suavizadas
Figueres	1,356
Sant Feliu de Guixols	1,234
Llagostera	1,145
Quart	1,134
Girona	1,126

En el caso de mujeres el patrón de distribución geográfica de la incidencia de las neoplasias linfoides fue diferente al de los hombres. Los municipios con una incidencia superior a la media de la RSGi fueron los siguientes:

Municipio	RIE suavizadas
Riudarenes	1,595
Cassà de la Selva	1,533
Hostalric	1,509
Verges	1,423
Bisbal d'Empordà (La)	1,392
Flaçà	1,342
Palamós	1,302
Salt	1,290
Torroella de Montgrí	1,241
Torrent	1,239
Girona	1,235
Breda	1,221
Amer	1,215
Tallada d'Empordà (La)	1,188
Palau-saverdera	1,177
Vidreres	1,175
Corçà	1,167
Canet d'Adri	1,165
Gombrèn	1,163
Blanes	1,157
Darnius	1,143
Castellfollit de la Roca	1,137
Celrà	1,136
Lladó	1,131
Sant Feliu de Buixalleu	1,131
Roses	1,127
Vilabertran	1,122
Vilajuïga	1,111

En los anexos de la tesis figuran los mapas de la distribución geográfica de las NL según las variantes histológica.

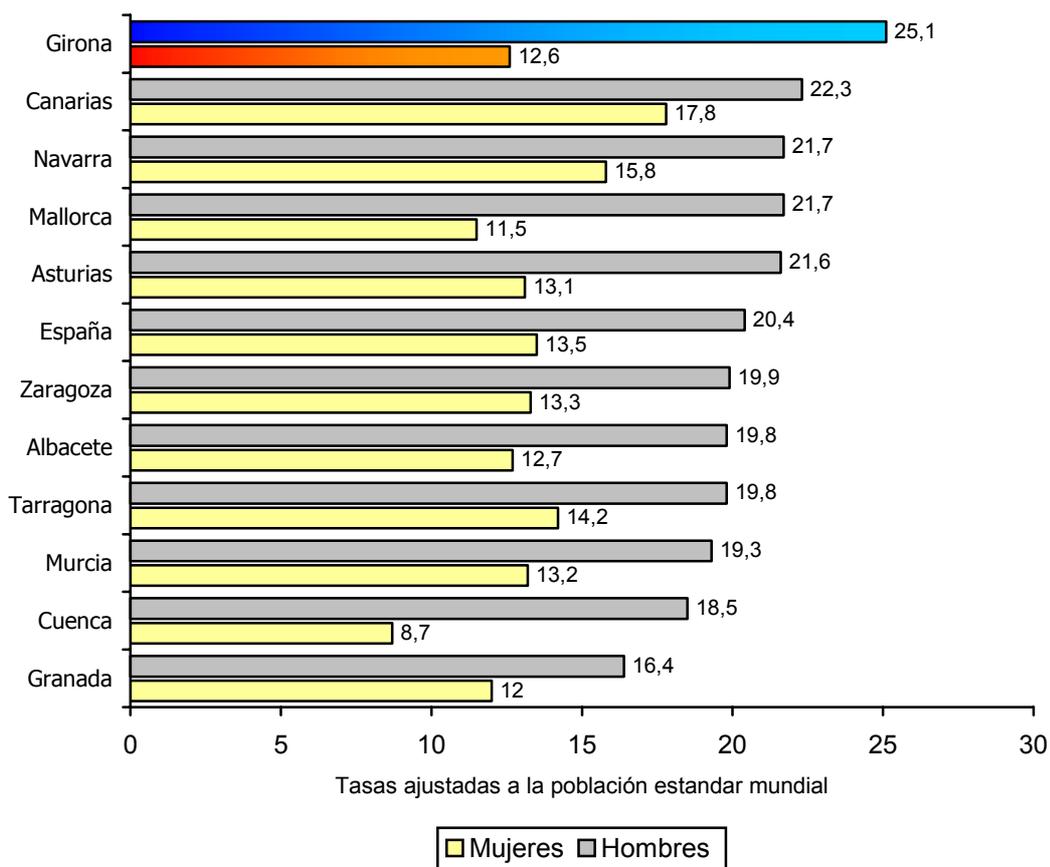
Figura 11. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada de las neoplasias linfoides, suavizada según el modelo de Lawson y Clark. Hombres y Mujeres. RSGi 1994-2001.



Comparación nacional e internacional de la incidencia de las neoplasias linfoides.

Cuando comparamos la incidencia de las NL con el resto de registros españoles, observamos que Girona presentaba una tasa de incidencia ajustada a la población mundial superior a la media obtenida para el conjunto de registros españoles (RR= 1,21; IC95%: 1,07-1,37). En España, las tasas más elevadas en las mujeres se dan en los registros de las Islas Canarias y Navarra, donde son estadísticamente superiores a la media de los registros españoles. La incidencia en Girona se situaría en una zona intermedia con un RR= 0,98 (IC95%: 0,83-1,14) (Figura 12).

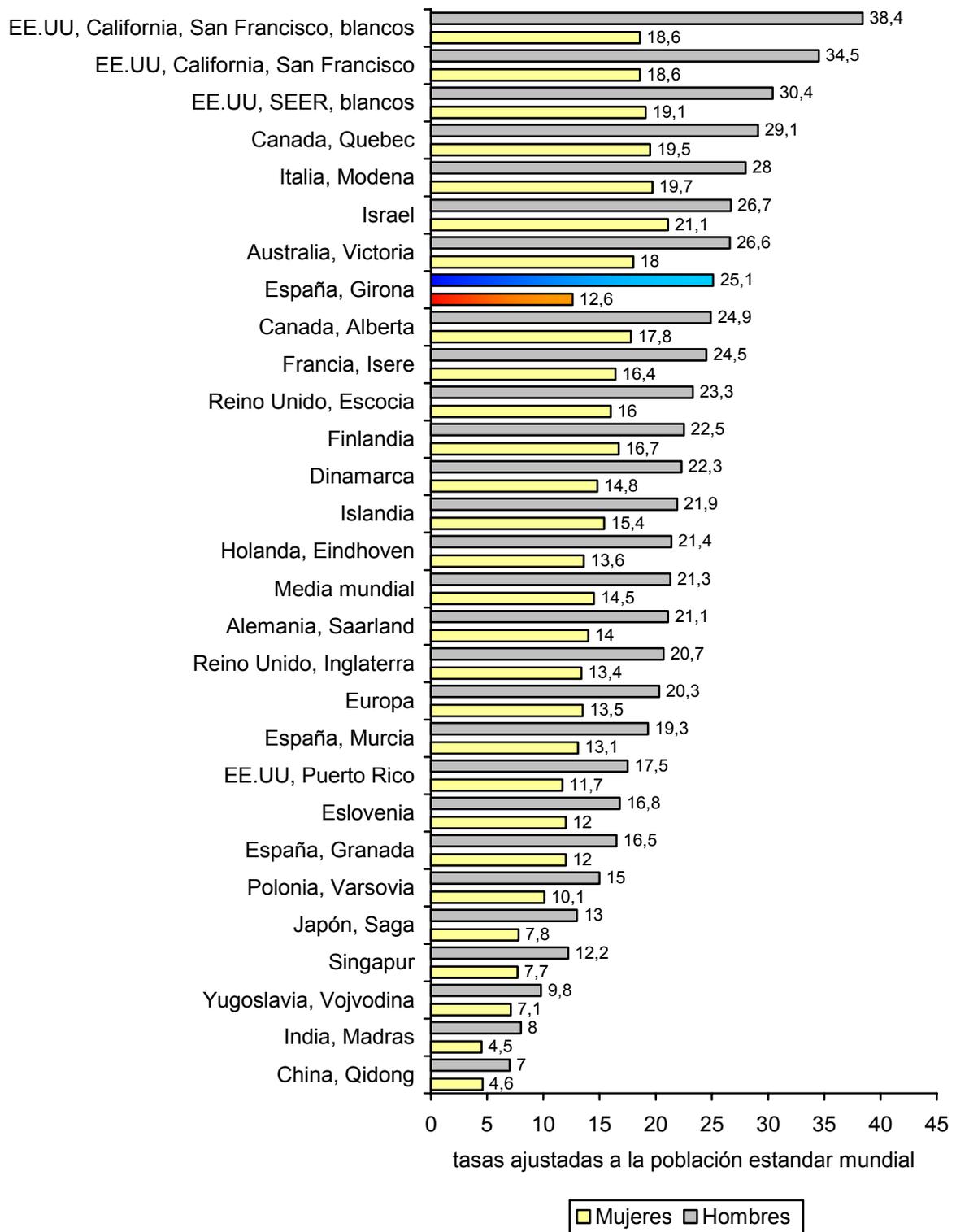
Figura 12. Comparación nacional de las tasas de incidencia ajustadas por edad de las neoplasias linfoides (1993-97), según el sexo.



En el mundo (18), las tasas más elevadas en los hombres, se dan en la población blanca de EE.UU. (San Francisco y Washington), y en los países del centro y oeste de Europa. Las tasas más bajas se dan en los países del Este de Europa, Sudamérica y Asia. Girona se sitúa a un nivel intermedio alto no existiendo diferencias estadísticamente significativas con la media internacional RR: 1,10 [IC95%: 0,98-1,24] [Figura 13].

En las mujeres, a nivel mundial y al igual que en los hombres las tasas más altas se dan en USA (registros de Iowa, New Jersey) y Australia; las tasas más bajas se dan en los registros de Asia. Girona, se situaría a un nivel intermedio, no existiendo diferencias estadísticamente significativas con la media internacional (RR: 0,89 [IC95%: 0,77-1,03]). Existe por tanto un patrón geográfico bien definido en el que las tasas más elevadas se dan tanto en hombres como en mujeres en zonas de América del Norte, Canadá y países del oeste de Europa y las tasa más bajas se dan en países del Este de Europa y países de Asia [Figura 13].

Figura 13. Comparación mundial de las tasas de incidencia ajustadas por edad de las neoplasias linfoides (1993-1997), según el sexo



Comparación internacional de la incidencia de las neoplasias linfoides según subtipo histológico (OMS).

Recientemente se ha publicado los datos de incidencia poblacional de las enfermedades hematológicas según la clasificación de la OMS con datos de incidencia en la población cubierta por los registros del SEER. Se llevo a cabo una reclasificación automática de las enfermedades hematológicas incidentes en USA desde el 1992-2001. La Tabla 27 muestra la comparación de la distribución relativa de los subtipos histológicos de las neoplasias linfoides en ambas series. En relación a la serie americana, destaca una frecuencia relativa superior en la población de Girona:

- Linfomas de la zona marginal (nodal, esplénico, extranodal)
- Linfoma/ Leucemia de Burkitt
- Mieloma múltiple/Leucemia de células plasmáticas

y en la población americana (blanca) la frecuencia relativa es superior en relación a nuestra serie en los siguientes subtipos morfológicos:

- Linfomas B difuso de célula grande
- Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas
- Leucemia de células peludas

La distribución relativa para las leucemia/linfomas de células precursoras (B-T/NK-SAI), linfomas de células T en su conjunto y de los de Hodgkin es la misma en ambas series.

Quizás parte de las diferencias encontradas, se deban a la diferente metodología seguida para llevar a cabo la reclasificación. En nuestro estudio se llevó a cabo una revisión sistemática mediante la revisión manual de los informes de anatomía patológica y de hematología; en la serie americana el proceso de recodificación se realizó mediante un algoritmo automático. El método automático infraestimaria las nuevas entidades reconocidas en la clasificación de la OMS como por ejemplo los linfomas de la zona marginal (musosa, esplénico y nodal). Otra posible hipótesis podría ser la diferente prevalencia en ambas áreas geográficas de los factores de riesgo (*Helicobacter pilory* y el VEB).

Tabla 27. Comparación de la distribución relativa de las NL entre la población americana , (blancos) 1992-2001 y la de la RSGi 1994-2001.

	Girona, 1994-2001		SEER(108) 1992-2001, blancos	
	N	%	N	%
I.-Neoplasias de células B	995	77,3	41.127	76,3
Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas	171	13,3	8.796	16,3
Leucemia prolinfocítica de células B	1	0,1	137	0,3
Linfoma linfoplasmocitoide /Macroglobulinemia de Waldenström	34	2,6	1.036	1,9
Linfoma de la zona marginal esplénico/MALT/nodal	100	7,8	1.153	2,1
Leucemia de células peludas	9	0,7	782	1,5
Neoplasias de células plasmáticas				
o Mieloma múltiple/Leucemia de células plasmáticas	229	17,8	7.144	13,3
o Plasmocitoma	11	0,8	595	1,1
Linfoma folicular (todos los grados)	125	9,7	4.738	8,8
Linfoma de las células del manto	31	2,4	989	1,8
Linfoma B difuso de células grandes	174	13,5	11.529	21,4
Linfoma/Leucemia de Burkitt	32	2,5	677	1,3
II.- Neoplasias de células T y NK	76	5,9	2.950	5,5
Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal	5	0,4	-	-
Linfoma de células T subcutáneo tipo panaculitis	1	0,1	-	-
Micosis fungoide/Síndrome de Sezary	27	2,1	781	1,4
Linfoma de células T periférico, SAI	16	1,2	441	0,8
Linfoma de células T angioinmunoblástico	2	0,2	66	0,1
Linfoma anaplásico de células grandes	22	1,7	435	0,8
III.- Leucemia/Linfoma linfoblástico de células precursoras (B-T/NK-SAI)	71	5,5	2.929	5,4
IV.-Linfoma de Hodgkin	112	8,7	4.668	8,7
Linfoma de Hodgkin, SAI	19	1,5	803	1,5
Linfoma de Hodgkin clásico, Celularidad mixta/ Depleción linfocítica	26	1,9	1050	1,9
Linfoma de Hodgkin clásico, Esclerosis Nodular	61	4,7	2650	4,9
Linfoma de Hodgkin Predominio linfocítico nodular	6	0,5	165	0,3
IV. No clasificados	105	8,2	3.993	7,4
V.Total	1.288	100,0	53.875	100,0

RESULTADOS-SUPERVIVENCIA

Supervivencia de las neoplasias linfoides.

Supervivencia de las neoplasias linfoides. Ambos sexos

538 (41,8%) pacientes permanecían vivos en diciembre 2003 (10 años de seguimiento). La mediana de seguimiento de los pacientes que no han fallecido durante el periodo de estudio ha sido de 64 meses (5,3 años).

La supervivencia relativa (SR) a los 5 años de todas las variantes histológicas de las NL en ambos sexos fue del 52,5% (IC95% 49,4-55,8). Las neoplasias de células B presentaron una SR a los 5 años del 51,2% (IC95% 47,7-55,0). De las neoplasias de células B las de mejor pronóstico fueron los linfomas de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT) con una SR del 77,6% (IC95% 67,1-89,7), seguido de la entidad leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas con una SR del 73,5% (IC95% 64,9-83,3). Las NL de peor pronóstico son los mielomas con una SR del 29,6% (IC95% 23,3-37,5) y las leucemias/linfomas de Burkitt con una SR a los 5 años de 23,2 (IC95% 12,1-44,4) [Tabla 28].

Tabla 28. Supervivencia relativa a los 5 años, Intervalo de confianza (95%) y supervivencia observada de las neoplasias linfoides. Ambos sexos. RSGi 1994-2001.

Hombres + Mujeres	Neoplasias Linfoides			
	N	SR	IC95%	SO
I.-Neoplasias de células B	983	51,2	47,7-55,0	44,9
Neoplasias de las células B precursoras				
Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B precursoras	66	40,0	29,6-53,9	39,3
Neoplasias de células B maduras (periféricas)				
Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas	170	73,5	64,9-83,3	60,5
Linfoma linfoplasmocitoide/Macroglobulinemia de Waldenström	34	76,0	57,7-100,0	60,8
Mieloma múltiple	221	29,6	23,3-37,5	25,1
Linfoma de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT)	82	77,6	67,1-89,7	70,0
Linfoma folicular (todos los grados)	125	61,6	52,6-72,1	56,0
Linfoma de las células del manto	31	40,5	24,3-67,7	33,5
Linfoma B difuso de células grandes	176	41,2	34,0-50,0	37,8
Leucemia/Linfoma de Burkitt	32	23,2	12,16-44,4	22,6
Otras neoplasias de células B*	48	59,8	44,9-79,7	52,8
II.- Neoplasias de células T y NK	76	64,4	52,7-78,8	57,5
III.-Linfoma de Hodgkin	109	75,4	67,1-84,7	72,9
IV.-No clasificados	71	20,5	12,1-34,5	16,7
V.Total	1.241	52,5	49,4-55,8	46,5

N: Número de casos sin CDU

SR: % Supervivencia relativa

IC95%: Intervalo de confianza del 95%

SO: Supervivencia observada.

*Otras neoplasias de células B: (Leucemia prolinfocítica de células B, Linfoma de la zona marginal esplénico, Leucemia de células peludas, Plasmocitoma solitario de hueso, Plasmocitoma extraoseo, Linfoma de la zona marginal nodal, Linfoma B de células grandes mediastínico).

Supervivencia relativa de las neoplasias linfoides en los hombres

La SR5% global de las NL en los hombres fue del 50,8% (IC95%, 46,7-55,3). Las neoplasias de células B presentan una SR a los 5 años en los hombres del 50,6 % (IC95%, 45,9-55,7). De las NL de células B, las de mejor pronóstico fueron los linfomas de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT), con una SR a los 5 años del 78,2% (IC del 95%, 63,7-96,0). La SR a los 5 años de los LH en los hombres fue del 67,0% (IC del 95%, 55,8-80,4). Las neoplasias linfoides de peor pronóstico son los linfomas/leucemia de Burkitt con una SR a los 5 años de 24,4% (IC95%, 11,4-52,5), los mielomas, siendo la SR a los 5 años en los varones del 29,6% (IC del 95%, 20,9-41,9) y los linfomas B difuso de células grandes con una SR a los 5 años de 37,7% (IC95%, 28,5-49,9) [Tabla 29] y [Figura 14].

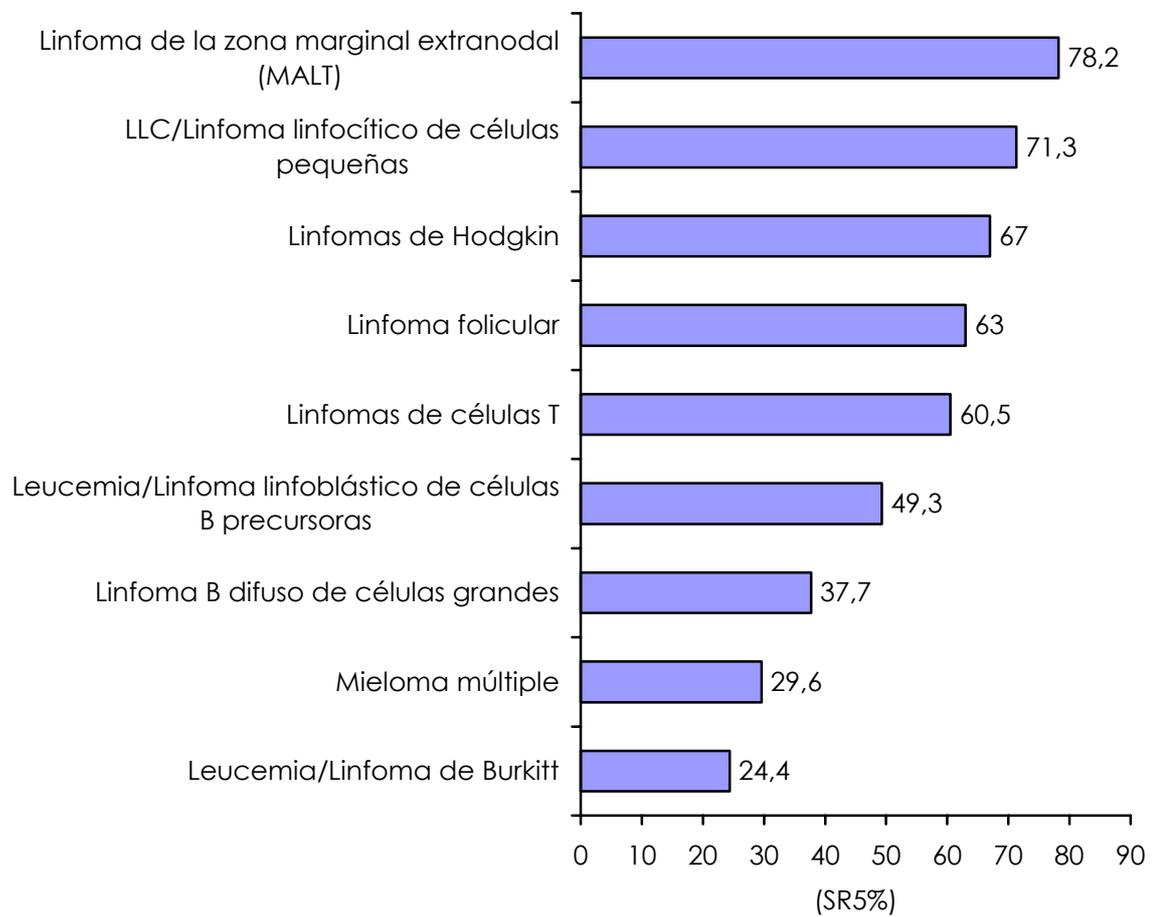
Tabla 29. Supervivencia relativa a los 5 años, intervalo de confianza (95%) y supervivencia observada. Hombres.RSGi 1994-2001.

Hombres	Neoplasias linfoides			
	N	SR	IC95%	SO
I.-Neoplasias de células B	551	50,6	(45,9-55,7)	43,5
Neoplasias de las células B precursoras				
Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B precursoras	35	49,3	(35,1-69,4)	48,6
Neoplasias de células B maduras (periféricas)				
Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas	98	71,3	(59,9-85,0)	57,1
Mieloma múltiple	113	29,6	(20,9-41,9)	24,2
Linfoma de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT)	38	78,2	(63,7-96,0)	70,9
Linfoma folicular (todos los grados)	68	63,0	(51,1-77,7)	56,8
Linfoma B difuso de células grandes	100	37,7	(28,5-49,9)	34,0
Leucemia/Linfoma de Burkitt	21	24,4	(11,4-52,5)	23,8
Otras Neoplasias de células B*	76	53,7	(41,4-69,6)	44,4
II.- Neoplasias de células T y NK	55	60,5	(46,5-7,9)	52,2
III.-Linfoma de Hodgkin	68	67,0	(55,8-80,4)	63,9
IV.-No clasificados	39	11,2	(4,0-31,2)	9,2
V.Total	713	50,8	(46,2-55,1)	42,9

N: Número de casos sin CDU

*Otras neoplasias de células B: (Leucemia prolinfocítica de células B, Linfoma plasmocitoide / Macroglobulinemia de Waldenström, Linfoma de la zona marginal esplénico, Leucemia de células peludas, Plasmocitoma solitario de hueso, Plasmocitoma extraoseo, Linfoma de de la zona marginal nodal, Linfoma de las células del manto, Linfoma B de células grandes mediastínico).

Figura 14. SR5% según las entidades morfológicas de las NL. Hombres. RSGi 1994-2001.



Supervivencia relativa de las neoplasias linfoides en las mujeres.

LA SR5% para el total de NL en las mujeres fue del 54,7% (IC95%, 50,1-59,8). Las neoplasias de células B presentaron una SR a los 5 años en las mujeres del 52,0% (IC95%, 46,9-57,7). De las NL de células B, las de mejor pronóstico en las mujeres fueron los linfomas MALT con una SR5% 5 años del 80,0% (IC del 95%, 66,5-96,4). La SR5% de los LH fue del 89,1% (IC 95%, 79,5-99,8). Las NL de peor pronóstico, al igual que en los hombres, fueron los linfomas/leucemias de Burkitt con una SR5% del 24,4%, los mielomas, con una SR5% del 29,6% (IC del 95%, 21,4-41,0) y las leucemias/linfomas de células B precursoras con una SR5% del 29,5 (IC95%, 17,0-51,0) [Tabla 30] y [Figura 15].

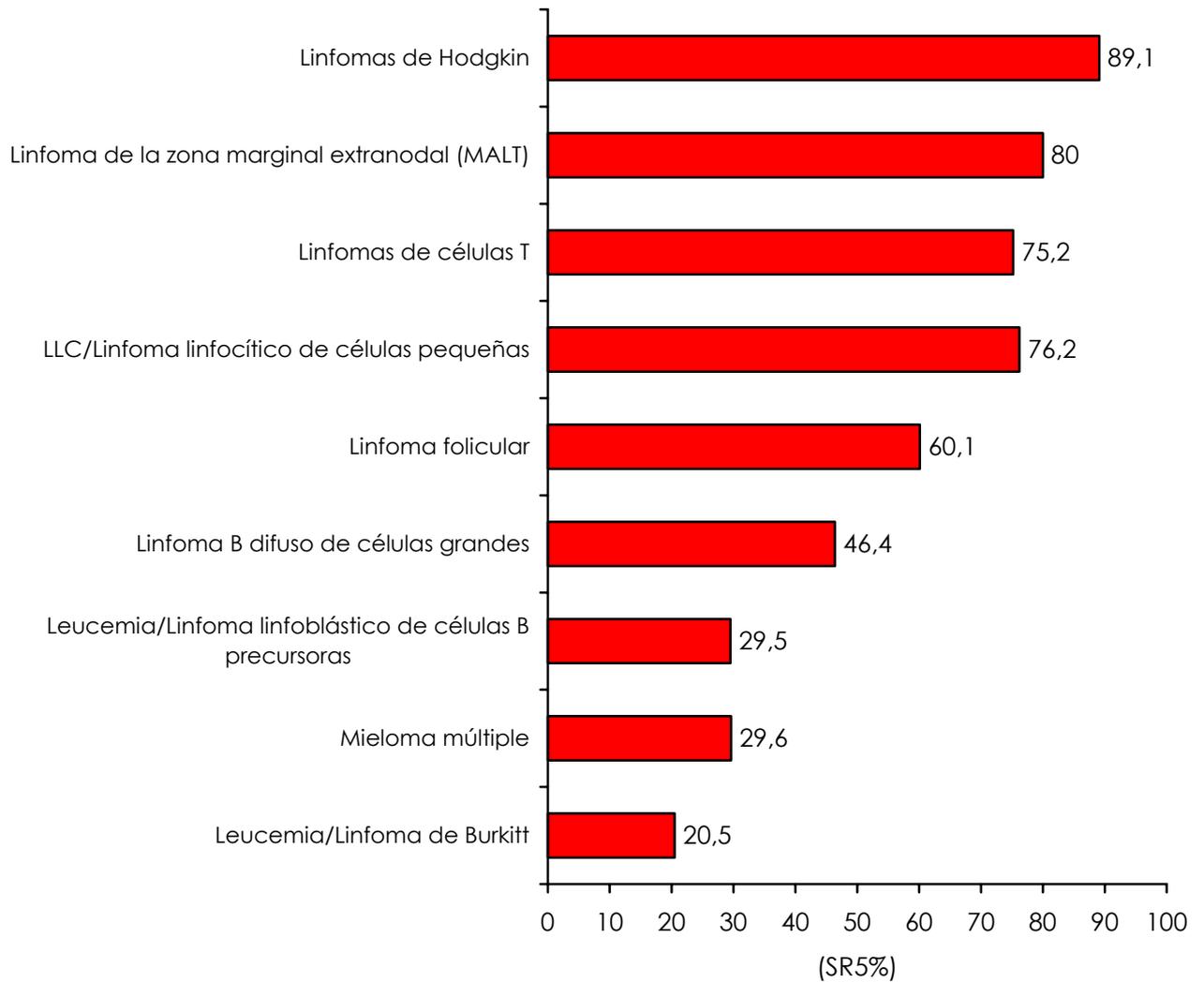
Tabla 30. Supervivencia relativa a los 5 años, intervalo de confianza (95%) de la SR y supervivencia observada. Mujeres. RSGi 1994-2001.

Mujeres	Neoplasias linfoides			
	N	SR	IC95%	SO
I.-Neoplasias de células B	433	52,0	(46,9-57,7)	46,6
Neoplasias de las células B precursoras				
Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B precursoras	32	29,5	(17,0-51,2)	29,0
Neoplasias de células B maduras (periféricas)				
Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas	72	76,2	(63,8-90,9)	64,9
Mieloma múltiple	107	29,6	(21,4-41,0)	26,0
Linfoma de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT)	43	80,0	(66,5-96,4)	72,1
Linfoma folicular (todos los grados)	57	60,1	(47,4-76,2)	55,3
Linfoma B difuso de células grandes	75	46,4	(35,7-60,2)	43,5
Leucemia/Linfoma de Burkitt	10	20,5	(5,9-70,9)	20,0
Otras Neoplasias de células B*	37	72,2	(55,6-93,9)	62,5
II.- Neoplasias de células T y NK	22	75,2	(58,2-97,1)	72,7
III.-Linfoma de Hodgkin	41	89,1	(79,5-99,8)	87,8
IV.-No clasificados	32	31,1	(17,0-56,6)	25,0
V.Total	528	54,7	(50,1-59,8)	49,5

N: Número de casos sin CDU.

*Otras neoplasias de células B: (Leucemia prolinfocítica de células B, Linfoma plasmocitoide / Macroglobulinemia de Waldenström, Linfoma de la zona marginal esplénico, Leucemia de células peludas, Plasmocitoma solitario de hueso, Plasmocitoma extraoseo, Linfoma de de la zona marginal nodal, Linfoma de las células del manto, Linfoma B de células grandes mediastínico).

Figura 15. SR5% de las entidades morfológicas de las NL. Mujeres. RSGi 1994-2001.

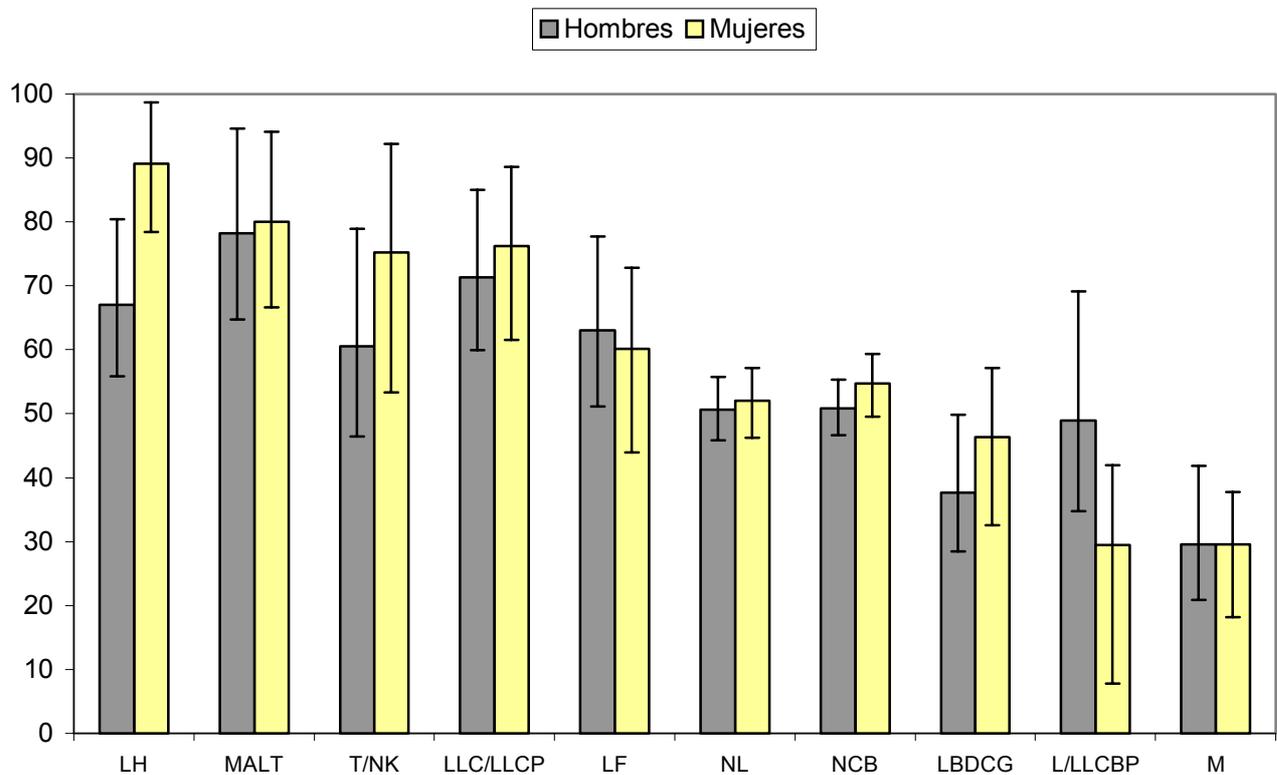


Comparación de la supervivencia relativa poblacional de las neoplasias linfoides según el subtipo histológico y sexo

La SR poblacional global de las NL ha sido ligeramente superior en las mujeres respecto a los hombres (SR 5 años: 50,8% en los hombres y del 54,7% en las mujeres).

En casi todos los subtipos morfológicos no existen diferencias en cuanto a la supervivencia entre hombres y mujeres, excepto en los LH, NL de células T y linfoma B difuso de célula grande, estos subtipos morfológicos la supervivencia relativa es estadísticamente inferior en los hombres que en las mujeres [Figura 16]. En el caso de las leucemias /linfomas de células B precursoras, la supervivencia relativa es superior en los hombres.

Figura 16. Comparación de la supervivencia relativa por subgrupos histológicos y sexo. RSGi 1994-2001.



NCB: Neoplasias de células B
 L/LLCBP: Leucemia/Linfoma linfoblástico de células B precursoras
 LLC/LLCP: Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas
 M: Mieloma múltiple
 MALT: Linfoma de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT)
 LBDCG: Linfoma B difuso de células grandes
 T/NK: Neoplasias de células T/NK
 LH: Linfoma de Hodgkin
 NL: Todas las neoplasias linfoides.

Comparación de la supervivencia observada según el sexo.

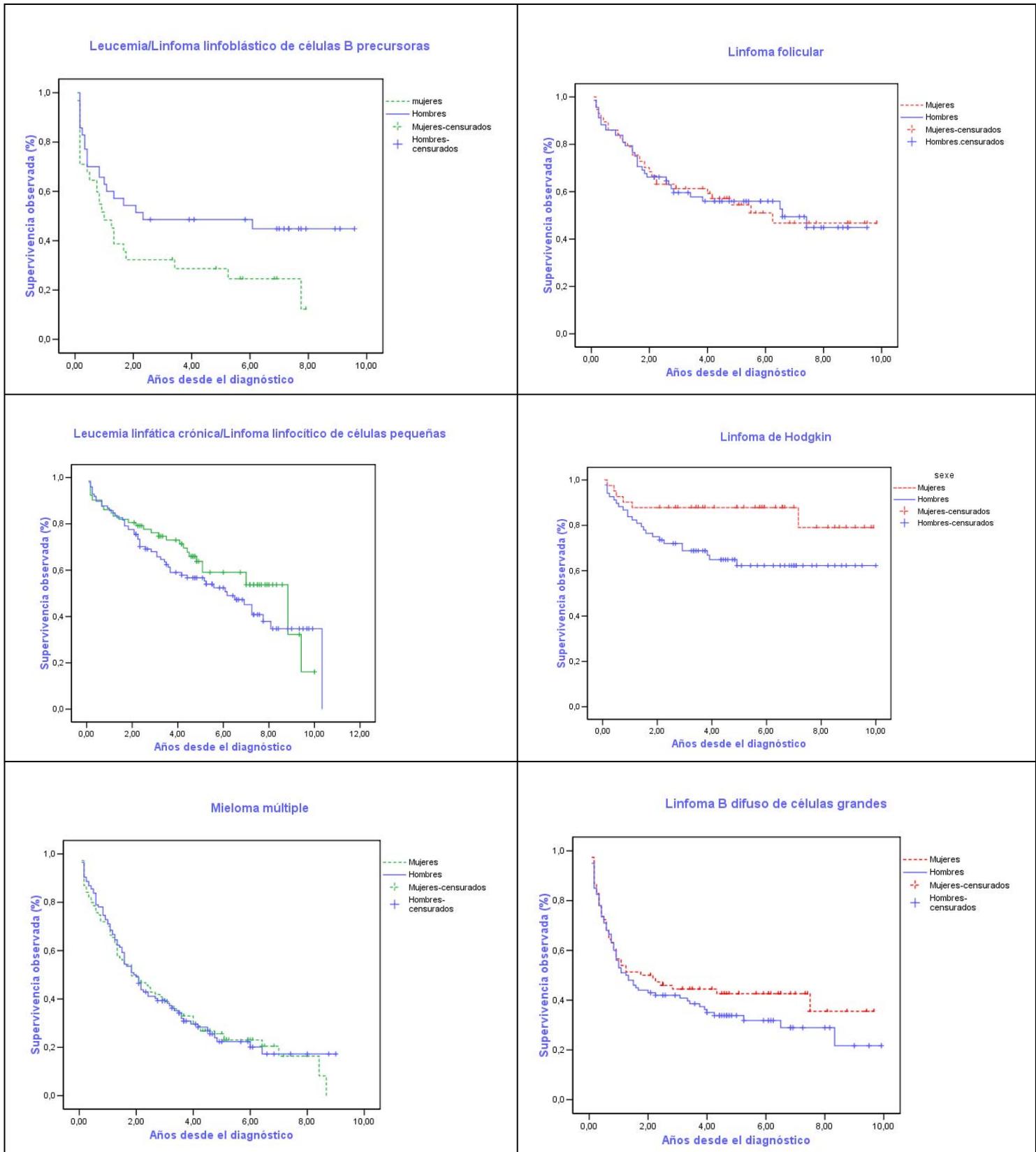
La comparación de la supervivencia observada según el sexo mediante la regresión de Cox en los diferentes subtipos morfológicos. la supervivencia observada fue mejor en las mujeres en casi todos los subtipos morfológicos, siendo estadísticamente significativa en el caso de los linfomas de Hodgkin y en la entidad clásica LNH. La supervivencia observada fue mejor en los hombres en el caso de la leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras pero no estadísticamente significativo, probablemente por el escaso número de casos [Tabla 31 y Figura 17].

Tabla 31. Comparación de la supervivencia observada según el sexo mediante la regresión de Cox.

	H	M	HR	IC 95%
I.-Neoplasias de células B	43,5	46,6	0,93	(0,78-1,09)
Neoplasias de las células B precursoras				
Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B precursoras	48,6	29,5	1,76	(0,96-3,23)
Neoplasias de células B maduras (periféricas)				
Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas	57,1	64,9	0,79	(0,50-1,23)
Mieloma múltiple	24,2	26,0	1,01	(0,75-1,37)
Linfoma de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT)	70,9	72,1	1,15	(0,54-2,46)
Linfoma folicular (todos los grados)	56,8	55,3	0,99	(0,59-1,65)
Linfoma B difuso de células grandes	34,0	46,4	0,82	(0,56-1,19)
Leucemia/Linfoma de Burkitt	23,8	20,0	1,17	(0,50-2,76)
Otras Neoplasias de células B*	44,4	62,5	0,48	(0,26-0,87)
II.- Neoplasias de células T y NK	52,2	72,7	0,53	(0,22-1,29)
III.-Linfoma de Hodgkin	67,0	89,1	0,36	(0,15-0,90)
IV.-No clasificados	9,2	20,8	0,71	(0,42-1,20)
LNH	43,2	52,9	0,75	(0,61-0,93)
V.Total	44,2	49,5	0,88	(0,76-1,03)

HR: Hazard ratio

Figura 17. Curvas de supervivencia observada de las neoplasias linfoides según subtipo histológico y sexo. RSGi 1994-2001.



Comparación nacional e internacional de la supervivencia.

No existen estudios poblacionales sobre la supervivencia de los subtipos morfológicos de las NL de acuerdo a la última clasificación de la OMS. Sí que existen estudios que analizan la supervivencia a nivel poblacional de las enfermedades hematológicas teniendo en cuenta la entidades clásicas hematológicas (LNH, LH, leucemias y mielomas). El estudio EUROCORE-3 (109) ,ha publicado datos de supervivencia poblacional de pacientes diagnosticados en el periodo 1990 - 1994 con datos de diferentes registros europeos.

El proyecto EUROCORE-3 muestra diferencias en la supervivencia de los cánceres hematológicos en Europa. Éstas pueden ser debidas a las diferencias en el estadiaje de la enfermedad en el momento del diagnóstico, a la variación en la calidad del tratamiento pero la interpretación de estas diferencias es difícil por la falta de estandarización de los criterios diagnósticos y codificación de estas enfermedades. Un estudio preliminar derivado del EUROCORE-3 analiza la supervivencia relativa teniendo en cuenta los subgrupos histológicos de los LNH (110) , pone en evidencia el gran número de casos de neoplasias hematológicas con un diagnóstico inespecífico, dificultando la comparabilidad entre diferentes zonas geográficas.

Otra serie que publica datos de supervivencia poblacional son los que hacen referencia a los datos publicados en el *Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)* para la población americana. Los datos más recientes son los que corresponden al período 1992-2001(111). Recientemente existen datos publicados de supervivencia relativa poblacional a nivel del estado español, estos datos son los referentes a los registros de cáncer de Tarragona(112) y al registro de cáncer de Navarra(113) , en ambos casos se refiere a pacientes diagnosticados en el periodo de tiempo: 1990-1994.

Estos estudios analizan la supervivencia poblacional de los grandes subgrupos que conforman las NL. Por ello, para poder comparar con nuestros resultados debemos tener en cuenta los subgrupos siguientes: mielomas, LNH, LH, LLA y LLC.

Dado que la metodología es similar en todos los estudios mencionados se han comparado los resultados de nuestro análisis con los resultados de estos estudios.

Comparación nacional e internacional de la supervivencia relativa de los linfomas de Hodgkin.

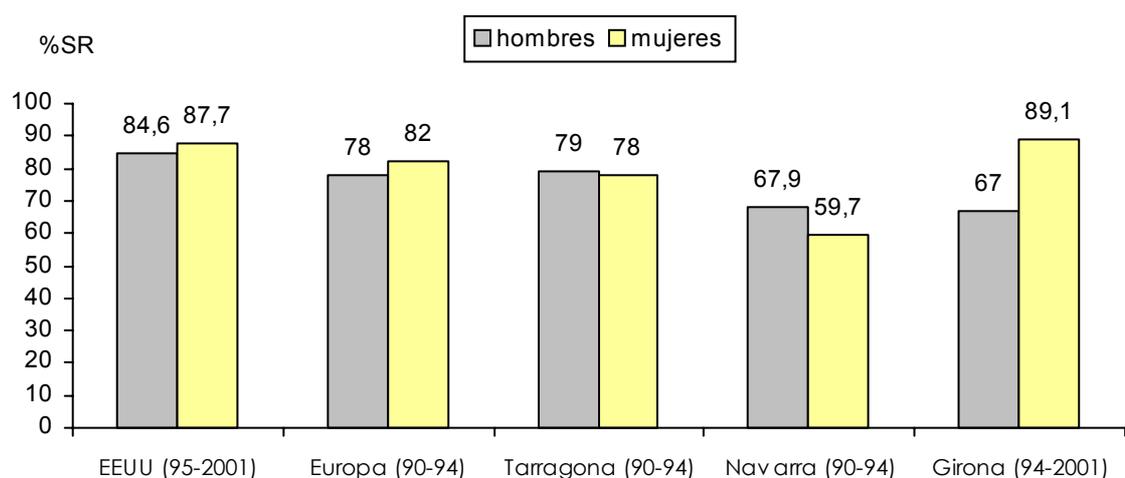
Para los LH existe una diferencia importante en cuanto a la supervivencia entre hombres y mujeres, la SR5% de los LH en los hombres fue del 67,0%, valores similares a los que se dan en Navarra, pero inferiores a los que se dan en Tarragona, España, Europa y EEUU. La SR5% en las mujeres fue del 89,1% muy similar a la supervivencia en EEUU y Europa [Tabla 32 y Figura 18].

Tabla 32. Linfomas de Hodgkin. Comparación nacional e internacional de la SR5%.

	Hombres		Mujeres		Total	
	SR	IC 95%	SR	IC 95%	SR	IC 95%
EEUU (95-2001)*	84,6	-	87,7	-	86,0	-
Europa (90-94)	78	-	82	-	80	-
Tarragona (90-94)	79	(66-94)	78	(61-98)	79	-
Navarra (90-94)	67,9	(49,8-86,1)	59,7	(40,2-79,3)	64,0	(50,7-77,3)
Girona (94-2001)	67,0	(55,8-80,4)	89,1	(79,5-99,8)	75,4	(67,1-84,7)

*Población blanca y pacientes seguidos hasta el diciembre de 2001

Figura 18. LH. Comparación internacional de las cifras de SR5%.



Estas diferencias entre hombres y mujeres en la SR y SO de los LH, podría deberse a una diferente distribución de las morfologías, edad o estadiaje según el sexo. Como está descrito en la literatura, tanto las variantes histológicas de los LH celularidad mixta como la depleción linfocítica son las que presentan un peor pronóstico(114). En cuanto a la edad, los pacientes mayores presentan una peor supervivencia (115-117), que quedaría explicado por la comorbilidad en estos pacientes la cual cosa contraindica en muchos casos la aplicación de tratamientos de quimioterapia(118). En nuestra serie, la proporción de casos de la variante celularidad mixta, que tiene un peor pronóstico, es más alta en los hombres en comparación a las mujeres [Tabla 33]. En cuanto a la edad los hombres presentan una media de edad superior a las mujeres (T-test = 2,06; p= 0,042). No disponemos de información sobre el estadiaje, así como tampoco el número de casos es suficiente como para realizar un análisis multivariante de la supervivencia relativa y explorar la edad y el sexo como factores pronósticos en los pacientes con LH en la RSGi. Recientes estudios de base poblacional con un gran número de pacientes con LH y tras un análisis multivariado de la SR concluyen que tanto el sexo como la edad son factores pronósticos independientes de la morfología de los LH en el sentido que las mujeres presentan mejor supervivencia y los pacientes mayores presentan una peor supervivencia (119-124).

Tabla 33. Distribución de las variantes histológicas de los LH (hombres/mujeres/Total)

	Hombres		Mujeres		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Linfoma de Hodgkin, SAI	8	11,3	3	7,3	11	9,8
Linfoma de Hodgkin clásico, rico en linfocitos	4	5,6	4	9,8	8	7,1
Linfoma de Hodgkin clásico, Celularidad mixta	18	25,4	6	14,6	24	21,4
Linfoma de Hodgkin clásico, Depleción linfocítica	2	2,8	0	0,0	2	1,8
Linfoma de Hodgkin clásico, Esclerosis Nodular	36	50,7	25	61,0	61	54,5
Linfoma de Hodgkin Predominio linfocítico nodular	3	4,2	3	7,3	6	5,4
	71	100,0	41	100,0	112	100,0

SAI: Sin otra especificación.

Comparación nacional e internacional de la supervivencia relativa de los mielomas

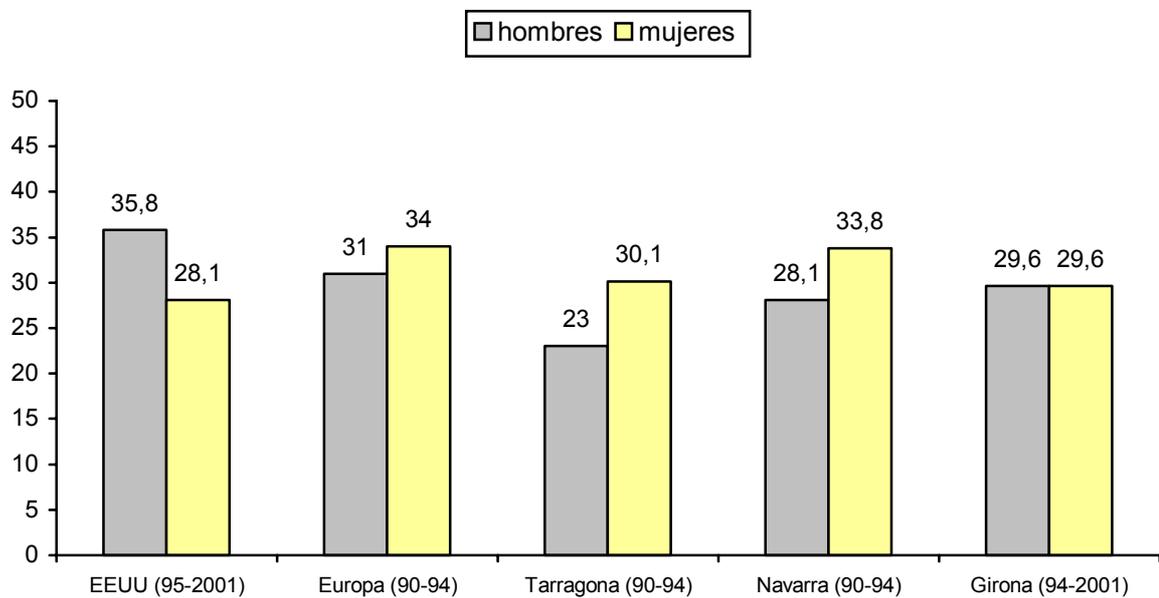
La SR5% de los mielomas fue del 29,6% tanto en los hombres como en las mujeres, no existe diferencias significativas con el resto de áreas geográficas comparadas [Tabla 34 y Figura 19].

Tabla 34. Mielomas. Comparación nacional e internacional de la SR5%.

	Hombres		Mujeres		Total	
	SR	IC 95%	SR	IC 95%	SR	IC 95%
EE.UU* (95-2001)	35,8	-	28,1	-	32,4	-
Europa (90-94)	31	-	34	-	33	-
Navarra (90-94)	28,1	(13,8-42,4)	33,8	(18,4-49,3)	30,8	-
Tarragona (90-94)	23,0	(13,1-40,2)	30,1	(17,7-50,9)	30,7	(20,3-40,0)
Girona (94-2001)	29,6	(20,9-41,9)	29,6	(21,4-41,0)	29,6	(23,3-37,5)

*Pacientes de raza blanca y seguidos hasta diciembre 2001

Figura 19. Mielomas. Comparación internacional de la SR5%.



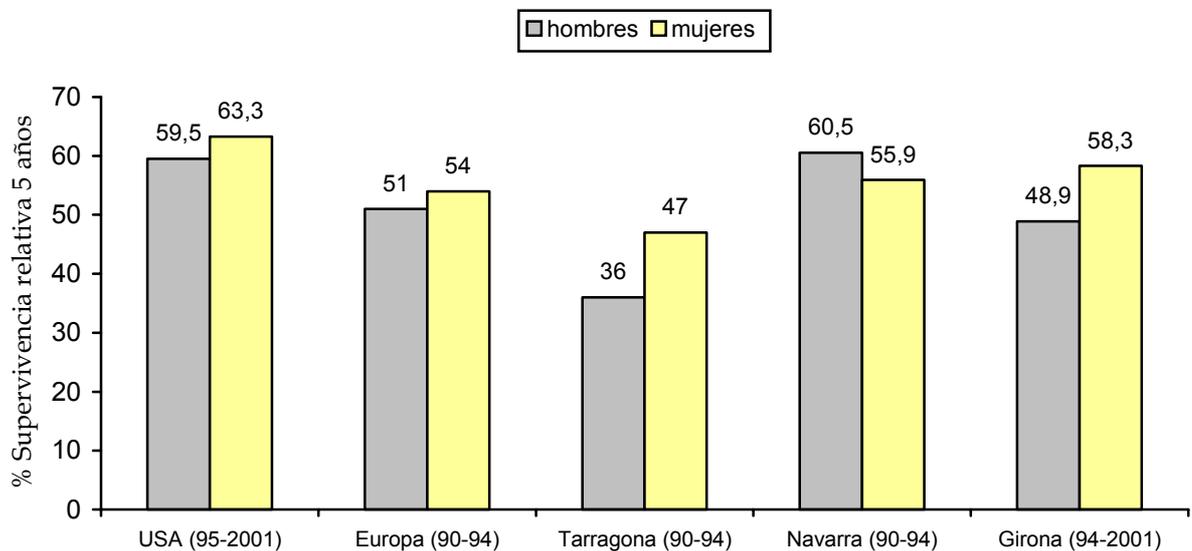
Comparación nacional e internacional de la supervivencia relativa poblacional de los LNH.

La SR5% de los LNH a los 5 años fue del 52,8% para ambos sexos, en los hombres fue del 48,9% y en la mujeres del 58,3%. Las cifras son similares a la media europea y americana, presentando Tarragona unas cifras inferiores [Tabla 35y Figura 20].

Tabla 35. LNH. Comparación nacional e internacional de la SR5% e IC95%.

	Hombres		Mujeres		Total	
	SR	(IC95%)	SR	(IC95%)	SR	(IC95%)
USA (95-2001)	59,5	-	63,3	-	61,2	-
Europa (90-94)	51		54		53	
Tarragona (90-94)	36	(24-53)	47	(36-62)	42	
Navarra (90-94)	60,5	(49,8-69,8)	55,9	(46,2-65,5)	58,1	(51,4-64,8)
Girona (94-2001)	48,9	(43,6-54,9)	58,3	(52,1-65,4)	52,8	(48,7-57,3)

Figura 20. LNH. Comparación nacional e internacional de la SR%5.



Comparación nacional e internacional de la supervivencia relativa poblacional de las LLA.

La SR5% de las LLA obtenidas en los hombres es superior a las obtenidas en las mujeres. Al igual que ocurre en Europa la supervivencia relativa es inferior en las mujeres. Las SR5% tanto en Girona como en Europa están por debajo de las cifras obtenidas en EEUU, [Tabla 36].

Tabla 36. LLA. Comparación nacional e internacional SR5%.

	Hombres		Mujeres		Total	
	%SR	(IC95%)	%SR	(IC95%)	%SR	(IC95%)
EEUU (95-2001)	65,2		66,7		65,9	
Europa (90-94)	24		22		23	
Girona (94-2001)	49,3	35,1-69,4	29,5	17,0-51,2	40,0	29,6-53,9

Comparación nacional e internacional de la supervivencia relativa poblacional de las LLC.

Las SR5% para los pacientes diagnosticados de LLC, es muy similar a las cifras encontradas en EE.UU y Tarragona. Están por encima de las encontradas en Europa para el periodo 1990-1994 [Tabla 37].

Tabla 37. LLC. Comparación nacional e internacional de la SR5%.

	Hombres		Mujeres		Total	
	SR5%	(IC95%)	SR5%	(IC95%)	SR5%	(IC95%)
EEUU (95-2001)	73,9		76,7		75,2	
Europa (90-94)	67		68		67	
Tarragona (85-94)	64,8	(49,2-85,4)	75,7	(56,2-100)		
Girona (94-2001)	71,3	(59,9-85,0)	76,2	(63,8-90,9)	73,5	(64,9-83,3)

DISCUSIÓN

En este estudio se evalúa la incidencia poblacional, distribución geográfica y supervivencia de los subtipos morfológicos de las NL según la última clasificación de la OMS para las enfermedades hematológicas.

El hecho de haber utilizado para la codificación de las neoplasias la 3ª edición de la ICD-O(125) que incluye en el capítulo de la morfología de las enfermedades hematológicas las nuevas entidades propuestas por la OMS, ha permitido disminuir considerablemente el porcentaje de NL con diagnósticos inespecíficos y poder estudiar 1.183 de los 1.288 casos de neoplasias linfoides incidentes en una población bien definida, según la edad, el sexo y la histología.

Existen pocos estudios publicados sobre la incidencia poblacional de los diferentes subtipos morfológicos que engloban las NL de acuerdo a clasificaciones recientes que incorporen información del inmunofenotipo. En 1999, Cartwright y cols(16) publicaron datos de un estudio de reclasificación de los subtipos morfológicos de 8.390 linfomas diagnosticados entre 1985 y 1992 en diferentes países europeos según la clasificación de la R.E.A.L. En este estudio y a pesar del alto porcentaje de diagnósticos morfológicos inespecíficos, se constata un aumento en la incidencia de los linfomas foliculares y linfomas B de localización extraganglionar. En 1998 por Salar y cols.(18) publicaron un estudio sobre la reclasificación de las variantes morfológicas de 940 pacientes con el diagnóstico de neoplasia linfóide incidentes en un área de Barcelona (España) según la clasificación de la R.E.A.L. En la mayoría de entidades las tasas de incidencia que aportan estos autores coinciden con las de nuestro estudio, excepto para las entidades como la leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras y linfomas de Hodgkin que en esta serie son inferiores a las estimadas en nuestra área. Una posible explicación sería que la serie de Salar y cols. era una serie hospitalaria que no incluía los casos de neoplasias linfoides en pacientes en edad infantil. Groves y cols publicaron en el año 2000 datos de incidencia poblacional de los subtipos histológicos de los LNH según la *Working Formulation* de más de 60.000 pacientes en los EEUU entre 1978 y 1995, la proporción de casos de linfomas de células T coincide con nuestra serie, aunque la proporción de casos de células B es inferior a la nuestra quizás debido a la gran proporción de casos en los cuales se desconocía el fenotipo (60,6%).

Recientemente se han publicado datos sobre la incidencia poblacional en 12 registros de cáncer poblacionales en USA de las NL teniendo en cuenta la clasificación de la OMS(108). La metodología de este estudio es similar a la nuestra, ya que hacen una recodificación de los linfomas diagnosticados según la ICD-O2 a la ICD-O3. Partiendo de la base que el % de casos con diagnósticos inespecíficos es similar al nuestro (7%); los resultados en cuanto a la frecuencia relativa son diferentes en el sentido de que la NL más frecuentes en esta serie es el linfoma B difuso de célula grande donde supone el 21% de todas las NL, sin embargo en nuestra serie supone el 13,5%. Dentro de las limitaciones que comenta el estudio destaca el inconveniente que supone el hecho de que la conversión entre ambas clasificaciones se haya hecho de forma automática, a pesar que el grado de concordancia es alto para los subgrupos más frecuentes, a diferencia de nuestro estudio en el cual la reclasificación se hizo de forma manual a partir de la información de los informes de anatomía patológica y de hematología, parte de las diferencias en la distribución vendría explicada por la diferente metodología.

En nuestro estudio se estima que la incidencia de las NL en el sexo masculino en la RSGi es superior a la media española. Esta incidencia elevada también se observa en localizaciones tumorales como el cáncer de mama en la mujer, próstata en el hombre y cáncer colon-rectal en ambos sexos, quizás esto pueda estar reflejando una aproximación más acelerada al patrón observado en sociedades más industrializadas debido a la occidentalización de los estilos de vida (dieta, sobrepeso, vida sedentaria, etc.(126). Se desconocen las causas de esta variación geográfica. A nivel internacional la incidencia se halla cercana a la media europea y mundial (127).

Las NL en la edad infantil suponen aproximadamente el 40% de todos los cánceres infantiles. La distribución de los subtipos morfológicos es diferente a la que se da en los adultos; la entidad más frecuente son las leucemias/linfoma linfoblásticos de células precursoras, resultado que coincide con un estudio publicado recientemente en Europa(128) donde las leucemias son las neoplasias más frecuentes en la edad infantil, representando el 32% de todos los cánceres y los linfomas suponen la tercera neoplasia más frecuente y representan el 11% de todos los cánceres en edad infantil.

El análisis del patrón geográfico de la incidencia del cáncer infantil en Europa, 1988-1997 (proyecto ACCIS) constata una gran variabilidad geográfica en la incidencia de las neoplasias hematológicas, siendo la incidencia de las neoplasias hematológicas (leucemias-linfomas) superior en las regiones del Sur de Europa (España, Italia, Francia, Turquía, Malta, Eslovenia)(129). En Girona, las tasas de incidencia ajustadas por edad a la

población estandar mundial de las leucemias linfáticas de células precursoras en la edad infantil fueron de 43,9 casos por 1.000.000 niños-año, siendo para los linfomas de 19,6 casos por 1.000.000 niños-año. Las tasas observadas en Girona para las leucemias estarían cercanas a las observadas en Europa para el periodo 1988-1997 (44,0). Sin embargo en el caso de los linfomas la incidencia estaría por encima de la media europea (15,2) y cercana a las tasas observadas en los registros de los países de la area SUR (19,3).

Entre los 15 y los 30 años la NL más frecuente son los LH clásico, tipo Esclerosis Nodular. A partir de los 30 hasta los 50 años la entidad que predomina es el linfoma B difuso de células grandes, entre los 50-59 años la LLC y partir de los 60 años son los mielomas la entidad más frecuente.

Según el sexo, de acuerdo con otros estudios poblacionales (130), la gran mayoría de subtipos histológicos son más frecuentes en los varones (ratio 1,4:1), esta ratio es superior (2,3:1) en el caso de los linfomas de células T.

Dado que la precisión en el diagnóstico de los linfomas depende de las pruebas realizadas, la principal limitación de este análisis es la falta de revisión por un panel de expertos hemopatólogos de los diagnósticos recogidos por el registro. Como está descrito en la literatura, existe una gran variabilidad ínter observador en los diagnósticos histopatológicos de los LNH (130). En un estudio poblacional publicado recientemente (131), en el cuál se llevó a cabo una revisión de los diagnósticos histológicos de los linfomas por un panel de patólogos expertos, se encontró una buena concordancia (98%) en el diagnóstico de LNH entre el registro y el panel de expertos, pero la concordancia global por subtipos histológicos bajaba al 59% y variaba en un rango que iba entre el 4% al 100% dependiendo del subtipo histológico de linfoma. La introducción de la clasificación de la OMS parecería reducir el volumen de discordancias.

Nuestro estudio de reclasificación retrospectiva supone un examen de la realidad y será útil para evaluar la incidencia poblacional de las grandes categorías tumorales de las neoplasias linfoides, ello nos permitirá en los próximos años la comparación con otras áreas y monitorizar los cambios en la incidencia.

A la hora de valorar la variabilidad geográfica observada en la incidencia de las neoplasias linfoides en la Región Sanitaria Girona tendríamos que tener en cuenta la escala que se está utilizando. En este caso la variabilidad observada en la incidencia entre los diferentes municipios de la Región Sanitaria Girona estaría incluida dentro del rango de las

tasas observadas en otras áreas geográficas, en nuestro caso por lo tanto tenemos que ser cautos a la hora de interpretar el exceso de incidencia observado en algunos municipios y probablemente recomendar una actitud de vigilancia epidemiológica en los próximos años.

Según el sexo, la supervivencia relativa a los 5 años de las neoplasias linfoides es superior en las mujeres que los hombres, estas diferencias son significativas en el caso de los linfomas de Hodgkin. El mejor pronóstico de los LH en las mujeres ha sido descrito en otros estudios y parece ser independiente del subtipo histológico(109). En nuestra serie el escaso número de pacientes no nos ha permitido el poder realizar un análisis multivariante de la supervivencia relativa y explorar las diferencias encontradas entre sexos, ajustando por posibles variables pronósticas como la histología y la edad.

Como limitación en el estudio de la supervivencia destacaríamos que por razones de potencia estadística no se han estimado las cifras de supervivencia en los subtipos morfológicos con escaso número de pacientes. Para las neoplasias de células T y debido a la baja incidencia se ha estimado la supervivencia para todo el grupo de neoplasias de células T, donde los subtipos más frecuentes son los linfomas cutáneos, neoplasias con muy buen pronóstico enmascarando la supervivencia de subtipos con pocos casos y peor pronóstico.

Cuando comparamos la supervivencia de las neoplasias linfoides en Girona con las cifras de supervivencia relativa poblacional que se dan en otras zonas geográficas destaca la baja supervivencia encontrada para los linfomas de Hodgkin en los hombres en comparación con la supervivencia relativa obtenida para los hombres en los registros españoles de Navarra y Tarragona, así como cuando comparamos con la media europea y americana.

Como ocurre en Europa y EEUU, los mielomas son las NL que presentan un peor pronóstico tanto en los hombres como en las mujeres. No existen diferencias significativas con las cifras de supervivencia de los mielomas en otras áreas.

Se ha observado un moderado incremento en la supervivencia de las enfermedades hematológicas en Europa en el período de tiempo entre 1983-1985 hasta 1990-1994, según el estudio EURO CARE(132;133). El mayor incremento en la supervivencia ha ocurrido en los linfomas de Hodgkin (11%) e incrementos menos marcados se han dado en los LNH (6%) y en la leucemias (7%) .

Durante el año 2002 se ha incorporado en el tratamiento de los LNH agresivos nuevas terapias con anticuerpos monoclonales, los datos proporcionados por este estudio servirán para monitorizar el efecto de estas nuevas terapéuticas en la supervivencia poblacional de los linfomas.

La falta de estandarización de los criterios diagnósticos y de la codificación de las neoplasias hematológicas en general hace que sea difícil la interpretación de la variación geográfica en cuanto a la incidencia y la supervivencia de las NL. Al no existir datos de incidencia y supervivencia poblacional de los subtipos morfológicos de las NL según la última clasificación de la OMS hace que sea difícil la comparación de la incidencia y supervivencia que se da en nuestra área con otras áreas geográficas.

PARTE II. SIDA Y NEOPLASIAS LINFOIDES

INTRODUCCIÓN

Los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen un riesgo aumentado de padecer LNH y LH. La asociación de la infección por el VIH y la incidencia de los LNH ya se observó al inicio de la epidemia del VIH, por esta razón en el 1982 se incluyó el linfoma cerebral primario como enfermedad definitoria de SIDA. Posteriormente en 1985 se incluyeron los LNH de alto grado difuso de células pequeñas no hendidas (Linfoma de Burkitt), los linfomas inmunoblásticos y linfomas indiferenciados(43). Finalmente, en 1987 se incluyeron los linfomas de grado intermedio (linfomas difuso de células grandes). No se consideran diagnóstico de SIDA los linfomas foliculares, linfomas de células T, linfoblásticos, linfoplasmocitoide, células pequeñas hendidas (linfoma linfocítico de células pequeñas) y de fenotipo inmunológico desconocido. Tampoco los LH se han considerado enfermedad definitoria de SIDA.

De acuerdo con la última clasificación de la OMS para las enfermedades hematológicas (134) los linfomas relacionados con el SIDA se clasifican en 3 grupos: 1.- los linfomas que ocurren específicamente en pacientes infectados con el VIH (Linfoma primario de cavidades y Linfoma plasmablástico de la cavidad oral), 2.- los que ocurren también en estados de inmunodeficiencia no relacionados con VIH, y 3.- los que se dan también en pacientes inmunocompetentes [Tabla 38]. Los linfomas primarios de cavidades, es una entidad muy poco frecuente, descrita recientemente y que se desarrolla principalmente en pacientes varones con infección por VIH, más frecuentemente homosexuales y en estadios avanzados de la enfermedad, aunque en ocasiones puede aparecer en otras circunstancias asociadas a estados de inmunodepresión.

Tabla 38. Linfomas asociados a la infección por VIH.

ICD-O3	
Linfomas que también ocurren en pacientes inmunocompetentes	
9687	Linfoma de Burkitt <ul style="list-style-type: none"> - Clásico - Con diferenciación plasmocitoide - Atípico
9680	Linfoma B difuso de células grandes
9683	<ul style="list-style-type: none"> • Centroblastico
9684	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunoblástico
9699	Linfoma de la zona marginal extranodal (poco frecuente)
9702	Linfoma de células T periférico (poco frecuente)
9650	Linfoma Hodgkin clásico
Linfomas que ocurren mas específicamente en pacientes VIH+	
9678	Linfoma primario de cavidades
9684	Linfoma plasmablástico de la cavidad oral
Linfomas que también ocurren en otros estados de inmunodeficiencia	
	Linfoma polimórfico de células B

Fuente: Raphael M et al. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO(134)

Según los datos de vigilancia epidemiológica en Europa y durante los años 1988 y 2000 se diagnosticaron 8.900 casos de LNH en pacientes con SIDA representando el 4,0% de todas las enfermedades definitorias de SIDA (135). La prevalencia de SIDA con LNH concomitante en el diagnóstico se incrementó desde el 3,6% hasta el 5,4% entre 1994 y el año 2000. En España y para el año 2000 los LNH representaron el 4,1 % de las enfermedades indicativas de SIDA (Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Vigilancia Epidemiológica del sida en España).

La incidencia del sarcoma de Kaposi (SK) y de los LNH en la población general ha aumentado marcadamente desde el comienzo de la epidemia del SIDA en 1981, aunque a partir de 1996 con la introducción de la TARGA (terapia antiretroviral de gran actividad) la incidencia de SIDA ha disminuido así como la incidencia del Sarcoma de Kaposi y en menor grado la incidencia de los LNH(136). No existe una explicación del por qué este descenso menos pronunciado en la incidencia de los LNH, aunque existen algunas teorías: La recuperación del sistema inmunitario inducida por la TARGA es parcial y parece que sería menos efectiva en la protección contra el riesgo de padecer un LNH que contra las infecciones oportunistas. Otros factores como la estimulación inmune

prolongada mediante la activación de las células B debido a la replicación del VIH podría estar potencialmente implicada en la patogénesis de los LNH(137;138).

Junto a la disminución de la incidencia de los casos de SIDA desde 1996 con la introducción de la TARGA en los países industrializados, se ha dado también una disminución drástica de la mortalidad de los pacientes diagnosticados de SIDA. Sin embargo, diferentes países han notificado una reciente estabilización de las tasas de mortalidad que son atribuidas a aumentos en las resistencias y toxicidades a los tratamientos y a un alto porcentaje de fracaso terapéutico. Según un estudio llevado a cabo en Cataluña(139;140) en el cual se estudió la tendencia de la mortalidad de los pacientes de SIDA , mayores de 15 años, en Cataluña (1985-2001), las tasas de mortalidad en las mujeres aumentaron significativamente durante el periodo 1985-1994 (PAC 39,2%) para disminuir un 22,3% cada año en el periodo posterior (1994-2001). En los hombres, las tasas de mortalidad aumentaron significativamente durante el periodo 1985-1990 (PAC 74,9%), con un incremento menos pronunciado hasta 1995 (PAC 13,8%), y un posterior descenso durante 1995-2001 (PAC -26,2%). El grupo de edad que contribuyó más a este descenso durante 1995-2001 fue el de 15-49 años. En el grupo de hombres >50 años se observó una estabilización significativa desde 1999.

En España, como en otros países desarrollados (datos de vigilancia epidemiológica hasta el año 2004), los LNH son la segunda neoplasia más frecuente en los pacientes con SIDA, la primera sigue siendo el Sarcoma de Kaposi.

A parte de los linfomas relacionados con el SIDA, los pacientes con VIH presentan un riesgo aumentado de otros subtipos de LNH y LH.

Los casos de pacientes con LNH como enfermedad definitoria de SIDA infraestima el riesgo real de LNH en los pacientes con SIDA por los siguientes motivos:

- No todos los subtipos de LNH se consideran enfermedad definitoria de SIDA.
- Los registros de SIDA al no hacer un seguimiento de estos pacientes no contabilizan los casos que después de un diagnóstico de SIDA desarrollan un LNH o bien tampoco contabiliza aquellos casos con LNH previo al diagnóstico de SIDA.

Para cuantificar el riesgo real de linfomas en pacientes con infección por el VIH, se precisan estudios de cohorte. Hasta el momento se han llevado a cabo estudios de cohorte retrospectivos mediante entrecruzamiento entre registros de SIDA y de cáncer en diferentes áreas geográficas (America del Norte, Australia, Italia), estos estudios permiten calcular los riesgos relativos en la población sin sesgos de selección.

OBJETIVOS

1. Analizar la prevalencia y tendencia de los LNH como enfermedad definitoria de SIDA en Cataluña y en las provincias de Girona y Tarragona.
2. Evaluar el riesgo relativo de padecer un linfoma en la cohorte de pacientes con SIDA residentes en Tarragona-Girona.
 - a. Evaluar el RR de linfomas en pacientes con SIDA según el grupo de exposición al VIH
 - b. Evaluar el riesgo relativo de linfomas en relación al periodo pre y post diagnóstico de SIDA.
 - c. Evaluar la tendencia del riesgo de padecer un linfoma.
3. Comparación internacional del riesgo de LNH y LH en pacientes con el diagnóstico de SIDA.
4. Cálculo de fracción atribuible poblacional del SIDA en la incidencia de linfomas en pacientes con SIDA.
5. Conocer la distribución de los subtipos histológicos (clasificación de la OMS) de los linfomas en la cohorte de pacientes con SIDA en Tarragona y Girona y comparación con la distribución en la población sin SIDA.

HIPÓTESIS

1. Los datos de vigilancia epidemiológica respecto al SIDA infraestima el riesgo que tienen los pacientes con SIDA de desarrollar LNH y LH.
2. Los pacientes con SIDA presentan un riesgo elevado de padecer LNH y LH, este riesgo varía en función del sexo y grupo de exposición al VIH.
3. La magnitud del riesgo de los linfomas se correlaciona con el nivel de inmunodeficiencia.
4. El riesgo de padecer un linfoma disminuye con la introducción de la TARGA en el tratamiento de los pacientes con SIDA.
5. La fracción atribuible del SIDA en la incidencia de los linfomas en la población general es alta.
6. La fracción atribuible del SIDA en la incidencia de los linfomas varía según el sexo.
7. La introducción de la TARGA en el tratamiento de los pacientes con SIDA se correlaciona con un descenso en la fracción atribuible del SIDA en la incidencia poblacional de los linfomas.
8. Los subtipos morfológicos de los linfomas en pacientes con SIDA son diferentes a los que se dan en la población sin SIDA, y suelen ser morfologías con peor pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para estudiar la prevalencia y tendencia de los LNH como enfermedad indicativa de SIDA en Cataluña se analizaron los datos (pacientes diagnosticados de SIDA y pacientes en los que la enfermedad definitiva de SIDA fue un LNH) proporcionados por el Registro de SIDA de Cataluña para el conjunto de Cataluña y para las provincias de Girona y Tarragona, para el periodo de tiempo entre 1987-2004.

Para evaluar el riesgo de linfomas en los pacientes con SIDA residentes en las provincias de Girona y Tarragona se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo mediante el entrecruzamiento de los registros poblacionales de SIDA de Catalunya y Registros poblacionales de cáncer de Girona y Tarragona. Se comparó la incidencia de linfomas en la cohorte de pacientes con SIDA con la incidencia de cáncer en la población general de las provincias de Tarragona y Girona.

La población cubierta por el Registro de Cáncer de Tarragona fue de 609.673 según el censo de población para el año 2001 y de 565.304 para Girona. Para la provincia de Tarragona, fueron entrecruzados todos los casos de SIDA $n=838$ y de cáncer $n=43.632$ diagnosticados entre 1981 y 1998. Para la provincia de Girona, el entrecruzamiento fue limitado al periodo 1994 hasta 1999 porque el registro de cáncer tiene información poblacional de los casos de cáncer desde 1994 (821 pacientes con SIDA y 18.787 casos de cáncer). Se utilizó un algoritmo probabilístico para el entrecruzamiento de las iniciales del nombre y apellidos, sexo, municipio y provincia de residencia y fechas de nacimiento entre ambas bases de datos. El análisis se limitó a las edades comprendidas entre 15 y 69 años con el objetivo de poder hacer comparaciones con los resultados publicados en otros estudios [Tabla 39].

Tabla 39. Características, número de casos de los registros poblacionales de cáncer de Tarragona y Girona y del registro de SIDA de Cataluña. Pacientes con edades comprendidas entre 15-69 años.

Registro	Periodo	Población 2001	Casos	Casos (15-69 años)
Cáncer Tarragona	1981-98	609.673	43.632	23.323
Cáncer Girona	1994-99	565.304	18.787	9.421
SIDA Cataluña	1981-2001	6.343.110	13.987	13.506
SIDA Tarragona			838	823
SIDA Girona			821	796

Con el objetivo de hacer comparables nuestros resultados con otros estudios publicados, nuestro estudio se limitó a los linfomas diagnosticados entre los 60 meses antes y 60 meses después del diagnóstico de SIDA. El cálculo de las personas a riesgo para el cáncer se definió desde principios de 1981 para Tarragona (o 1994 para Girona) o 5 años previos al diagnóstico de SIDA, cualquiera que ocurriera más tarde, y el final de los 5 años posteriores al diagnóstico de SIDA, o bien la fecha de muerte, o bien a finales de diciembre de 1998 para Tarragona o bien finales de diciembre de 1999 para Girona, cualquiera que ocurriera primero.

Los subtipos morfológicos de los linfomas se codificaron teniendo en cuenta la Clasificación Internacional para las enfermedades en Oncología, primera y segunda edición (ICD-O1, ICD-O2) (141) dependiendo del año diagnóstico.

Variables del estudio

Variable dependiente: Presencia o no de linfoma.

Definición de caso: Paciente diagnosticado de SIDA entre 1994-1999 para los residentes en Girona y pacientes diagnosticados de SIDA entre 1981 y 1998 para los residentes en las provincias de Tarragona.

Variables independientes:

Para valorar la asociación entre los factores de riesgo de los linfomas, los riesgos se calcularon para las siguientes variables:

1. Grupo de exposición al VIH:

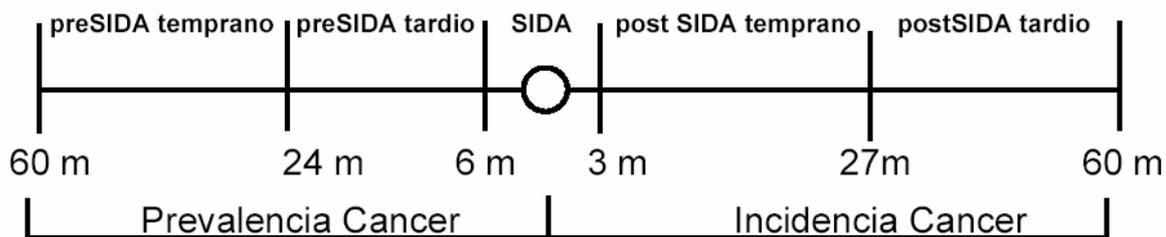
- Usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP)
- Contacto Homo/Bisexual
- Contacto heterosexual

Para los grupos de exposición al VIH se siguió el criterio jerárquico seguido en el Registro de SIDA de Cataluña el cual da como prioridad, en caso de conflicto, a la vía parenteral versus la vía sexual.

2. Periodo de tiempo entre el diagnóstico de cáncer en relación al diagnóstico de SIDA.

Para evaluar si el riesgo de cáncer se incrementaba a medida que el estado inmunitario de los pacientes infectados con VIH disminuía con el tiempo, se evaluó **el periodo de tiempo entre el diagnóstico de cáncer en relación al diagnóstico de SIDA** como marcador del estado inmunitario. EL periodo de tiempo se dividió en 5 intervalos de tiempo:

- Diagnóstico temprano pre-SIDA 60 hasta 25 meses antes
- Diagnóstico tardío pre-SIDA 24 hasta 7 meses después
- En el diagnóstico de SIDA 6 meses antes hasta 3 meses después
- Diagnóstico temprano post-SIDA 4 hasta 27 meses después
- Diagnóstico tardío post-SIDA 27 hasta 60 meses después



3. Periodo diagnóstico del SIDA (1981-1996 vs 1997-1999)

Para valorar el efecto de la introducción de la TARGA (a partir del 1996) en el riesgo de los linfomas se calculó el riesgo según dos periodos de tiempo: 1981-1996 y 1997-1999.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el software estadístico R(142).

Cálculo del riesgo relativo

El riesgo relativo se utiliza como una medida de fuerza etiológica. Un valor de 1,0 indica que las incidencias de la enfermedad en los grupos expuestos y no expuestos son idénticas y por tanto que no se observa una asociación entre la exposición y la enfermedad. Un valor mayor de 1 indica una asociación positiva, o un mayor riesgo entre los expuestos. De la misma forma, un riesgo menor de 1 muestra una asociación inversa o un menor riesgo entre los expuestos. El riesgo relativo de los linfomas (LNH y LH) para la cohorte de pacientes con SIDA en Tarragona y Girona se expresó como la RIE.

$$RIE = O/E \quad [15]$$

El número observado de linfomas entre la población con SIDA fue comparado con el número de casos esperados de casos calculando la RIE. La incidencia esperada de casos en el momento del diagnóstico de SIDA o después se calculó multiplicando las tasas específicas de incidencia de cáncer por edad, sexo y provincia de residencia obtenidas de los registros de cáncer de Tarragona y Girona por el correspondiente personas-año a riesgo para los periodos de tiempo. Se calculó el 95% de intervalo de confianza asumiendo que los casos observados siguen una distribución de Poisson(141).

Los sujetos infectados con el VIH y que desarrollen un linfoma pueden haber muerto antes de la progresión a SIDA y no haberse notificado en el registro de SIDA. Para estimar el número de casos pre-SIDA, los casos esperados de cáncer se ajustaron teniendo en cuenta la probabilidad de supervivencia según el tipo de linfoma. Por tanto, la probabilidad de desarrollar un linfoma y de sobrevivir al linfoma fueron aplicados a la distribución de las personas-año en Tarragona y Girona de las tasas de incidencia y la supervivencia diferencial para los linfomas, se usaron para el cálculo del número de casos esperados antes del diagnóstico de SIDA. Todas las RIEs presentados en la sección de resultados están ajustadas por la supervivencia.

Medidas absolutas del efecto

Las medidas del riesgo relativo no necesariamente informan acerca del impacto potencial que puede tener un factor de riesgo (o de protección) a nivel poblacional. El exceso de riesgo (riesgo atribuible) es una medida absoluta del efecto de la exposición. Indica cuantos casos pueden ser atribuibles a una exposición determinada, suponiendo que la relación entre la exposición y la enfermedad sea causal. Por esta limitación se utilizan medidores del efecto considerando comparaciones con diferentes grupos de referencia.

Para evaluar el impacto del SIDA en la incidencia poblacional de linfomas se calcularon dos indicadores:

Riesgo o fracción atribuible poblacional (FAP%): Refleja la proporción de la enfermedad en la población que es explicada por la presencia del VIH. Sería la proporción de linfomas diagnosticados en pacientes con SIDA después de el estudio de entrecruzamiento entre ambas bases de datos. El valor suele presentarse como porcentaje. Responde a la pregunta ¿De todos los linfomas incidentes, que proporción es debida o está involucrado el VIH?. Se calcula según la siguiente fórmula(143):

$$FAP\% = \frac{I_t - I_o}{I_t} \quad [16]$$

Donde I_t = incidencia de LNH en la población total y I_o = Incidencia de LNH en los pacientes no expuestos.

Riesgo o fracción atribuible en los expuestos o (FAE%): Esta medida corresponde a la medición relativa del efecto de exposición en términos porcentuales, respecto a la condición de no exposición. Revela, considerando una relación causal, cuánto de la enfermedad se explica por la presencia del factor.

$$FAE\% = \frac{RR - 1}{RR} \quad [17]$$

Meta-análisis sobre el riesgo de LNH y LH en pacientes con SIDA.

Se realizó una búsqueda sistemática para identificar todos los estudios *record-linkage* SIDA/Cáncer con metodología similar a este estudio y publicados hasta el momento. Se identificaron 13 estudios, la mayoría de ellos llevados a cabo en América del Norte, Europa y Australia. Se incluyó en el meta-análisis los resultados aportados en este estudio. Se analizó la heterogeneidad de los datos de los diferentes estudios y posteriormente se estimó el riesgo global de los LNH y LH en los pacientes con SIDA.

Se asumió que los casos observados en cada uno de los estudios seguían una distribución de Poisson y que el $\log(RR)$ sigue una distribución normal, según este supuesto:

$$Var \log(RR) = \frac{1}{Observados}$$

La prueba estadística utilizada para calcular la magnitud de la heterogeneidad entre los estudios fue el test de *Q de Cochran*, y se basa en calcular la suma de las desviaciones cuadráticas entre el resultado individual de cada estudio y el resultado global, ponderadas por el mismo peso con el que cada resultado interviene en el cálculo global:

$$Q = \sum w_i (T_i - \bar{T})^2 \quad [18]$$

En la hipótesis de homogeneidad Q se distribuye aproximadamente como una χ^2 con $k-1$ grados de libertad, siendo k el número de estudios.

En el caso de que el test sea significativo se aplicará un modelo de efectos fijos, en el caso que exista heterogeneidad se aplicará el modelo de efectos aleatorios(144).

Se realizó el meta-análisis para el riesgo de los LNH en ambos sexos y en los hombres. Para los LH se realizó el meta-análisis para ambos sexos, no se realizó para los hombres por separado por el escaso número de estudios que facilitan datos del riesgo.

RESULTADOS

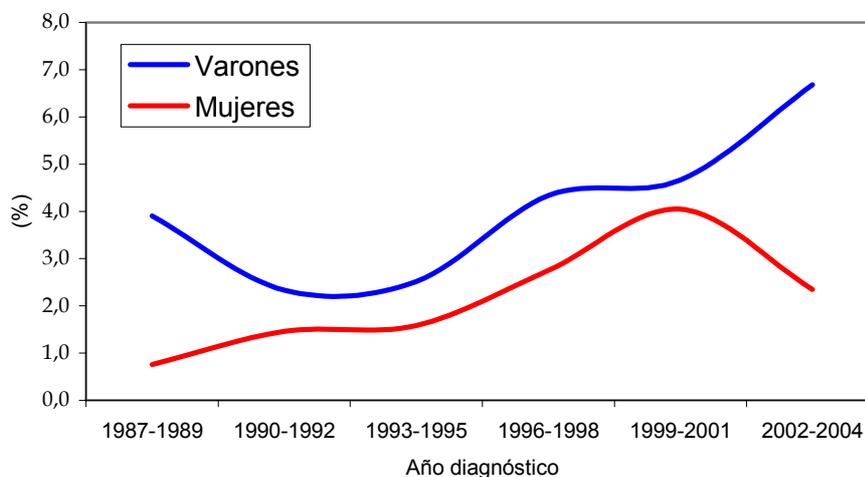
Linfomas no Hodgkin como enfermedad indicativa de SIDA en Cataluña.

A través de los datos proporcionados por el registro de SIDA de Cataluña los casos diagnosticados de SIDA en Cataluña entre 1987 y diciembre de 2004 han sido de 11.941 casos en hombres y de 2.932 en mujeres, de estos casos los LNH representaron el 3,4% en los hombres y el 1,9% en las mujeres de todas las enfermedades indicativas de SIDA, siendo el segundo cáncer más frecuente después del sarcoma de Kaposi en los pacientes con SIDA. Este porcentaje se ha ido incrementado a través del tiempo para pasar del 3,6% en el periodo 1987-89 al 6,3% en los hombres en el periodo 2002-2004. En las mujeres este incremento ha ido del 0,4% en el periodo 1987-89 hasta el 2,2% en el 2002-2004 [Tabla 40 y Figura 21]

Tabla 40. Número de casos de SIDA diagnosticados en Cataluña 1987-2004, número de casos y porcentaje de casos diagnosticados de LNH como enfermedad inicial definitoria de SIDA.

Cataluña	Hombres			Mujeres		
	SIDA	LNH	(%)	SIDA	LNH	(%)
Periodo						
1987-1989	1329	48	(3,6)	245	1	(0,4)
1990-1992	2540	59	(2,3)	591	8	(1,4)
1993-1995	3622	91	(2,5)	856	9	(1,1)
1996-1998	2415	102	(4,2)	654	18	(2,8)
1999-2001	1220	57	(4,7)	355	14	(3,9)
2002-2004	815	51	(6,3)	231	5	(2,2)
Total	11941	408	(3,4)	2932	55	(1,9)

Figura 21. Tendencia de la prevalencia de casos de SIDA con el diagnóstico de enfermedad definitoria de LNH en Cataluña 1987-2004.

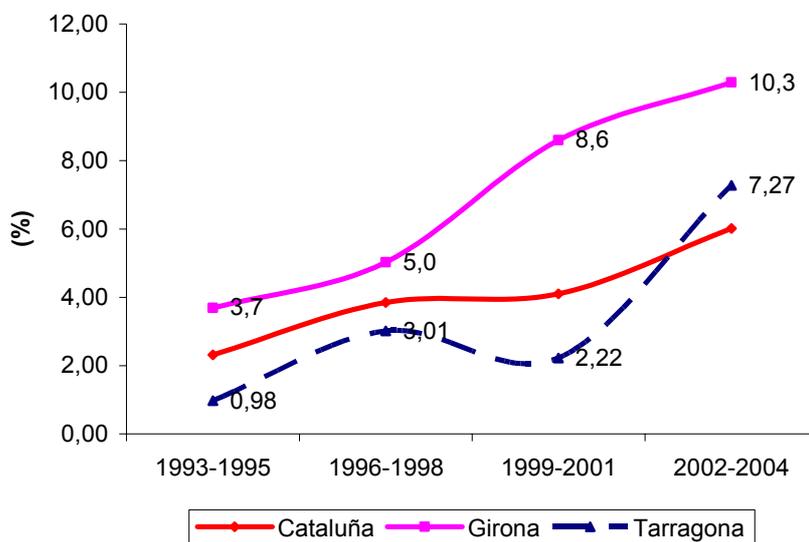


En Girona y durante el periodo 1981-2004 el número de pacientes con SIDA fue de 899 casos [712 en hombres y 187 en mujeres]. En los hombres en el 4,9% de los casos la enfermedad definitiva de SIDA fue el LNH y el 4,8% en las mujeres. En Tarragona y para el mismo periodo se registraron 891 casos de pacientes con SIDA [669 en hombres y 195 en mujeres], en los hombres en el 2,4% la enfermedad definitiva fue un LNH y en el 4,6% en las mujeres [Tabla 41 y Figura 22]

Tabla 41. Distribución del número de casos de SIDA y LNH como enfermedad definitiva de SIDA en Girona y Tarragona.

1981-2004	Hombres			Mujeres			Ambos sexos		
	SIDA	LNH	(%)	SIDA	LNH	(%)	SIDA	LNH	(%)
Girona	712	35	4,9	187	9	4,8	899	44	4,9
Tarragona	696	17	2,4	195	9	4,6	891	26	2,9
Cataluña	12.098	419	3,4	2952	60	2,0	15.050	479	3,2

Figura 22. Evolución del porcentaje de casos de SIDA con LNH como enfermedad definitiva de SIDA. Ambos sexos. Girona, Tarragona y Cataluña (1993-2004).



Estudio de cohorte retrospectivo

Identificación de la cohorte

El número de pacientes con SIDA incluidos en la cohorte fueron 1.619 (1.281 hombres – [78,6%] y 338 mujeres [21,4%]) y 62.419 pacientes con cáncer. El número total de personas-año a riesgo en este estudio fue de 7.049,5 con un promedio de 6,1 años por paciente.

La Tabla 42 muestra la distribución de los pacientes de la cohorte según el sexo, el área geográfica de residencia.

Tabla 42. Pacientes diagnosticados de SIDA residentes en Tarragona y Girona 1981-2001, entre 15-69 años.

	Hombres		Mujeres		Total	
	N	%	N	%	N	(%)
Tarragona	647	50,5	176	52,1	823	50,8
Girona	634	49,5	162	47,9	796	49,2
Total	1281	100,0	338	100,0	1.619	100,0

Después de la contrastación de los registros de SIDA de Cataluña (1981-2001) y los registros de cáncer poblacionales de Tarragona (1981-1998) y de Girona (1994-1999), se identificaron 69 pacientes que desarrollaron un LNH y 7 pacientes un LH. En este estudio no se identificó ningún paciente con un diagnóstico de otra enfermedad hematológica (leucemias, mielomas)(145)

En Tarragona y Girona los LNH representaron el 29% de todos los cánceres relacionados con el SIDA antes del 1994 y el 35% durante el periodo 1994-1999.

La Tabla 43 y la Tabla 44 muestran la distribución de estos casos según el sexo, la edad en el momento del diagnóstico del linfoma y el grupo de exposición al VIH. En el caso de los LNH, el grupo de exposición al VIH mas frecuente fueron los UDVP.

De los 69 casos de LNH, 7 casos (10,1%) correspondían a linfomas primarios de SNC.

Tabla 43. Características demográficas y grupo de exposición al VIH en pacientes con SIDA y LNH entre 15-69 años, residentes de Tarragona y Girona. 1981-1999.

	Hombres		Mujeres		Total	
	Casos	%	Casos	%	Casos	(%)
Periodo y Region						
• Tarragona (81-93)	13	22,0	2	20,0	15	21,7
• Tarragona (94-98)	13	22,0	3	30,0	16	23,2
• Girona (94-99)	33	55,9	5	50,0	38	55,1
Edad en el diagnóstico de SIDA						
• 15-20						
• 20-24	1	1,7			1	1,4
• 25-29	9	15,3	2	20,0	11	15,9
• 30-34	15	25,4	3	30,0	18	26,1
• 35-39	11	18,6			11	15,9
• 40-44	9	15,3	1	10,0	10	14,5
• 45-49	4	6,8	2	20,0	6	8,7
• 50-54	2	3,4			2	2,9
• 55-59	1	1,7	1	10,0	2	2,9
• 60-64	3	5,1	1	10,	4	5,8
• 65-69	2	3,4			2	2,9
• Desconocida	2	3,4			2	2,9
Grupo de exposición al VIH						
• UDVP	28	47,5	2	20,0	30	43,5
• Contacto Homo/Bisexual	14	23,7			14	20,3
• Contacto Heterosexual	9	15,3	6	60,0	15	21,7
• Otros	6	10,2	2	20,0	8	11,6
• Desconocido	2	3,4			2	2,9
Total LNH	59	100,0	10	100,0	69	100,0

Tabla 44. Características demográficas y grupo de exposición al VIH en pacientes de SIDA con el diagnóstico de LNH entre 15-69 años, residentes de Tarragona y Girona, 1981-1999.

	Hombres		Mujeres		Total	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Periodo y Region						
• Tarragona (81-93)	2	33,3			2	28,6
• Tarragona (94-98)	2	33,3			2	28,6
• Girona (94-99)	2	33,3	1	100,0	3	42,9
Edad en el diagnóstico de SIDA						
• 20-24	2	33,3			2	28,6
• 25-29						
• 30-34	1	16,7	1	100,0	2	28,6
• 35-39	2	33,3			2	28,6
• 40-44	1	16,7			1	14,3
Grupo de exposición al VIH						
• ADVP	5	83,3	1	100,0	6	85,7
• Contacto Homo/Bisexual						
• Contacto Heterosexual	1	16,7			1	14,3
• Otros						
• Desconocido						
Total LH	6		1		7	100,0

Riesgo relativo de linfomas en pacientes con SIDA

Riesgo relativo global

El riesgo de LNH en los pacientes con SIDA estaba aumentado 126,14 veces en los hombres y 192,81 veces en las mujeres [Tabla 45].

Para los LH el riesgo fue 31,07 veces superior en los pacientes con SIDA que en la población general en el caso de los hombres, en las mujeres el exceso de riesgo fue de 33,82; no significativo estadísticamente.

Tabla 45. Casos de LNH y LH observados y esperados y el RR en pacientes con SIDA con edad de 15 hasta 69 años y según el sexo en la cohorte de Tarragona/Girona.

Tipo de cáncer	Ajustado por la supervivencia				No ajustado		
	O	E	RR	IC 95%	E	RR	IC 95%
Hombres							
LNH	52	0,41	126,14	(94,18– 165,50)	0,59	87,86	(65,60 – 115,18)
LH	6	0,19	31,07	(11,18– 68,08)	0,21	28,44	(10,23 – 62,30)
Mujeres							
LNH	10	0,05	192,81	(91,82– 355,95)	0,07	146,26	(69,65 – 270,01)
LH	1	0,03	33,82	(0,07– 193,85)	0,01	29,08	(0,03 – 166,71)

O: Casos observados

E: Casos esperados

Riesgo según el grupo de exposición al VIH.

En los hombres el riesgo de linfoma fue superior a los que pertenecían al grupo de exposición al VIH homo/bisexual (RR 240,66), pero este no fue estadísticamente diferente al riesgo observado en los otros grupos de exposición al VIH.

En las mujeres el riesgo fue de 272,34 para el grupo heterosexual, mientras que el riesgo fue de 100,32 para grupo de UDVP. Sin embargo estas diferencias no fueron significativas [Tabla 46].

Tabla 46. Casos de LNH observados y esperados y RR de LNH en pacientes con SIDA de la cohorte de Tarragona y Girona (edad 15-69 años) según el grupo de exposición al VIH y sexo.

Grupo de exposición al VIH	Ajustado por la supervivencia				No ajustado		
	O	E	RR	IC 95 %	E	RR	IC 95 %
Hombres							
Homo/Bisexual	14	0,058	240,66	(131,10-404,85)	0,089	158,06	(86,11-265,90)
UDVP	26	0,241	107,66	(70,26-157,96)	0,331	78,48	(45,95-111,34)
Heterosexual	8	0,071	112,15	(47,90-222,06)	0,110	72,55	(30,98-143,65)
Mujeres							
Homo/Bisexual	-	-	-	-	-	--	-
UDVP	3	0,030	100,32	(18,91-296,95)	0,038	79,54	(14,99-235,43)
Heterosexual	5	0,018	272,34	(85,93-640,61)	0,026	195,25	(61,61-459,29)

O: Casos observados

E: Casos esperados

UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral

Riesgo relativo en relación al tiempo del diagnóstico de SIDA.

El riesgo de desarrollar un LNH en los pacientes con SIDA está elevado durante y después del diagnóstico del SIDA. Los RR para los LNH en el momento del diagnóstico de SIDA, fueron de 638,00, de 120,69 entre los 4 y 27 meses y de 46,80 a los 27 y 60 meses después del diagnóstico para los hombres. En las mujeres el RR de LNH fue de 1092,22 en el momento del diagnóstico del SIDA, para bajar a 140,96 entre los 4-27 meses después del diagnóstico. Los RR previos al diagnóstico de SIDA no fueron significativos ni en los hombres ni en las mujeres, lo que sugiere que el RR es proporcional al grado de inmunosupresión [Tabla 47].

Para los LH el riesgo es elevado y significativo sólo en periodo de tiempo alrededor del diagnóstico del SIDA, sugiere que el riesgo es proporcional al grado de inmunosupresión, como ocurre en los LNH.

Tabla 47. Riesgo relativo para los linfomas según el periodo de tiempo en relación al diagnóstico de SIDA en la cohorte de pacientes con SIDA en Tarragona/Girona, edad entre 15 - 69 años.

	60 a 24 antes		24 antes a 6 después		6 antes a 3 después		4 a 27 después		27 antes a 60 después	
	RIE	IC95%	RIE	IC95%	RIE	IC95%	RIE	IC95%	RIE	IC95%
Hombres										
LNH	0,0	(0,0 – 48,24)	0,0	(0,0 – 56,62)	638,00	(438,89 – 896,86)	120,69	(67,34 – 199,54)	46,80	(12,17 – 121,01)
LH	0,0	(0,0 – 58,50)	23,92	(0,01- 85,54)	173,21	(45,05 – 447,88)	25,84	(0,01– 148,15)	0,0	(0,0 – 174,44)
Mujeres										
LNH	0,0	(0,0 – 325,78)	0,0	(0,0 – 435,60)	1092,22	(432,94 – 2263,09)	140,96	(13,29 – 518,39)	102,33	(0,04 – 586,56)

RIE estadísticamente significativa

Riesgo según el periodo diagnóstico (1981-1996) vs (1997-1999)

Los RRs para los LNH son inferiores en el periodo 1997-1999 respecto al periodo 1981-1996 en ambos sexos aunque este descenso no es estadísticamente significativo [Tabla 48].

Tabla 48. Casos observados y esperados de LNH y RR ajustado por la supervivencia en pacientes con linfomas con edades entre 15-69 años en la cohorte de pacientes con SIDA en Tarragona y Girona en los periodos 1981-1996 y 1997-1999.

	1981-1996				1997-1999			
	O	E	RR	IC95%	O	E	RR	IC95%
Hombres								
LNH	37	0,276	134,1	94,4-185,0	15	0,137	109,4	61.1 – 180.9
Mujeres								
LNH	8	0,038	210,1	89,7-416,0	2	0,014	143,6	13.5 – 528.1

Meta-análisis del riesgo de linfomas en pacientes con SIDA.

Hasta la actualidad se han realizado múltiples estudios de cohortes retrospectivos mediante entrecruzamiento entre registros poblacionales de SIDA y de cáncer, ello ha permitido cuantificar el riesgo de los pacientes con SIDA de desarrollar un cáncer, entre ellos los linfomas. Estos estudios se han realizado en America del Norte, Australia, Italia y Suiza. No existe hasta la actualidad ningún estudio en nuestra área.

Los riesgos encontrados por estos estudios varían debido a que han estado realizados en periodos y áreas diferentes. Los riesgos encontrados en Italia (Dal Maso, 2001) van desde RR= 105 para los linfomas de bajo grado hasta un RR de 383 para los de alto grado, siendo el RR mayor en las mujeres que en los hombres. En nuestro estudio no hemos calculado el RR teniendo en cuenta los subtipos histológicos. El riesgo global para los hombres ha sido de 126,14 y para las mujeres de 192,81; ambos estadísticamente significativos. En un estudio realizado en la población africana (146) el RR fue inferior (3,6) al encontrado en los estudios realizados en países desarrollados [Tabla 49], quizás una posible explicación sea que los RR no esten ajustados por la supervivencia de estos tumores en la población africana.

En el meta-análisis se incluyeron todos aquellos estudios con una metodología similar, se excluyó el estudio realizado en población africana(146) dado que los RR no se ajustaron por la supervivencia de los pacientes con SIDA.

Meta-análisis del riesgo de LNH en pacientes con SIDA.

El RR global de LNH, obtenido a través del meta-análisis, en pacientes con SIDA fue de 180,2 [102,2-317,8] este se estimó mediante el modelo de efectos aleatorios dado que existe heterogeneidad entre los RR de los diferentes estudios [Tabla 50]. En los hombres el RR global fue de 104,7 (IC95%: 51,3- 213,7), como en el caso del RR en ambos sexos este se estimó mediante el método de efectos aleatorios por la existencia de heterogeneidad .

Tabla 49. Características de los estudios record-linkage SIDA/Cancer; periodo de estudio, grupo de edad; periodo a riesgo en relación al diagnóstico de SIDA; casos, RR y IC 95% de los LN H en población con SIDA.

País, año (referencia)		Periodo	Edad	De	Hasta	Casos	RR	IC95%
Italia								
Dal Maso, 2001 (147)	AG	1985-1994	15-49	0	+42	36	383	(268-531)
	GI					21	148	(91-226)
	BG					9	105	(47-199)
	Hombres					108	280	(230-339)
	Mujeres					28	428	284-620
	Total					136	302	(253-357)
Australia								
Grulich, 1999 (148)	Ambos sexos	1980-93	Todas	-60	Muerte	205	97,3	(84,4-112,0)
España								
Galceran & Marcos-Gragera, 2006 (149)	Hombres	1981-1999	15-69	-60	+60	52	126,14	94,18-165,50
	Mujeres					10	192,81	91,82-355,95
	Ambos sexos					62	133,6	104,16-171,35
EEUU								
Reynolds, 1993 (150)	Hombres	1980-1987	Todas			234	70,7	61,9-80,3
Biggar, 1996 (151)	Ambos sexos	1981-1990	<70	-6	+23	335	238	
Coté, 1997(152)	Ambos sexos	1981-1989	0-69	+3	+42	510	165	
Goedert, 1998(153)			<70	-6	+3	1276	325	
				+4	+27	517	112,9	(103,6-123,4)
Gallagher, 2001(41)	Hombres	1981-1994	15-69	+3	+60	990	49	(15-50)
	Mujeres					159	96	(61-112)
Frisch, 2001(154)	Ambos sexos	1978-1996	15-69	+4	+27	3344	73	(70-75)
Biggar, 2001(155)	T-cell	1978-1996	15-69	+4	+27	28	15	(10-22)
Suiza								
Clifford GM, 2005(156)	Ambos sexos	1985-2003	Todas	+3	6	214	304	(264-347)
África								
Mbulaiteye, 2005(146)	Ambos sexos	1989-2002	Todas	+4	+60	8	3,6	(1,2-8,4)

AG: LN H de alto grado (Working Formulation)
 GI: LN H de grado intermedio (Working Formulation)
 BG: LN H de bajo grado (Working Formulation)

Tabla 50 Características de los estudios de entrecruzamiento SIDA/CANCER incluidos en el meta-análisis del riesgo de LNH en pacientes con SIDA, test de heterogeneidad y RR global (IC95%) estimado según el modelo de efectos aleatorios.

Estudio	RR	IC 95%	%Weight (Random)
Dal Maso, 2001	302,0	[255,28; 357,27]	12,45
Gulich,1999	97,3	[84,85; 111,57]	12,50
Biggar, 1996	238,0	[213,83; 264,90]	12,53
Coté, 1997	165,0	[151,28; 179,95]	12,55
Goedert, 1998	325,0	[307,64; 343,33]	12,58
Frisch, 2001	73,0	[70,56; 75,51]	12,59
Clifford, 2005	304,0	[265,88; 347,58]	12,50
Galceran & Marcos-Gragera, 2006	133,6	[104,16; 171,35]	12,29
N=8 estudios			
Test de heterogeneidad	Q	g.I	valor P
	2598,3	7	0,001
RR global	180,2	[102,2; 317,8]	
Modelo de efectos aleatorios			

Figura 23. Representación gráfica de los RR y los IC95% de los diferentes estudios analizados y el RR estimado global (RR pooled).

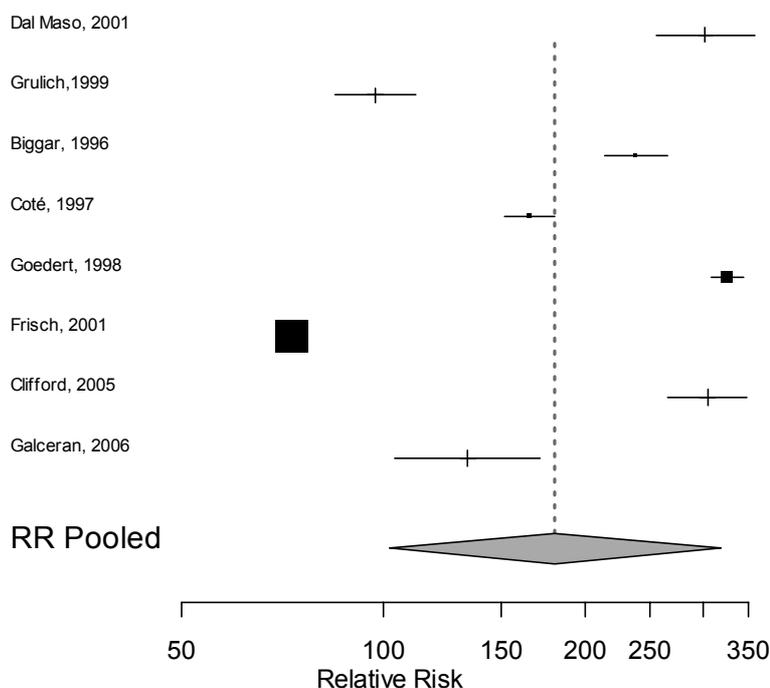
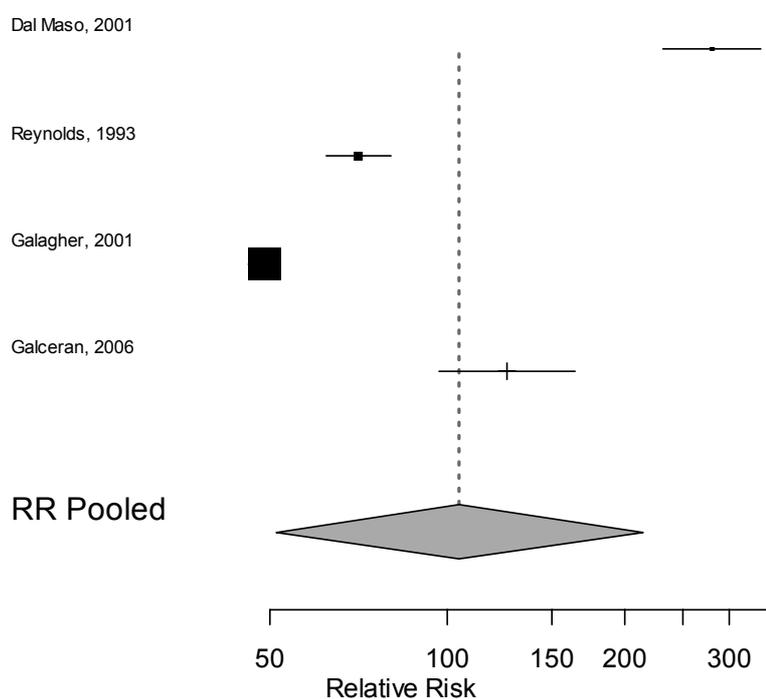


Tabla 51 . Características de los estudios de entrecruzamiento SIDA/CANCER incluidos en el meta-análisis del riesgo de LNH en hombres con SIDA, test de heterogeneidad y RR global (IC95%).

	RR	95%-CI	%Weight (Random)
Dal Maso, 2001	280,0	[231,87; 338,11]	24,94
Reynolds, 1993	70,8	[62,28; 80,47]	25,18
Gallagher, 2001	49,0	[46,04; 52,14]	25,34
Galceran & Marcos-Gragera, 2006	126,1	[97,04; 163,85]	24,54
N:4			
Test de heterogeneidad	Q	g.I	P valor
	332,6	3	0,001
RR global	104,7	[51,3; 213,7]	
Modelo de efectos aleatorios			

Figura 24. Representación gráfica de los RR y los IC95% de los diferentes estudios analizados y el RR estimado global (RR pooled) del RR de LNH en hombres con SIDA.



Meta-análisis del riesgo de LH en pacientes con SIDA.

Como en otros estudios el LH es uno de los cánceres no definitorios de SIDA más frecuente en los pacientes con SIDA. El RR encontrado en nuestra cohorte fue para los hombres de 31,07 y para las mujeres de 33,82, no significativo. Estos riesgos son más elevados que los encontrados en otras áreas. Los resultados de otros estudios de record-linkage quedan resumidos en la Tabla 52.

Tabla 52. Características de los estudios record-linkage SIDA/Cancer; periodo de estudio, grupo de edad; periodo a riesgo en relación al diagnóstico de SIDA; casos, RR y IC 95% de los LH en población con SIDA.

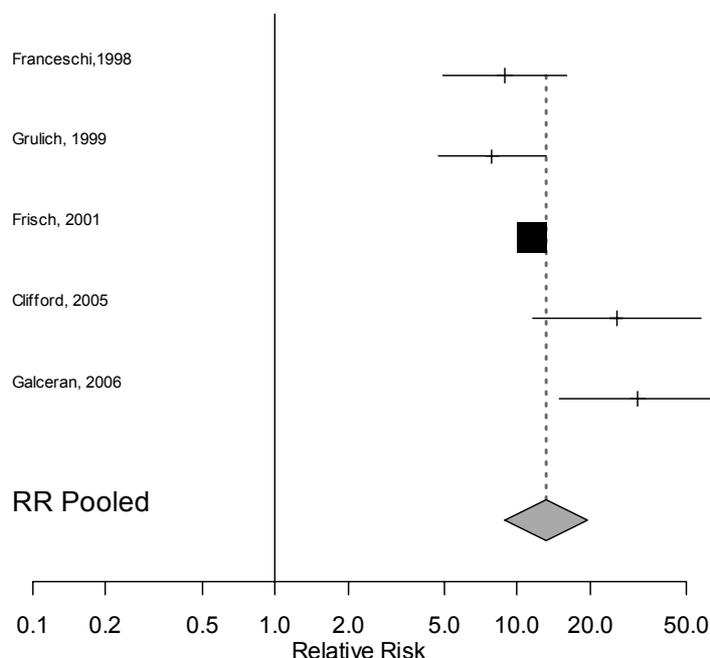
País, año (referencia)		Periodo	Edad	De	Hasta	Casos	RR	IC95%
Italia								
Franceschi, 1998(157)	Hombres	1976-1994	15-69	-60	+24	9	9,3	(4,2-13,1)
	Mujeres					2	7,7	(0,7-28,1)
	Ambos					11	8,9	(4,4-16,0)
Australia								
Grulich, 1999(148)	Ambos sexos	1984-95	Todas	-60	+24	9	18,3	(8,4-34,8)
Grulich, 2002(158)	Ambos sexos	1980-99	Todas	-60	+24	15	7,9	(4,4-13,0)
España								
Galceran & Marcos-Gragera, 2006. (149)	Hombres	1981-1999	15-69	-60	+60	6	31,1	(11,2-68,1)
	Mujeres					1	33,8	(0,07-193,8)
	Ambos sexos					7	31,1	(11,18-68,08)
EEUU								
Reynolds, 1993	Hombres	1980-1987	Todas			16	8,8	(5,0-14,3)
Goedert, 1998 (153)	Ambos sexos		0-69	-60	-7	55	4,4	
				-6	+3	72	42,4	
				+4	+27	13	7,6	(4,1-13,1)
Gallagher, 2001(41)	Hombres	1981-1994	15-69	+3	+60	160	7,1	(4,5-8,3)
	Mujeres					20	6,0	(3,7-9,2)
Frisch, 2001(154)	Ambos sexos	1978-1996	15-69	-60	27	612	11,5	(10,6-12,5)
Suiza								
Clifford GM, 2005(156)	Ambos sexos	1985-2002	Todas	+3	+6	6	25,7	(9,2-56,2)
Africa								
Mbulaiteye, 2005(146)	Ambos sexos	1989-2002	Todas	4	60	3	5,7	(1,2-17)

Para el meta-análisis se incluyeron todos aquellos estudios con metodología similar, excepto el estudio realizado en población africana, existe también heterogeneidad en los RR de los LH en pacientes con SIDA. El RR global del riesgo de LH en pacientes con SIDA estimado por el modelo de efectos aleatorios fue de 13,18 [8.85-; 19.64] en ambos sexos [Tabla 53 y Figura 25].

Tabla 53. Características de los estudios de entrecruzamiento SIDA/CANCER incluidos en el meta-análisis del riesgo de LH en pacientes con SIDA, test de heterogeneidad y RR global (IC95%).

	RR	IC 95%	%Weight (Random)
Franceschi,1998	8,9	[4,92; 16,07]	18.67
Grulich, 1999	7,9	[4,76; 13,10]	20.97
Frisch, 2001	11,5	[10,62; 12,44]	31.32
Clifford, 2005	25,7	[11,54; 57,20]	13.91
Galceran & Marcos-Gragera, 2006	31,4	[14,96; 65,86]	15.12
N: 5			
Test de heterogeneidad	Q	g.I	p.valor
	13,76	4	0,0081
	RR	IC 95%	
Modelo de efectos aleatorios	13,18	[8,85-;19,64]	

Figura 25 Representación gráfica de los RR y los IC95% de los diferentes estudios analizados y el RR estimado global (RR pooled) de LH en pacientes con SIDA.



Fracción atribuible poblacional del SIDA en la incidencia de los linfomas

Fracción de la incidencia poblacional (FAP%) de los LNH atribuible al SIDA en Tarragona y Girona (1981-1999).

En el periodo de tiempo entre 1981-1999, los LNH en pacientes con SIDA representaron el 8,7% de todos los LNH diagnosticados en este periodo. Esta FAP% fue diferente según el área geográfica, en Tarragona fue del 5,4%, en Girona fue del 12,1%. Según el sexo, en los hombres representó el 11,5%, en las mujeres fue del 2,7%. Teniendo en cuenta el periodo, en el periodo 1988-1995 representó el 10,1% los pacientes con SIDA y linfomas en el total de pacientes con linfomas, y en el segundo periodo fue del 13,6% (157;159) [Tabla 54].

Tabla 54. Fracción atribuible de los casos de LNH (edad 15-69 años) según el área, sexo, año de diagnóstico en Tarragona y Girona (1981-1999).

	Pacientes no SIDA	Pacientes SIDA	Casos	
	Casos LNH	Casos LNH	(%)	LNH
Área				
Tarragona (81-98)*	533	31	5,4	564
Girona (94-99)	277	38	12,1	315
Sexo				
Hombre	454	59	11,5	442
Mujer	356	10	2,7	366
Periodo				
1988-1995**	356	40	10,1	396
1996-1999	330	29	13,6	360

*Si tenemos en cuenta el periodo 1988-1998 para los casos de Tarragona, el número de linfomas fue de 440 y la FAP% fue del 7,0%.

**No incluye los casos de Tarragona (1981-1987).

Fracción atribuible poblacional (FAP) de los LH atribuible al SIDA en Tarragona y Girona (1981-1999).

La FAP% del SIDA en los LH fue del 2,1% en el área de Tarragona y del 4,5% en el área de Girona. En los hombres esta fracción fue superior (3,8%) que en las mujeres (1,1%). Según el periodo la fracción fue del 3,9% para el primer periodo (1988-1995) y del 3,5% para el periodo 1996-1999 [Tabla 55].

Tabla 55. Fracción atribuible de los casos de LH (edad 15-69 años) según el área, sexo, año de diagnóstico en Tarragona y Girona (1981-1999)

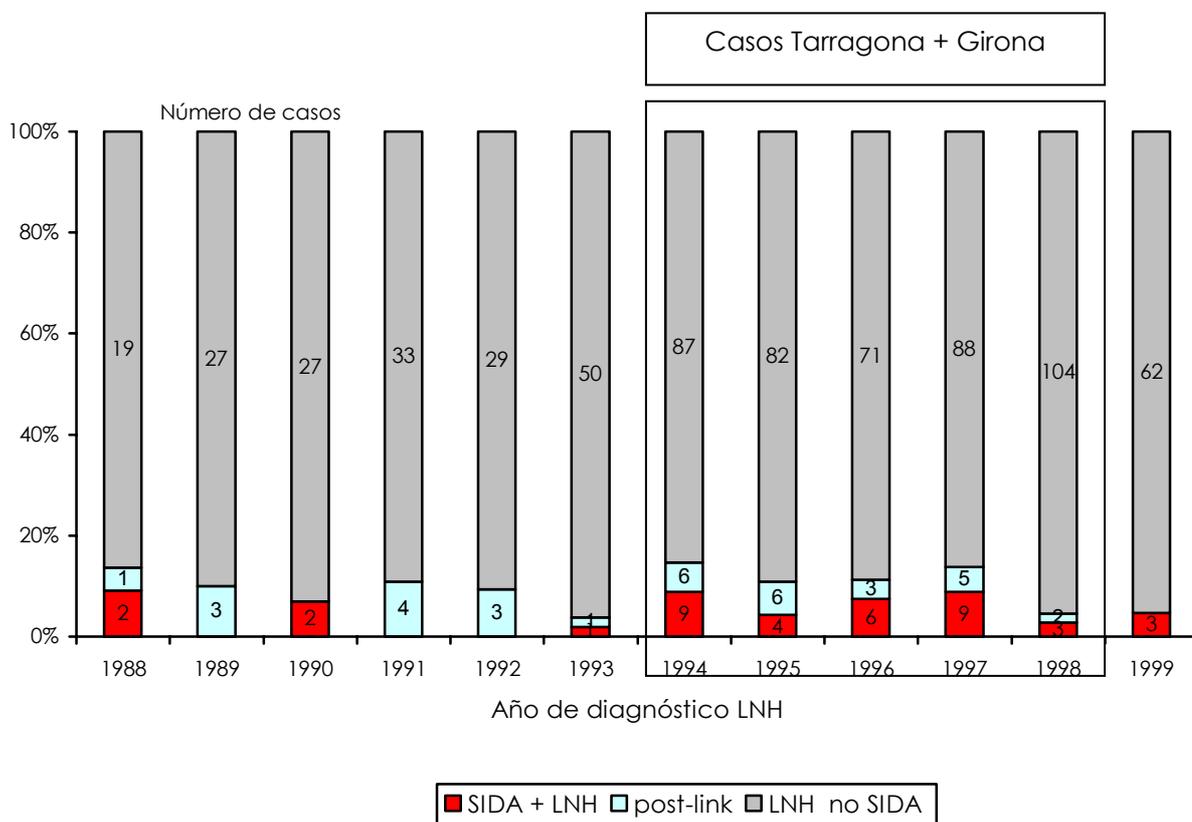
	Pacientes no SIDA	Pacientes SIDA	Casos (%)	Casos LH
	Casos LH	Casos LH		
Área				
Tarragona	185	4	2,1	189
Girona (94-99)	63	3	4,5	66
Sexo				
Hombre	154	6	3,8	160
Mujer	94	1	1,1	95
Periodo				
1988-1995*	99	4	3,9	103
1996-1999	83	3	3,5	86

*No incluye los casos de Tarragona (1981-1987)

Tendencia de la fracción atribuible del SIDA en la incidencia de los LNH.

Según los datos del Registro de SIDA de Cataluña los pacientes con LNH como enfermedad definitoria de SIDA en Tarragona (1988-1998) y Girona (1994-1999) fueron de 32 hombres y 10 mujeres. Después de la contrastación de los 3 registros poblacionales el número de casos de pacientes con SIDA y que han desarrollado un LNH ya sea como enfermedad definitoria de SIDA o bien previo o posterior al diagnóstico de SIDA ha sido de 59 hombres y 10 mujeres. En las mujeres todos los casos encontrados han sido los casos definitorios de SIDA, en los hombres se han detectado 20 nuevos casos que suponen un incremento de un 34% [Figura 26].

Figura 26. Fracción atribuible del SIDA en la incidencia de los LNH en Tarragona y Girona, 1988-1999. Pacientes entre 15-69 años. Ambos sexos



Nota: en el periodo 1994-1998 estan sumados los casos de LNH y casos de SIDA de Taragona y Girona.

Los primeros pacientes hombres con el diagnóstico de LNH en la cohorte de pacientes con SIDA de Tarragona y Girona se dieron a partir del año 1988 siendo la incidencia de 37,5 casos por 100 pacientes-año en el año 1988 para pasar a 7,5 casos por 100 pacientes-año en el año 1999 [Figura 27].

Figura 27. Fracción atribuible del SIDA en la incidencia de los LNH en la cohorte de pacientes con SIDA en Tarragona y Girona. 1988-1999. Pacientes entre 15-69 años. Hombres.

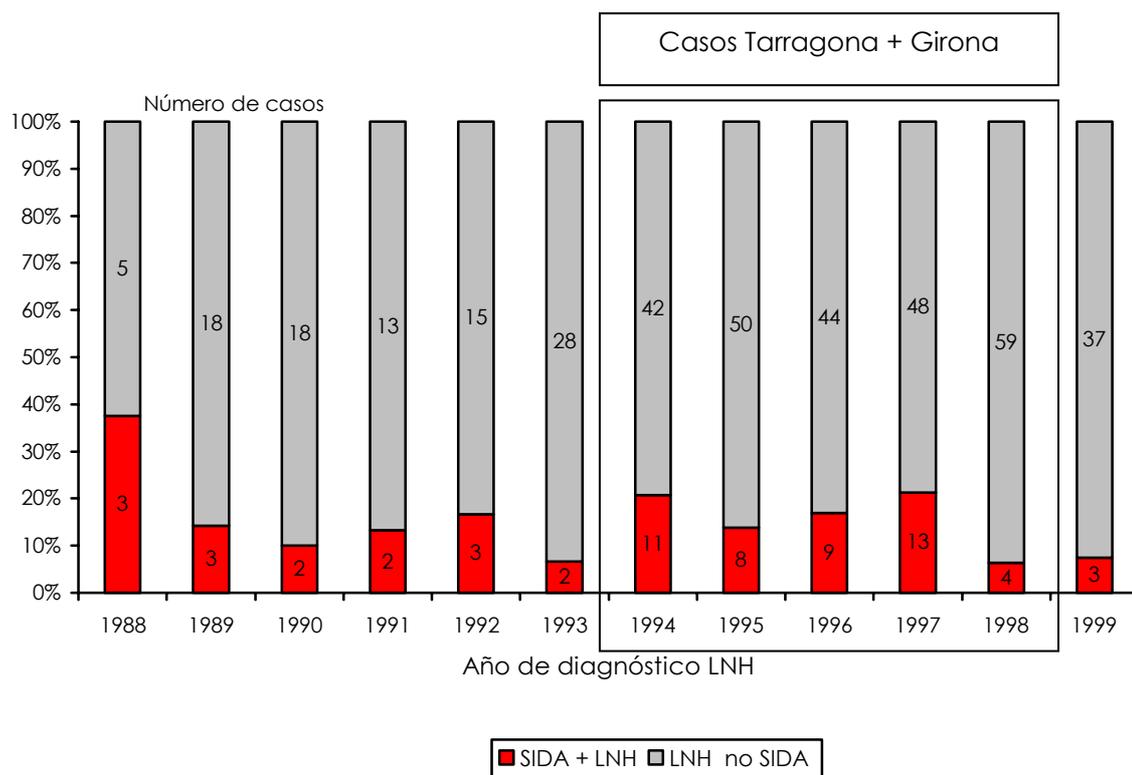
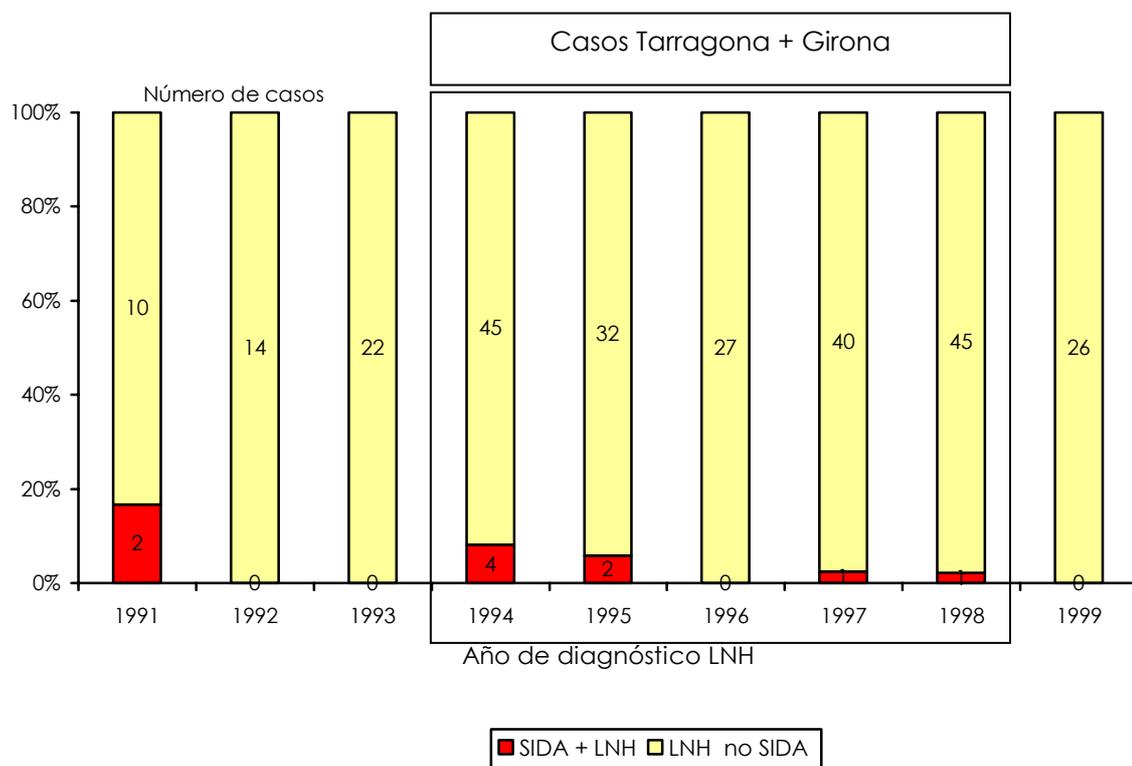


Figura 28. Fracción atribuible del SIDA en la incidencia de los LNH en la cohorte de mujeres con SIDA en Tarragona y Girona. 1988-1999. Edad entre 15-69 años.



Riesgo o fracción atribuible en los expuestos (FAE%).

La fracción etiológica (FAE%) de LNH en los hombres causado por la infección de VIH con edades comprendidas entre 15-69 años fue de 99,08%; en la mujeres fue del 99,47 %.

La fracción etiológica (FAE%) de LH en los hombres causado por la infección de VIH con edad comprendida entre 15-69 años fue de 96,63%, en la mujeres fue de 96,76%.

	LNH	LH
Hombres	99,08	96,63
Mujeres	99,47	96,76

Distribución de los linfomas en pacientes con SIDA según la histología de acuerdo a la clasificación de la OMS.**Linfomas no Hodgkin**

La Tabla 56 muestra la distribución de los subtipos histológicos de los LNH diagnosticados en la cohorte de pacientes con SIDA de Tarragona y Girona. La variante histológica más frecuente fue el linfoma B difuso de células grandes (35,7%), porcentaje superior al que se da en la población sin SIDA de la población de Girona (15-69 años) que fue del 23,4%.

El número de pacientes con un linfoma B difuso de célula grande, tipo inmunoblástico fue de 5 casos que supuso el 7,1% de todos los linfomas vs el 1,1% que se da en la población con SIDA de Girona.

Destaca un alto porcentaje de casos con diagnóstico inespecífico de LNH (32,9%), debido principalmente a los casos de linfomas primarios del Sistema Nervioso Central, que en la mayoría de los casos no tienen confirmación histológica. Los linfomas de Burkitt en los pacientes con SIDA representaron el 11,4%, en comparación al 4,7 % que se dieron en los pacientes sin SIDA.

Al comparar la distribución de las variantes histológicas de LNH en pacientes con SIDA y sin SIDA, destaca una mayor proporción de los casos de linfomas de Burkitt, linfomas B difuso de células grandes, linfomas inmunoblásticos y linfoma primario de cavidades (Linfomas asociados a la infección por el VIH)(134) y una baja proporción de linfomas foliculares y linfomas de células T.

Tabla 56. Comparación de la distribución de las variantes histológicas de los LNH de los pacientes con SIDA en Girona+Tarragona. 1981-1999. /pacientes sin SIDA en Girona 1994-1999. 15-69 años.

	Población sin SIDA*		Población con SIDA	
	N	%	N	%
I.-Linfomas de células B	232	85,3	43	61,4
Neoplasias de las células precursoras				
Linfoma linfoblástico de células B precursoras	4	1,5		
Neoplasias de células B maduras (periféricas)				
Linfoma linfocítico de células pequeñas	18	6,6		
Linfoma linfoplasmocitoide /Macroglobulinemia de Waldenström	10	3,6		
Linfoma de la zona marginal esplénico	3	1,1		
Linfoma de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT)	41	15,0		
Linfoma folicular (todos los grados)	61	22,3	4	5,7
Linfoma primario de cavidades	0	0,0	1	1,4
Linfoma de las células del manto	11	4,0	0	0,0
Linfoma B difuso de células grandes	64	23,4	25	35,7
Linfoma B difuso de células grandes, inmunoblástico	3	1,1	5	7,1
Linfoma B de células grandes mediastínico	4	1,5	0	0,0
Linfoma de Burkitt	13	4,7	8	11,4
II.- Linfomas de células T y NK	42	15,3	4	5,7
Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal	3	1,1	1	1,4
Micosis fungoide/Síndrome de Sezary	12	4,4		0,0
Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario (CD30 +)	6	2,2		0,0
Linfoma de células T periférico	7	2,6	2	2,9
Linfoma anaplásico de células grandes	2	0,7	1	1,4
III. Linfoma no Hodgkin, SAI	12	4,4	22	32,9
Total Linfomas no Hodgkin	274	100,0	69	100,0

*Distribución subtipos morfológicos de linfomas no Hodgkin (Clasificación de la OMS) de los pacientes diagnosticados 1994-1999 en Girona. *Están incluidos los casos de linfomas primarios de SNC sin confirmación histológica.

Linfomas primarios del Sistema Nervioso Central.

El 10,1% (7 casos) de los linfomas en los pacientes con SIDA fueron linfomas primarios de SNC versus el 2,2% (6 casos) que se dieron en la población sin infección por el VIH. El 85,7% de los linfomas primarios de SNC en la población con SIDA fueron casos sin confirmación histológica; en la población sin SIDA el 100% de los casos tenían confirmación histológica, correspondiendo el 83,3% a linfomas B difuso de célula grande y el resto correspondía a 1 caso de leucemia/ linfoma linfoblastico de células precursoras [Tabla 57].

Tabla 57. Linfomas primarios de Sistema nervioso central (LPSNC).

Linfomas primarios del Sistema Nervioso Central	Población sin SIDA*		Población con SIDA	
	N	%	N	%
Leucemia/linfoma linfoblástico de células presursoras	1	16,7	0	0,0
Linfoma B difuso de célula grande	5	83,3	1	14,3
No confirmación histológica	0	0,0	6	85,7
Total	6	100,0	7	100,0

*Distribución de los subtipos morfológicos de LNH (Clasificación de la OMS) de los pacientes diagnosticados la RSGi 1994-1999.

Linfomas de Hodgkin

El 4,2% de los linfomas en los pacientes con SIDA fueron LH. La proporción de casos de LH con diagnóstico inespecífico fue alta comparada con la población no afectada de SIDA [42,9% vs 7,8%], como ocurre en los LNH. Sin embargo la proporción de casos de LH clásico, celularidad mixta, LH de peor pronóstico, es más alta que en la población sin SIDA tal como está descrito en estudios previos(157) [Tabla 58].

Tabla 58. Comparación de la distribución de las variantes histológicas de los linfomas de Hodgkin de los pacientes SIDA Girona+Tarragona. 1981-1999. /pacientes sin SIDA en Girona 1994-1999. 15-69 años.

Linfomas de Hodgkin	Población sin SIDA*		Población con SIDA	
Linfoma de Hodgkin, SAI	5	7,8	3	42,9
Linfoma de Hodgkin clásico, Rico en linfocitos	4	6,3		
Linfoma de Hodgkin clásico, Celularidad mixta	11	17,2	2	28,6
Linfoma de Hodgkin clásico, Depleción linfocítica	2	3,1		
Linfoma de Hodgkin clásico, Esclerosis Nodular	39	60,9	2	28,6
Linfoma de Hodgkin Predominio linfocítico nodular	3	4,7		
Total Linfomas de Hodgkin	64	100,0	7	100,0

*Distribución subtipos morfológicos de linfomas de Hodgkin (Clasificación de la OMS) de los pacientes diagnosticados 1994-1999 en Girona.

DISCUSIÓN

Este estudio proporciona información sobre el riesgo de linfomas en pacientes con SIDA, la fracción atribuible poblacional del SIDA en la incidencia de los linfomas así como el patrón de presentación de los subtipos morfológicos de los linfomas que se dan en la cohorte poblacional de pacientes con SIDA de Tarragona y Girona.

Después de la introducción de la TARGA (1996), el descenso en la tendencia de la incidencia de los linfomas no ha sido tan pronunciado como la observada en otras enfermedades definitorias de SIDA. Como consecuencia de esto, los linfomas han pasado a ser una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en pacientes portadores del VIH en tratamiento con la TARGA. En Cataluña, el número de casos de SIDA ha disminuido drásticamente a partir de 1996 pero la proporción de casos en los que la enfermedad definitoria de SIDA han sido los linfomas no Hodgkin ha pasado de ser del 2,5% en el periodo 1993-1995 a ser el 6,3% en el periodo 2002-2004.

Cuando solo se utilizan los datos de vigilancia epidemiológica del SIDA, la falta de información sobre los casos de linfomas que se dan en los pacientes con un diagnóstico de SIDA por otra enfermedad definitoria de SIDA hace que se de una infraestimación del riesgo de desarrollar un linfoma en los pacientes con SIDA (160).

Aunque este tipo de estudio de cohorte es una buena herramienta para evaluar el riesgo de desarrollar linfomas en pacientes con SIDA, tendríamos que tener en cuenta y considerar algunas limitaciones potenciales a la hora de la interpretación global de los resultados:

- La falta de exhaustividad en los registros de cáncer en la recogida de los casos de linfomas. Una situación similar ocurre en la falta de precisión de los diagnósticos de linfomas del SNC, en nuestra serie la mayoría de los linfomas de SNC encontrados son diagnósticos sin confirmación histológica.
- Falta de exhaustividad en el registro de los casos de SIDA por parte del Registro de SIDA de Cataluña.
- Una baja sensibilidad en el entrecruzamiento debido a errores en las variables utilizadas puede producir que la incidencia estimada sea inferior a la real.

- Problemas en el seguimiento de los pacientes con SIDA, ocasionado sobretodo por la emigración de estos pacientes. Ello puede producir una infraestimación del riesgo pues no se contabilizaría el posible cáncer en un paciente identificado como portador de VIH.
- Un cierto grado de infraestimación del riesgo está producido por el hecho de que el número esperado de casos se calcula tomando en consideración la incidencia en la población general que incluye los casos de linfomas con SIDA.
- Las personas tras el diagnóstico de SIDA, están más controladas sanitariamente que la población general, por esta razón puede haber un sobrediagnóstico o bien un adelanto en el diagnóstico de los linfomas en estos pacientes, provocando una sobrestimación del riesgo.
- La heterogeneidad en la definición de caso de SIDA antes de 1993 puede ser otra causa de sesgo. Pacientes diagnosticados antes de 1993 fueron diagnosticados en estados más avanzados de la infección por el VIH que los pacientes diagnosticados después de 1993. Por lo tanto la estimación de riesgo puede que sea superior en los pacientes diagnosticados de SIDA antes de 1993.
- En la interpretación de los resultados, tenemos que tener en cuenta que las personas infectadas por el VIH tienen una alta prevalencia de otros factores de riesgo causales implicados en los linfomas. Este es el caso del tabaquismo, infección por los virus de la hepatitis B y C. Finalmente, tendríamos que considerar que la infección por VIH posiblemente puede jugar un papel determinante como cofactor en algunos linfomas relacionados con la infección por virus.
- Dentro del grupo de pacientes con linfomas sin el diagnóstico de SIDA puede que haya personas infectadas con el virus del VIH, haciendo que el riesgo de la infección por VIH en la incidencia de los linfomas sea infraestimado.

En Cataluña, los pacientes con SIDA tienen un riesgo aumentado de padecer LNH y LH, a pesar de que otros estudios encuentran también un aumento del riesgo de otros cánceres hematológicos (mielomas, leucemias)(41;154;158), en nuestra serie no se ha dado ningún caso de estas otras neoplasias hematológicas.

Tanto en el riesgo de los LNH como en los LH no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en relación al grupo de exposición al VIH.

En los hombres, el riesgo elevado de desarrollar un LNH se da durante y después del diagnóstico del SIDA. En las mujeres el riesgo es significativo en el momento del diagnóstico del SIDA, para bajar a 140,96 entre los 4-27 meses (periodo temprano post diagnóstico del SIDA). Los RIE previos al diagnóstico de SIDA no fueron significativos ni en los hombres ni en las mujeres. Dado que este estudio no disponemos de información del nivel de CD4 para monitorizar la inmunodeficiencia, indirectamente podemos considerar el periodo de tiempo alrededor del diagnóstico de SIDA o posterior como un marcador de la inmunodeficiencia, según nuestros resultados el riesgo de LNH va asociado a la inmunodeficiencia. Aunque existen estudios de cohortes en pacientes con infección por VIH que apuntan que la inmunodeficiencia no es el único factor a considerar ya que los LNH también se dan en pacientes sin una severa inmunodeficiencia. En un estudio en el cual se monitoriza el riesgo en relación a los niveles de CD4, se identificó que la magnitud del RR de la mayoría de los subtipos de LNH se correlacionaba con el descenso de los niveles de CD4, sin embargo esto no ocurría en el caso de los linfomas de Burkitt (161).

Aunque el riesgo de LH en los hombres es uno de los riesgos más altos identificado en nuestra serie en comparación con estudios previos, el riesgo es solo significativo en el momento del diagnóstico de SIDA y solo para los hombres, probablemente debido al bajo número de casos de LH de nuestra serie. Estudios recientes encuentran riesgos elevados para los LH en pacientes con unos niveles conservados de CD4 (por encima de 200 células /mm³) (162) (163;164) apuntando la posibilidad de que otros factores diferentes a la inmunosupresión sean responsable del riesgo de LH en pacientes portadores del VIH. Los datos publicados del estudio de la cohorte Suiza de pacientes con VIH, encuentran que el riesgo de LNH y LH se equipara en pacientes en tratamiento con la TARGA (156).

En Cataluña, el riesgo de LNH en los pacientes con SIDA desciende después de 1996 en ambos sexos, coincidiendo con la introducción de la TARGA, aunque este descenso no es significativo probablemente por el bajo número de pacientes. Un meta-análisis realizado con los resultados de las principales cohortes de pacientes portadores del VIH constatan un descenso significativo de las tasas de incidencia de los LNH después de la introducción de la TARGA en el tratamiento de estos pacientes, este descenso se da sobretodo en los LNH del SNC y linfomas inmunoblásticos, no observándose un descenso significativo en el caso de los linfomas de Burkitt(165).

En Tarragona y Girona la fracción atribuible global del SIDA en la incidencia de los LNH fue del 8,9%, siendo superior en los hombres. La fracción atribuible del SIDA en la incidencia poblacional de los linfomas muestra un descenso a partir del año 1996, pasa de ser del 20% en los años 1988-89, para descender a partir del 1996 y pasar a ser del 6% en el periodo 1998-99. A pesar de que nuestra serie finaliza en 1999 este estudio confirma el impacto favorable del TARGA en el riesgo de linfoma en los pacientes infectados de VIH.

En cuanto a las variantes histológicas en los pacientes con SIDA existe una alta proporción de casos sin confirmación histológica [32,9%], de los cuales 7 casos (10,0%) corresponden a probables linfomas de sistema nervioso central. El resto de subtipos morfológicos más frecuentes en la población con SIDA es la descrita en la última publicación de OMS sobre los linfomas asociados a la infección por el VIH. Predomina los linfomas B difuso de células grandes, linfomas inmunoblásticos, linfomas de Burkitt y los linfomas primarios de cavidades. La proporción del resto de linfomas fue inferior a los que se dan en la población sin SIDA.

A pesar del aumento de la proporción de casos de LNH como enfermedad definitoria de SIDA después de la introducción de la TARGA, tenemos que tener en cuenta que este aumento es relativo debido al descenso más pronunciado experimentado en el resto de enfermedades definitorias de SIDA (Sarcoma de Kaposi, enfermedades infecciosas...) y contrasta con la disminución de la fracción atribuible en la incidencia de los LNH en pacientes con SIDA.

CONCLUSIONES

Clasificación de los enfermedades hematológicas

1. Para aumentar la estandarización y comparabilidad de los indicadores epidemiológicos generados por los registros de cáncer se recomienda la utilización de la ICD-O-3 para la codificación de la morfología de las neoplasias y en concreto de las enfermedades hematológicas.

Incidencia

2. La incidencia de las neoplasias linfoides en los hombres es superior que en las mujeres. La razón de las tasas de incidencia hombre:mujer fue de 1,4 para todas las neoplasias linfoides en su conjunto. Dentro de la neoplasias de células B, el exceso de incidencia en los hombres fue más pronunciado para la Leucemia de células peludas con una razón de tasas superior a 3.
3. En los adultos, los subtipos histológicos más frecuentes han sido los mielomas (17,8%), linfomas B difusos de células grandes (13,5%), leucemia linfática crónica / linfoma linfocítico de células pequeñas (13,3%) y los linfomas foliculares (9,7%).
4. El 3% (40/1.288) de las neoplasias linfoides se dan en pacientes en edad infantil (<15 años). La distribución de los subtipos morfológicos fue diferente a la de los adultos. Los subtipos más frecuentes fueron las leucemias/linfomas linfoblásticos de células B precursoras (65,0%) y los linfomas de Hodgkin (20,0%).
5. En el 20% de las neoplasias linfoides fueron de localización extranodal.
6. En el período 1994-2001 en la Región Sanitaria Girona existe una incidencia de las neoplasias linfoides en el sexo masculino superior al resto de registros españoles y cercana a la media europea y mundial.

Distribución geográfica de la incidencia

7. Existe variabilidad geográfica en la incidencia de las neoplasias linfoides en la Región Sanitaria Girona.

Supervivencia

8. La supervivencia relativa poblacional a los 5 años de las neoplasias linfoides en Girona es del 52,5% (IC95% 49,4-55,8) siendo similar para ambos sexos, existiendo una gran heterogeneidad en cuanto al pronóstico según el subtipo morfológico.

Los subtipos morfológicos con un **mejor pronóstico** fueron:

- i. Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas
- ii. Linfoma de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT)
- iii. Linfoma de Hodgkin

Los subtipos con un **peor pronóstico** fueron:

- i. Leucemia/Linfoma linfoblástico de células precursoras (SR5: 40,4%)
- ii. Mieloma múltiple (SR5%: 29,6)
- iii. Leucemia/linfoma de Burkitt (SR5%: 23,2)

9. Existen diferencias en la supervivencia según el sexo:

- Mejor supervivencia en las mujeres: Linfomas de Hodgkin,
- Mejor supervivencia en los hombres: Leucemia/linfoma linfoblástico de células precursoras.

SIDA-Neoplasias linfoides

Los linfomas no Hodgkin como enfermedad definitoria de SIDA

10. La proporción de Linfomas no Hodgkin como enfermedad definitoria de SIDA en Cataluña ha aumentado después de la introducción de la TARGA.

Riesgo relativo de padecer linfomas en los pacientes con SIDA.

11. El RR global de padecer un LNH en los hombres de la cohorte con SIDA en Tarragona y Girona ha sido de **126,14** y para las mujeres de **192,81**; ambos estadísticamente significativos. Según el grupo de riesgo de exposición al VIH el grupo homo/bisexual tienen un riesgo superior al resto de grupos pero no existen diferencias estadísticamente significativas.
12. Para los linfomas de Hodgkin el riesgo fue **31,07** superior en los pacientes con SIDA que en la población general en el caso de los hombres, en las mujeres el exceso de riesgo fue de 33,82; no significativo estadísticamente.

Meta-análisis del RR de los linfomas pacientes con SIDA.

13. El RR global de LNH en los pacientes con SIDA obtenido por el meta-análisis a partir de los estudios record-linkage SIDA/cáncer fue de 180,2 para ambos sexos y de 104,7 para los hombres. Existe heterogeneidad entre los RR obtenidos por estos estudios.
14. El RR global de LH en los pacientes con SIDA obtenido por el meta-análisis a partir de los estudios record-linkage SIDA/cáncer fue de 13,2 para ambos sexos.

Fracción atribuible del SIDA en la incidencia poblacional de las neoplasias linfoides.

15. El riesgo o fracción atribuible poblacional del SIDA en la incidencia poblacional de los linfomas no Hodgkin en Tarragona y Girona fue del **11,5%** en los hombres y del **2,7%** en las mujeres.
16. La fracción atribuible poblacional del SIDA en la incidencia de los LNH pasa del 20,7% en el periodo 1988-89 a 6,8% en el periodo 1998-99. Este descenso se observa a partir del año 1996 coincidiendo con la introducción del TARGA en el tratamiento de los pacientes con SIDA.
17. La FAP% del SIDA en los LH fue del **2,1%** en el area de Tarragona y del **4,5%** en el area de Girona. En los hombres esta fracción fue superior (3,8%), que en las mujeres (1,1%). Según el periodo la fracción fue del **3,9%** para el primer periodo (1988-1995) y del **3,5%** para el periodo 1996-1999.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Trilla A, Aguirre C, Arroyo V, García-Conde J, González J, Rodicio LL et al. *Medicina Interna*. Segunda ed. Barcelona: Masson, 2004.
- (2) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33(4):451-458.
- (3) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981; 47(4):553-561.
- (4) Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. **Atlas of tumor pathology**. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology: 1966: 97-98.
- (5) Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974; 34(4 Suppl):suppl-503.
- (6) Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, Kapanci Y, Rilke F, Kelenyi G et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988; 1(8580):292-293.
- (7) Robb-Smith AH. U.S. National Cancer Institute working formulation of non-Hodgkin's lymphomas for clinical use. *Lancet* 1982; 2(8295):432-434.
- (8) National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982; 49(10):2112-2135.
- (9) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84(5):1361-1392.
- (10) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J et al. 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. *J Clin Oncol* 1999; 17(12):3835-3849.
- (11) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J. *World Health Organisation Classification of tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, 2001.
- (12) *International Classification of Diseases for Oncology, first edition*. First Edition World Health Organisation ed. Geneva: 1976.
- (13) Percy C, Van Holten V, Muir CS. *International Classification of Diseases for Oncology, second edition*. World Health Organisation ed. Geneva: 1990.
- (14) Percy C, O'Connor G, Ries LG, Jaffe ES. Non-Hodgkin's lymphomas. Application of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) to the Working Formulation. *Cancer* 1984; 54(7):1435-1438.
- (15) Frit A., Jack A, Percy C, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin M et al. *International Classification of Diseases for Oncology, third edition*. World Health Organisation ed. Geneva: 2000.

- (16) Salar A, Fernandez dS, Romagosa V, Domingo-Claros A, Gonzalez-Barca E, de Sanjose S et al. Distribution and incidence rates of lymphoid neoplasms according to the REAL classification in a single institution. A prospective study of 940 cases. *Eur J Haematol* 1997; 59(4):231-237.
- (17) Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(15):1240-1251.
- (18) Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents. Vol VIII. IARC Scientific Publication No 155. Lyon: IARC: 2002.
- (19) Viladiu P, Izquierdo A, Marcos-Gragera R, Vilardell L. Unitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona. [Consultado 15-02-2005]: Disponible en: <http://www.iconcologia.catsalut.net/doctor+josep+trueteta/unitat+depidemiologia+i/estadistiques.htm> 2005.
- (20) Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eur J Cancer* 1999; 35(4):627-633.
- (21) Hartge P, Devesa SS, Fraumeni JF, Jr. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Surv* 1994; 19-20:423-453.
- (22) Baris D, Zahm SH. Epidemiology of lymphomas. *Curr Opin Oncol* 2000; 12(5):383-394.
- (23) Coleman MP, Esteve J, Damiacki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ* 1993;(121):1-806.
- (24) Liu S, Semenciw R, Mao Y. Increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Canada, 1970-1996: age-period-cohort analysis. *Hematol Oncol* 2003; 21(2):57-66.
- (25) Borràs JM, Borràs J, Bosch FX, Fernandez E, Galceran J, Gispert R et al. Càncer Catalunya 2001. L'Hospitalet: 2001.
- (26) Pollan M, Lopez-Abente G, Moreno C, Vergara A, Aragones N, Ruiz M et al. Rising incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Spain: analysis of period of diagnosis and cohort effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7(7):621-625.
- (27) López-Abente G, Pollan M, Aragones N, Pérez B, LLácer A, Pérez J et al. Tendencias de la mortalidad en España, 1952-1996. Efecto de la edad, de cohorte de nacimiento y del periodo de muerte. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 2002.
- (28) Fernandez E, Gonzalez JR, Maria BJ, Sanchez V, Moreno V, Peris M. [Trends in cancer mortality in Catalonia (1975-1998)]. *Med Clin (Barc)* 2001; 116(16):605-609.
- (29) Puig X, López-Abente G, Gispert R, Freitas A, Puigdefàbregas A. Tendencias de la mortalitat a Catalunya, 1978-2002. Models edat/periode/cohort. Departament de Salut.Generalitat de Catalunya. Barcelona: 2005.
- (30) Vose JM, Chiu BC, Cheson BD, Dancey J, Wright J. Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2002;241-262.

- (31) Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343(7):481-492.
- (32) Hsu JL, Glaser SL. Epstein-barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34(1):27-53.
- (33) Ohsawa M, Shingu N, Miwa H, Yoshihara H, Kubo M, Tsukuma H et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma in patients with hepatitis C virus infection. *Int J Cancer* 1999; 80(2):237-239.
- (34) Engels EA, Chatterjee N, Cerhan JR, Davis S, Cozen W, Severson RK et al. Hepatitis C virus infection and non-Hodgkin lymphoma: results of the NCI-SEER multi-center case-control study. *Int J Cancer* 2004; 111(1):76-80.
- (35) Negri E, Little D, Boiocchi M, La Vecchia C, Franceschi S. B-cell non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection: a systematic review. *Int J Cancer* 2004; 111(1):1-8.
- (36) Duberg AS, Nordstrom M, Torner A, Reichard O, Strauss R, Janzon R et al. Non-Hodgkin's lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005; 41(3):652-659.
- (37) Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, Douer D, Gutekunst K, Mizokami M et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997; 127(6):423-428.
- (38) de Sanjose S, Goedert JJ, Marshall V, Bellas C, Benavente Y, Bosch R et al. Risk of malignant lymphoma associated with human herpesvirus-8: a case-control study in Spain. *Br J Cancer* 2004; 90(11):2145-2148.
- (39) Carbone A, Cilia AM, Ghoghini A, Capello D, Perin T, Bontempo D et al. Primary effusion lymphoma cell lines harbouring human herpesvirus type-8. *Leuk Lymphoma* 2000; 36(5-6):447-456.
- (40) Mueller N. The epidemiology of HTLV-I infection. *Cancer Causes Control* 1991; 2(1):37-52.
- (41) Gallagher B, Wang Z, Schymura MJ, Kahn A, Fordyce EJ. Cancer incidence in New York State acquired immunodeficiency syndrome patients. *Am J Epidemiol* 2001; 154(6):544-556.
- (42) Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(18):1500-1510.
- (43) Dal Maso L, Franceschi S. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol* 2003; 4(2):110-119.
- (44) Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, Antunes F, Miller V, Gatell JM et al. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98(12):3406-3412.
- (45) Podzamcer D, Ribera JM. Tractament dels limfomes i del sarcoma de Kaposi associat a sida. In: Masson, editor. *VIH* 2003. Barcelona:Saunders; 2003: 113-122.
- (46) Wotherspoon AC. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and *Helicobacter pylori*. *Annu Rev Med* 1998; 49:289-299.

- (47) Malek SN, Hatfield AJ, Flinn IW. MALT Lymphomas. *Curr Treat Options Oncol* 2003; 4(4):269-279.
- (48) de Sanjose S, Dickie A, Alvaro T, Romagosa V, Garcia VM, Domingo-Domenech E et al. *Helicobacter pylori* and malignant lymphoma in Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(6):944-948.
- (49) Mellekjær L, Andersen V, Linet MS, Gridley G, Hoover R, Olsen JH. Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(4):761-768.
- (50) Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwit-MacDonald A et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(1):51-60.
- (51) Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89(6):888-892.
- (52) Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52(19 Suppl):5465s-5467s.
- (53) Domingo-Domenech E, de Sanjose S, Gonzalez-Barca E, Romagosa V, Domingo-Claros A, Gil-Vernet S et al. Post-transplant lymphomas: a 20-year epidemiologic, clinical and pathologic study in a single center. *Haematologica* 2001; 86(7):715-721.
- (54) Buckley JD, Meadows AT, Kadin ME, Le Beau MM, Siegel S, Robison LL. Pesticide exposures in children with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2000; 89(11):2315-2321.
- (55) Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami HO. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8(3):420-443.
- (56) Anderson RE, Nishiyama H, Li Y, Ishida K, Okabe N. Pathogenesis of radiation-related leukaemia and lymphoma. Speculations based primarily on experience of Hiroshima and Nagasaki. *Lancet* 1972; 1(7759):1060-1062.
- (57) Boice JD, Jr. Radiation and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52(19 Suppl):5489s-5491s.
- (58) Chiu BC, Cerhan JR, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH, Wallace RB et al. Diet and risk of non-Hodgkin lymphoma in older women. *JAMA* 1996; 275(17):1315-1321.
- (59) Zhang S, Hunter DJ, Rosner BA, Colditz GA, Fuchs CS, Speizer FE et al. Dietary fat and protein in relation to risk of non-Hodgkin's lymphoma among women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(20):1751-1758.
- (60) Freedman DS, Tolbert PE, Coates R, Brann EA, Kjeldsberg CR. Relation of cigarette smoking to non-Hodgkin's lymphoma among middle-aged men. *Am J Epidemiol* 1998; 148(9):833-841.
- (61) Herrinton LJ, Friedman GD. Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin's lymphoma subtypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7(1):25-28.

- (62) Zhang Y, Holford TR, Leaderer B, Boyle P, Zahm SH, Flynn S et al. Hair-coloring product use and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Connecticut. *Am J Epidemiol* 2004; 159(2):148-154.
- (63) Thun MJ, Altekruse SF, Namboodiri MM, Calle EE, Myers DG, Heath CW, Jr. Hair dye use and risk of fatal cancers in U.S. women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(3):210-215.
- (64) Kato I, Koenig KL, Baptiste MS, Lillquist PP, Frizzera G, Burke JS et al. History of antibiotic use and risk of non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Int J Cancer* 2003; 107(1):99-105.
- (65) Adami J, Gridley G, Nyren O, Dosemeci M, Linet M, Glimelius B et al. Sunlight and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 1999; 80(5):641-645.
- (66) Hughes AM, Armstrong BK, Vajdic CM, Turner J, Grulich A, Fritschi L et al. Pigmentary characteristics, sun sensitivity and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 2004; 110(3):429-434.
- (67) Smedby KE, Hjalgrim H, Melbye M, Torrang A, Rostgaard K, Munksgaard L et al. Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(3):199-209.
- (68) Hughes AM, Armstrong BK, Vajdic CM, Turner J, Grulich AE, Fritschi L et al. Sun exposure may protect against non-Hodgkin lymphoma: a case-control study. *Int J Cancer* 2004; 112(5):865-871.
- (69) Chang ET, Zheng T, Weir EG, Borowitz M, Mann RB, Spiegelman D et al. Childhood social environment and Hodgkin's lymphoma: new findings from a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(8):1361-1370.
- (70) McNally RJ, Alston RD, Cairns DP, Eden OB, Birch JM. Geographical and ecological analyses of childhood acute leukaemias and lymphomas in north-west England. *Br J Haematol* 2003; 123(1):60-65.
- (71) Klein G. Specific chromosomal translocations and the genesis of B-cell-derived tumors in mice and men. *Cell* 1983; 32(2):311-315.
- (72) Taub R, Kirsch I, Morton C, Lenoir G, Swan D, Tronick S et al. Translocation of the c-myc gene into the immunoglobulin heavy chain locus in human Burkitt lymphoma and murine plasmacytoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79(24):7837-7841.
- (73) Linet MS, Pottern LM. Familial aggregation of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52(19 Suppl):5468s-5473s.
- (74) Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, Gail MH, Li X, Møller H et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer* 2004; 100(9):1902-1908.
- (75) Institut d'Estadística de Catalunya. [Consultado 15-02-2005]: Disponible en: <http://www.idescat.es> 2005.
- (76) Viladiu P, Izquierdo A, Marcos R, Vilardell L, Bosch FX, Moreno V et al. El cáncer en Girona, 1994-1997. 1ª ed. Barcelona: 2000.

- (77) Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. Cancer registration: principles and methods. IARC Scientific Publication 1991;(95).
- (78) Krueger GR, Medina JR, Klein HO, Konrads A, Zach J, Rister M et al. A new working formulation of non-Hodgkin's lymphomas. A retrospective study of the new NCI classification proposal in comparison to the Rappaport and Kiel classifications. *Cancer* 1983; 52(5):833-840.
- (79) Cogliatti SB, Schmid U. Who is WHO and what was REAL? *Swiss Med Wkly* 2002; 132(43-44):607-617.
- (80) Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer* 2005; 103(7):1457-1467.
- (81) Jerzy E, Tyczynski E, Demareé E, Parkin DM, (IARC Technical Publication No 40). Standards and guidelines for cancer registration in Europe. The ENCR Recommendations. Vol I. Lyon: 2003.
- (82) Viladiu P, Izquierdo A, Marcos-Gragera R, Vilardell L. Girona Cancer Registry. In: Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, Teppo L., Thomas DB, editors. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol VIII*. IARC Scientific Publication nº 155. Lyon: International Agency for Research on Cancer (WHO): 2002.
- (83) Elliott P, Wartenberg D. Spatial epidemiology: current approaches and future challenges. *Environ Health Perspect* 2004; 112(9):998-1006.
- (84) Thomas RW. *Spatial Epidemiology*. Londres:Pion: 1990.
- (85) Clayton D, Kaldor J. Empirical Bayes estimates of age-standardized relative risks for use in disease mapping. *Biometrics* 1987; 43(3):671-681.
- (86) Instituto Nacional de Estadística. INEbase. Relación de municipios y códigos por provincias. Girona. [Consultado 15-05-2005]: Disponible en: <http://www.ine.es/> 2006.
- (87) Lawson AB, Browne WJ, Vidal-Rodeiro C. *Disease Mapping with WinBugs and MLwiN*. Chichester, West Sussex: John Wiley and Sons, 2003.
- (88) Lawson AB, Biggeri AB, Boehning D, Lesaffre E, Viel JF, Clark A et al. Disease mapping models: an empirical evaluation. *Disease Mapping Collaborative Group. Stat Med* 2000; 19(17-18):2217-2241.
- (89) Lawson AB, Clark A. Spatial mixture relative risk models applied to disease mapping. *Stat Med* 2002; 21(3):359-370.
- (90) Kelsall J, Wakefield J. Modelling spatial variation in disease risk: a geostatistical approach. *Journal of the American Statistical Association* 2002; 97(459):692-701.
- (91) Besag J., York JC, Mollié A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Ann Inst Stat Mathematics* 1991; 43:1-59.
- (92) Mollie A. Bayesian mapping of disease. *Markov Chain Monte Carlo in Practice*. New York: 1996: 359-379.
- (93) Gilks WR, Richardson S, Spiegelhalter DJ. *Markov Chain Monte Carlo in Practice*. New York: Chapman & Hall: 1996.

- (94) Spiegelhalter DJ, Thomas A, Best N, Lunn D. WinBUGS User Manual. Version 1.4. 2003.
- (95) Pascutto C, Wakefield JC, Best NG, Richardson S, Bernardinelli L, Staines A et al. Statistical issues in the analysis of disease mapping data. *Stat Med* 2000; 19(17-18):2493-2519.
- (96) Servei d'Informació i Estudis, Direcció de Recursos Sanitaris. Registre de Mortalitat de Catalunya. Barcelona: 1999.
- (97) Universitat Politècnica de Catalunya, editor. Fusión rápida y eficiente de múltiples ficheros con errores y falta de datos. Montpellier, mai 2004. XXIX Reunion du groupe pour l'Epidemiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine: 2004.
- (98) Hakulinen T. Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. *Biometrics* 1982; 38(4):933-942.
- (99) Cleries R, Ribes J, Galvez J, Melia A, Moreno V, Bosch FX. Cálculo automatizado de la supervivencia relativa vía web. El proyecto WAERS del Instituto Catalán de Oncología. *Gac Sanit* 2005; 19(1):71-75.
- (100) Esteve J, Benhamou E, Raymond L. Statistical Methods in cancer research. In: International Agency for Research on Cancer, editor. Lyon: 1994.
- (101) SPSS for Windows. Release 11.0.0. 2001 2001.
- (102) S-PLUS 6.1 for Windows. 2002 2002.
- (103) SURV3, relative survival analysis. Helsinki: 2000.
- (104) Schottenfeld D, Fraumeni JF. Cancer Epidemiology and Prevention. second ed. New York Oxford: Oxford University Press, 1996.
- (105) Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000; 96(2):410-419.
- (106) Zucca E, Roggero E, Maggi-Solca N, Conconi A, Bertoni F, Reilly I et al. Prevalence of Helicobacter pylori and hepatitis C virus infections among non-Hodgkin's lymphoma patients in Southern Switzerland. *Haematologica* 2000; 85(2):147-153.
- (107) Marcos-Gragera R, Saez M, Lertxundi-Manterola A, Vilardell L, Izquierdo A. Distribución geográfica de la incidencia de las neoplasias linfoides según los subtipos morfológicos (Clasificación de la OMS) en la Región Sanitaria Gioma (1994-2001). *Gac Sanit* 2005; 19(Supl 1):70.
- (108) Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107(1):265-276.
- (109) Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska LM, Carli PM, Faivre J et al. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94-results and commentary. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 5:V61-V118.
- (110) Sant M, Allemani C., Verdecchia A, Capocaccia R, Berrino F, EURO CARE Working Group. Survival for Non-Hodgkin Lymphoma by morphology: Preliminary results of

- EUROCARE-3 and Study Proposal. XXIX Reunion du Groupe pour l'Epidemiologie et l'Enregistrement du cancer dans les pays de langue latine (Abstract) 2004.
- (111) Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L et al. [Consultado 15/05/2005] Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/ 2005.
- (112) Borràs JM, Borràs J, Bosch FX, Fernandez E, Galceran J, Gispert R et al. Càncer Catalunya, 2001. L'Hospitalet. Barcelona: 2001.
- (113) Moreno C, Ardanaz E. Supervivencia de los pacientes diagnosticados de cáncer en Navarra 1985-94. Pamplona: Gobierno de Navarra Departamento de Salud. Servicio de Docencia, Investigación y Desarrollo Sanitarios: 2004.
- (114) Gough J. Hodgkin's disease; a correlation of histopathology with survival. *Int J Cancer* 1970; 5(2):273-281.
- (115) Clarke CA, Glaser SL, Prehn AW. Age-specific survival after Hodgkin's disease in a population-based cohort (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12(9):803-812.
- (116) Erdkamp FL, Breed WP, Bosch LJ, Wijnen JT, Blijham GB. Hodgkin disease in the elderly. A registry-based analysis. *Cancer* 1992; 70(4):830-834.
- (117) Wedelin C, Bjorkholm M, Biberfeld P, Holm G, Johansson B, Mellstedt H. Prognostic factors in Hodgkin's disease with special reference to age. *Cancer* 1984; 53(5):1202-1208.
- (118) van Spronsen DJ, Janssen-Heijnen ML, Lemmens VE, Peters WG, Coebergh JW. Independent prognostic effect of co-morbidity in lymphoma patients: results of the population-based Eindhoven Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2005; 41(7):1051-1057.
- (119) Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339(21):1506-1514.
- (120) Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2003; 361(9361):943-951.
- (121) Klimm B, Reineke T, Haverkamp H, Behringer K, Eich HT, Josting A et al. Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(31):8003-8011.
- (122) Ranson MR, Radford JA, Swindell R, Deakin DP, Wilkinson PM, Harris M et al. An analysis of prognostic factors in stage III and IV Hodgkin's disease treated at a single centre with MVPP. *Ann Oncol* 1991; 2(6):423-429.
- (123) Allemani C, Sant M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW, EURO CARE Working Group. Hodgkin's disease survival in Europe and the USA. Prognostic significance of morphological groups. *Cancer* 2006; submitted.
- (124) Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison PM et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004; 101(1):3-27.
- (125) Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eur J Cancer* 1999; 35(4):627-633.

- (126) Marcos-Gragera R, Vilardell L, Izquierdo A, 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)* 2006; 126(1):5-12.
- (127) Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet* 2004; 364(9451):2097-2105.
- (128) Cartwright RA, Gurney KA, Moorman AV. Sex ratios and the risks of haematological malignancies. *Br J Haematol* 2002; 118(4):1071-1077.
- (129) Stiller C, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, Pannelli F, Almar E, Cañada A et al. Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europa, 1988-1997: Report from the ACCIS project. *Eur J Cancer* 2006; in press.
- (130) Alvaro T, Bosch R, Guma J, Sanjose S, Salvado T, Galceran J et al. Síndromes linfoproliferativos: en las comarcas de Tarragona: estudio poblacional de incidencia, reclasificación y errores diagnósticos. *Rev Esp Patol* 1998; 31(3):217-225.
- (131) Clarke CA, Glaser SL, Dorfman RF, Bracci PM, Eberle E, Holly EA. Expert review of non-Hodgkin's lymphomas in a population-based cancer registry: reliability of diagnosis and subtype classifications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(1):138-143.
- (132) Grulich AE, Li Y, McDonald AM, Correll PK, Law MG, Kaldor JM. Decreasing rates of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in the era of potent combination anti-retroviral therapy. *AIDS* 2001; 15(5):629-633.
- (133) Eltom MA, Jemal A, Mbulaiteye SM, Devesa SS, Biggar RJ. Trends in Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence in the United States from 1973 through 1998. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(16):1204-1210.
- (134) Raphael M, Borisch B, Jaffe ES. Lymphomas associated with infection by the human immune deficiency virus (HIV). In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J, editors. *World Health Organisation of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, 2001: 260-263.
- (135) Rius C, Gonzalez JR, Esteve A, Binefa G, Tural C, Puigdefabregas A et al. El impacto de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en las tendencias de mortalidad en Catalunya: un análisis de regresión *joinpoint*. *Gac Sanit* 2004; 18(Supl 3):124.
- (136) Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000; 356(9226):291-296.
- (137) Grulich AE, Wan X, Law MG, Milliken ST, Lewis CR, Garsia RJ et al. B-cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. *AIDS* 2000; 14(2):133-140.
- (138) Przybylski GK, Goldman J, Ng VL, McGrath MS, Herndier BG, Schenkein DP et al. Evidence for early B-cell activation preceding the development of Epstein-Barr virus-negative acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1996; 88(12):4620-4629.

- (139) International Classification of Diseases for Oncology. first ed. Geneva: 1976.
- (140) International Classification of Diseases for Oncology. Second ed. Geneva: World Health Organisation, 1990.
- (141) Esteve J, Benhamou E, Raymond L. Statistical Methods in cancer research. Vol IV. Descriptive epidemiology. Scientific Publication num 128 ed. Lyon: 1994.
- (142) R. Statistics Department of the University of Auckland: 2005.
- (143) Nieto Garcia FJ, Peruga UA. Riesgo atribuible: sus formas, usos e interpretación. *Gac Sanit* 1990; 4(18):112-117.
- (144) Sutton A, Abrams K R, Jones D, Sheldon T A, Song F. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*, Wiley Series in Probability and Statistics. 2000.
- (145) Galceran J, Marcos-Gragera R, Borrás J, de Sanjose S, Izquierdo A, Romaguera A et al. Epidemiology of lymphomas in people with AIDS between 1981-2001 in Catalonia, Spain. 27th Annual Meeting of the International Association of Cancer Registries, Entebbe, Uganda 2005.
- (146) Mbulaiteye SM, Katabira ET, Wabinga H, Parkin DM, Virgo P, Ochai R et al. Spectrum of cancers among HIV-infected persons in Africa: The Uganda AIDS-Cancer Registry Match Study. *Int J Cancer* 2005.
- (147) Dal Maso L, Rezza G, Zamboni P, Tagliabue G, Crocetti E, Vercelli M et al. Non-Hodgkin lymphoma among young adults with and without AIDS in Italy. *Int J Cancer* 2001; 93(3):430-435.
- (148) Grulich AE, Wan X, Law MG, Coates M, Kaldor JM. Risk of cancer in people with AIDS. *AIDS* 1999; 13(7):839-843.
- (149) Galceran J, Marcos-Gragera R, Soler M, Romaguera A, Ameijide A, Izquierdo A et al. Cancer incidence in AIDS patients in Catalonia, Spain. *Eur J Cancer* 2006; submitted.
- (150) Reynolds P, Saunders LD, Layefsky ME, Lemp GF. The spectrum of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-associated malignancies in San Francisco, 1980-1987. *Am J Epidemiol* 1993; 137(1):19-30.
- (151) Biggar RJ, Rabkin CS. The epidemiology of AIDS-related neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10(5):997-1010.
- (152) Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, Devesa SS, Percy C, Yellin FJ et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. *Int J Cancer* 1997; 73(5):645-650.
- (153) Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998; 351(9119):1833-1839.
- (154) Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001; 285(13):1736-1745.
- (155) Biggar RJ, Engels EA, Frisch M, Goedert JJ. Risk of T-cell lymphomas in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26(4):371-376.

- (156) Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal ML, Keiser O, Kofler A et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(6):425-432.
- (157) Franceschi S, Dal ML, Arniani S, Crosignani P, Vercelli M, Simonato L et al. Risk of cancer other than Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in persons with AIDS in Italy. *Cancer and AIDS Registry Linkage Study. Br J Cancer* 1998; 78(7):966-970.
- (158) Grulich AE, Li Y, McDonald A, Correll PK, Law MG, Kaldor JM. Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 2002; 16(8):1155-1161.
- (159) Serraino D, Pezzotti P, Dorrucchi M, Alliegro MB, Sinicco A, Rezza G. Cancer incidence in a cohort of human immunodeficiency virus seroconverters. *HIV Italian Seroconversion Study Group. Cancer* 1997; 79(5):1004-1008.
- (160) IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Studies in HIV-intefected persons. Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon:IARC: 1995: 212-232.*
- (161) Clarke CA, Glaser SL. Epidemiologic trends in HIV-associated lymphomas. *Curr Opin Oncol* 2001; 13(5):354-359.
- (162) Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ, Engels EA. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(5):527-533.
- (163) Powles T, Bower M. HIV-associated Hodgkin's disease. *Int J STD AIDS* 2000; 11(8):492-494.
- (164) Spina M, Vaccher E, Nasti G, Tirelli U. Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 2000; 27(4):480-488.
- (165) Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(22):1823-1830.

1. MAPAS

Figura 29. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada de los linfomas no Hodgkin, suavizada según el modelo de Lawson y Clark. Hombres y mujeres. RSGi 1994-2001.

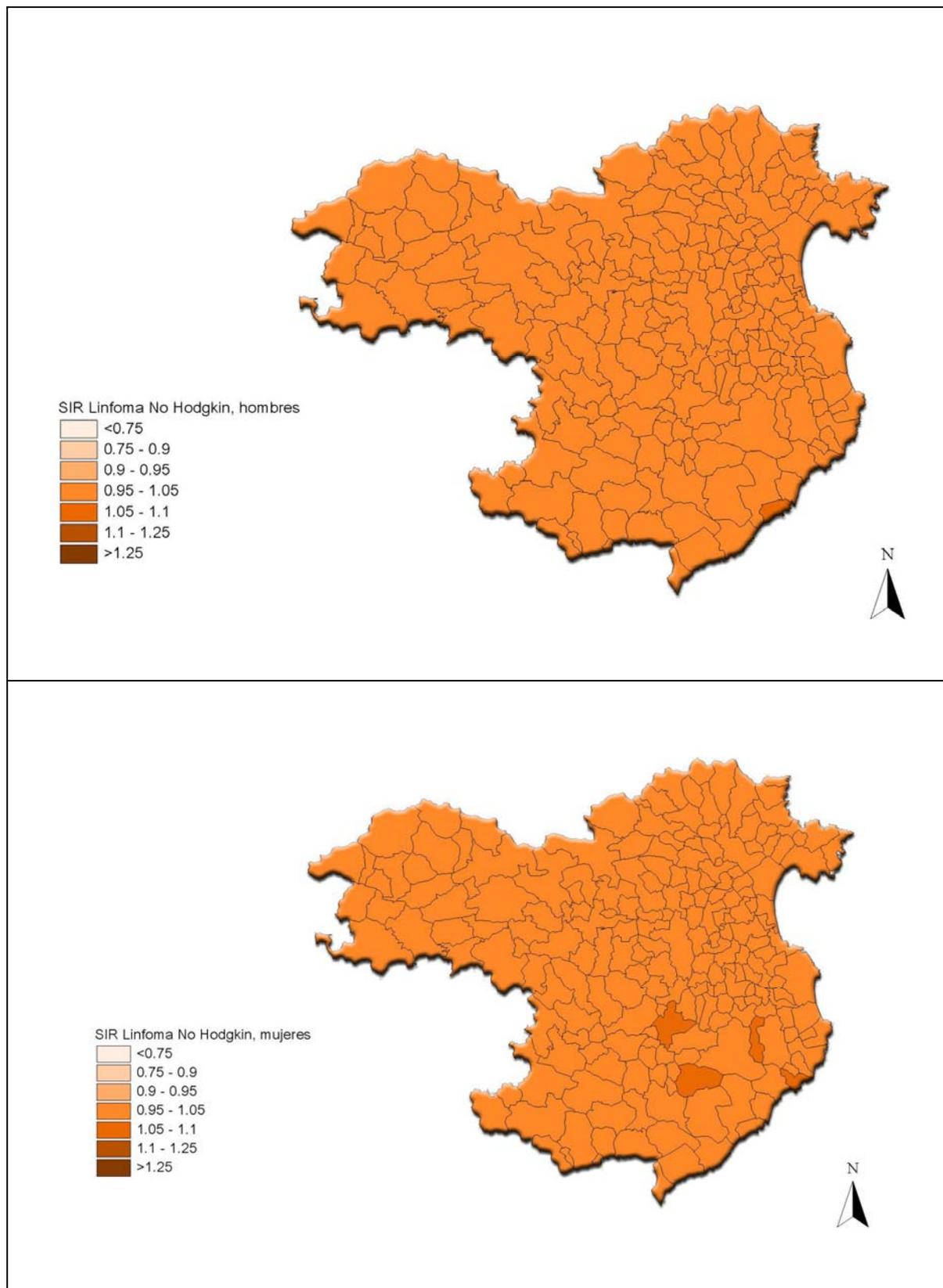


Figura 30. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada de los linfomas de Hodgkin suavizada según el modelo de Lawson y Clark. Hombres y mujeres. RSGi 1994-2001.

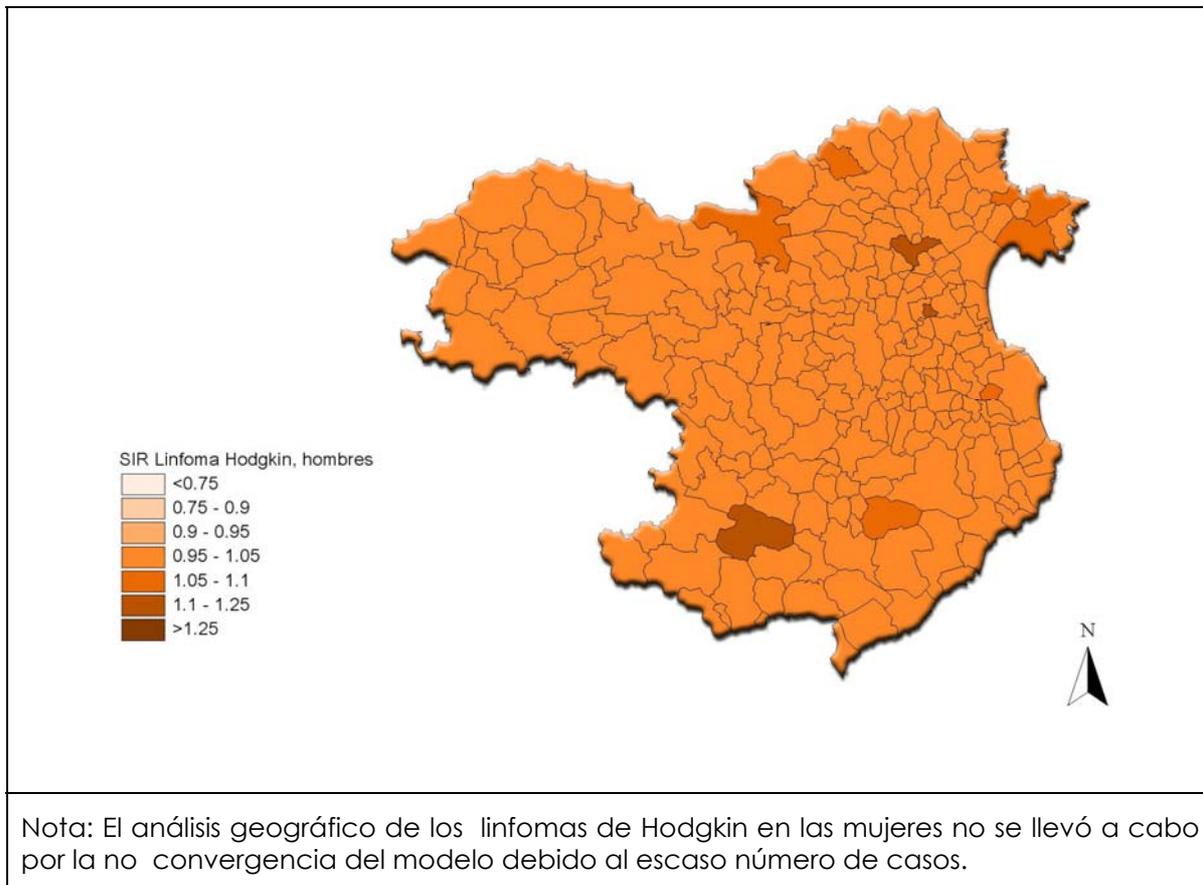


Figura 31. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada de las leucemias linfoides, suavizada según el modelo de Lawson y Clark. Hombres y mujeres. RSGi 1994-2001.

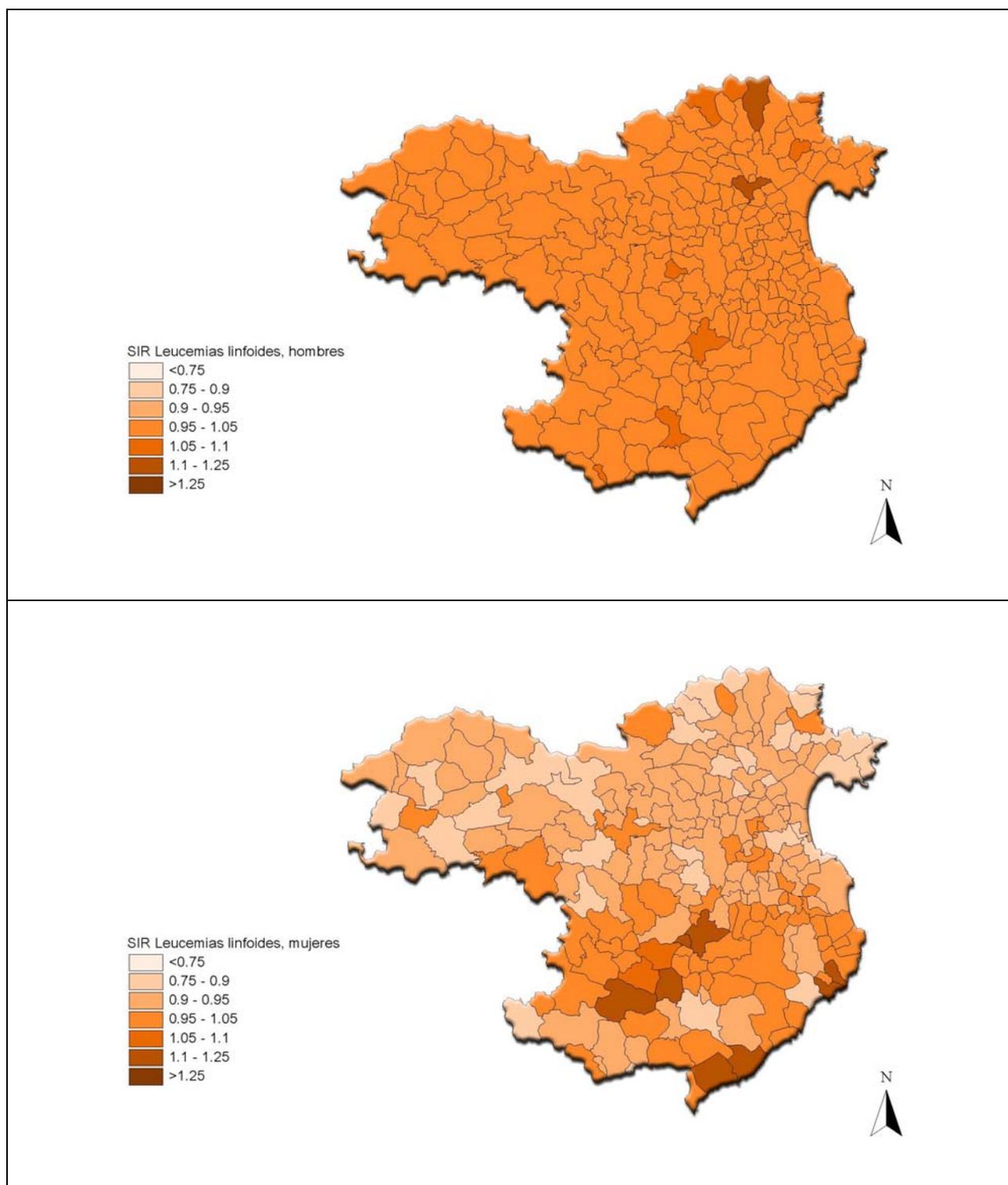


Figura 32. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada de los mielomas, suavizada según el modelo de Lawson y Clark. Hombres y mujeres. RSGi 1994-2001.

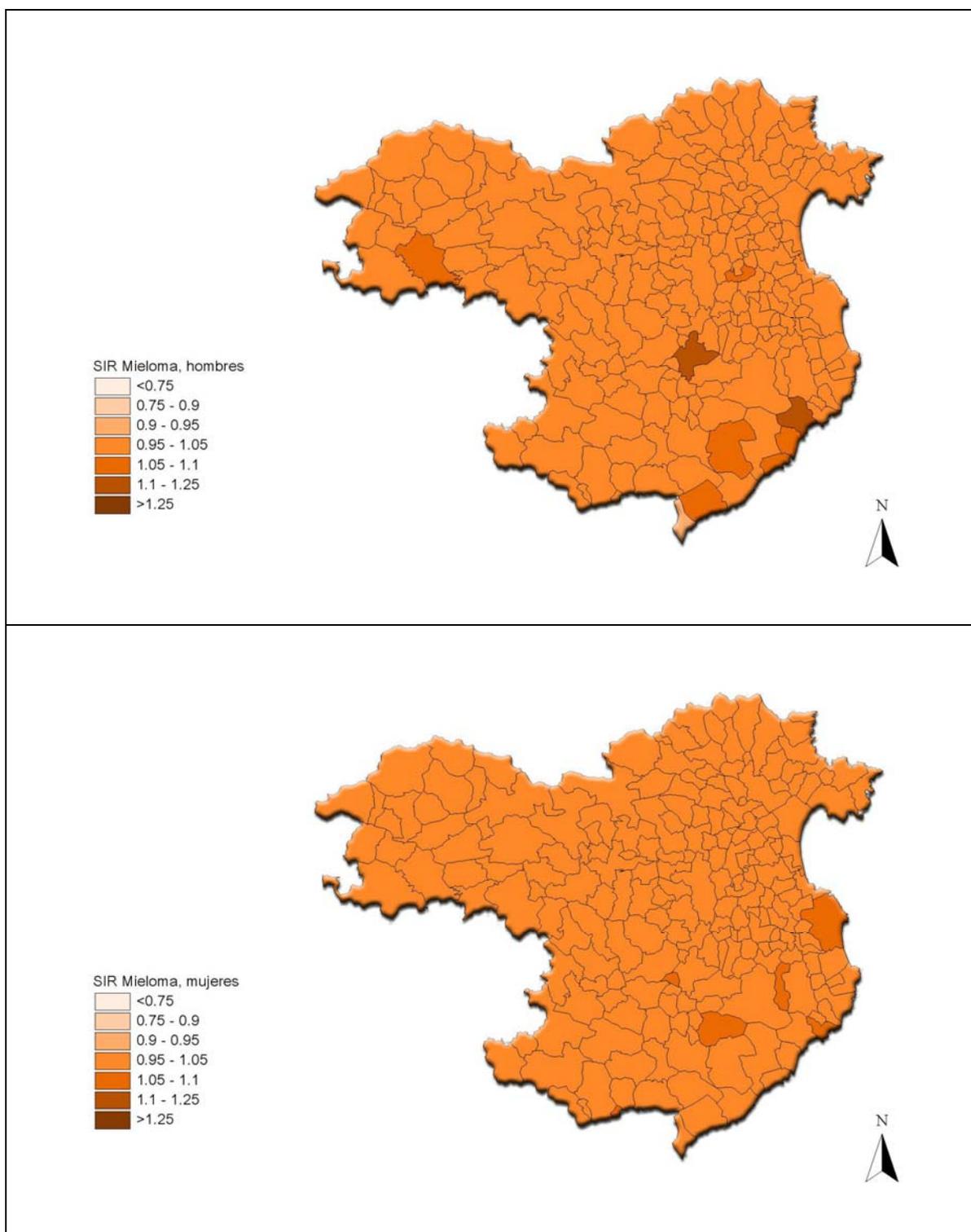


Figura 33. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada de las neoplasias de células B en hombres y mujeres, suavizada según el modelo de Lawson y Clark. Hombres y Mujeres. RSGi 1994-2001.

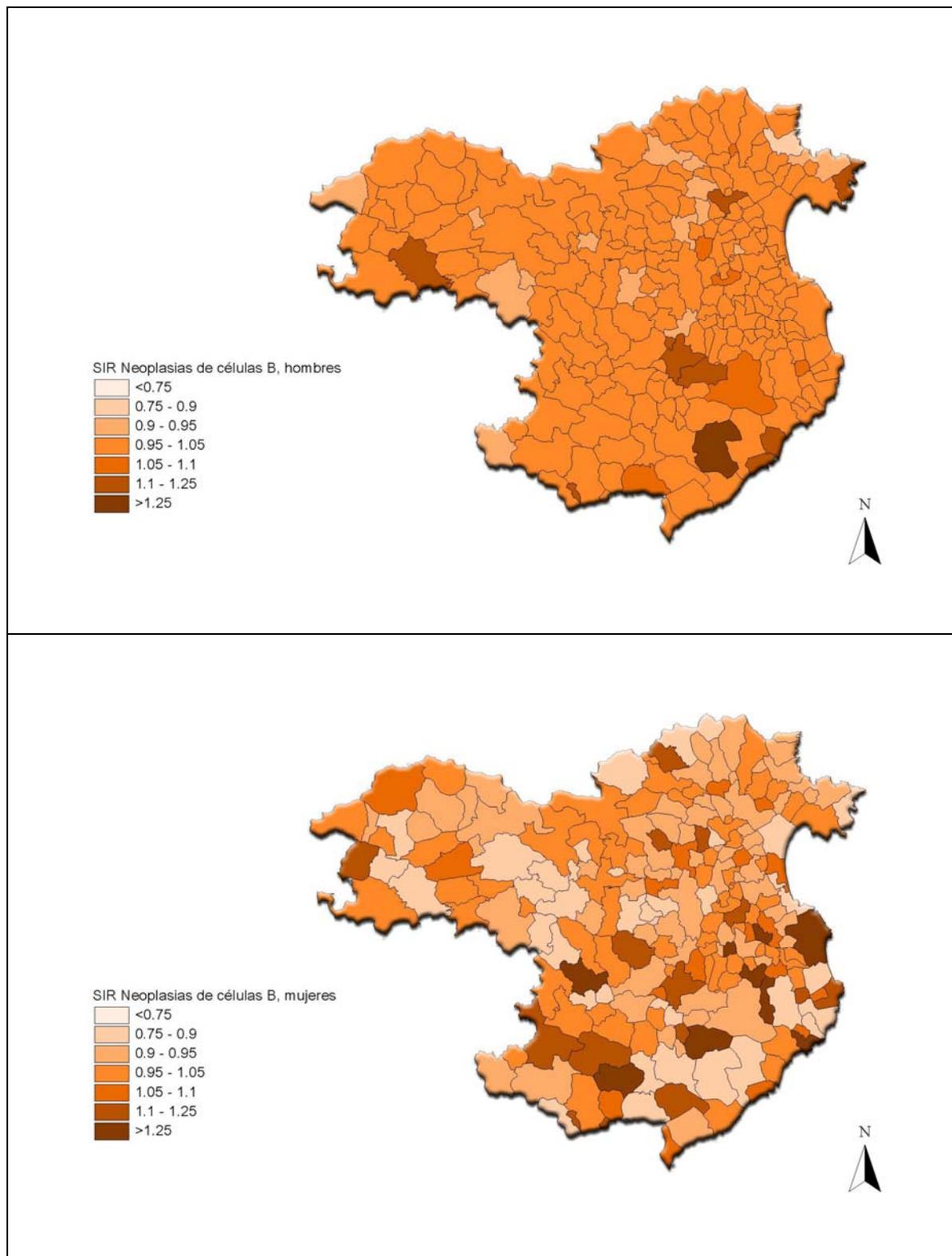


Figura 34. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada de las leucemias leucemia-linfoma linfoblástico de células B precursoras, suavizada según el Lawson y Clark. Hombres y mujeres. RSGi 1994-2001.

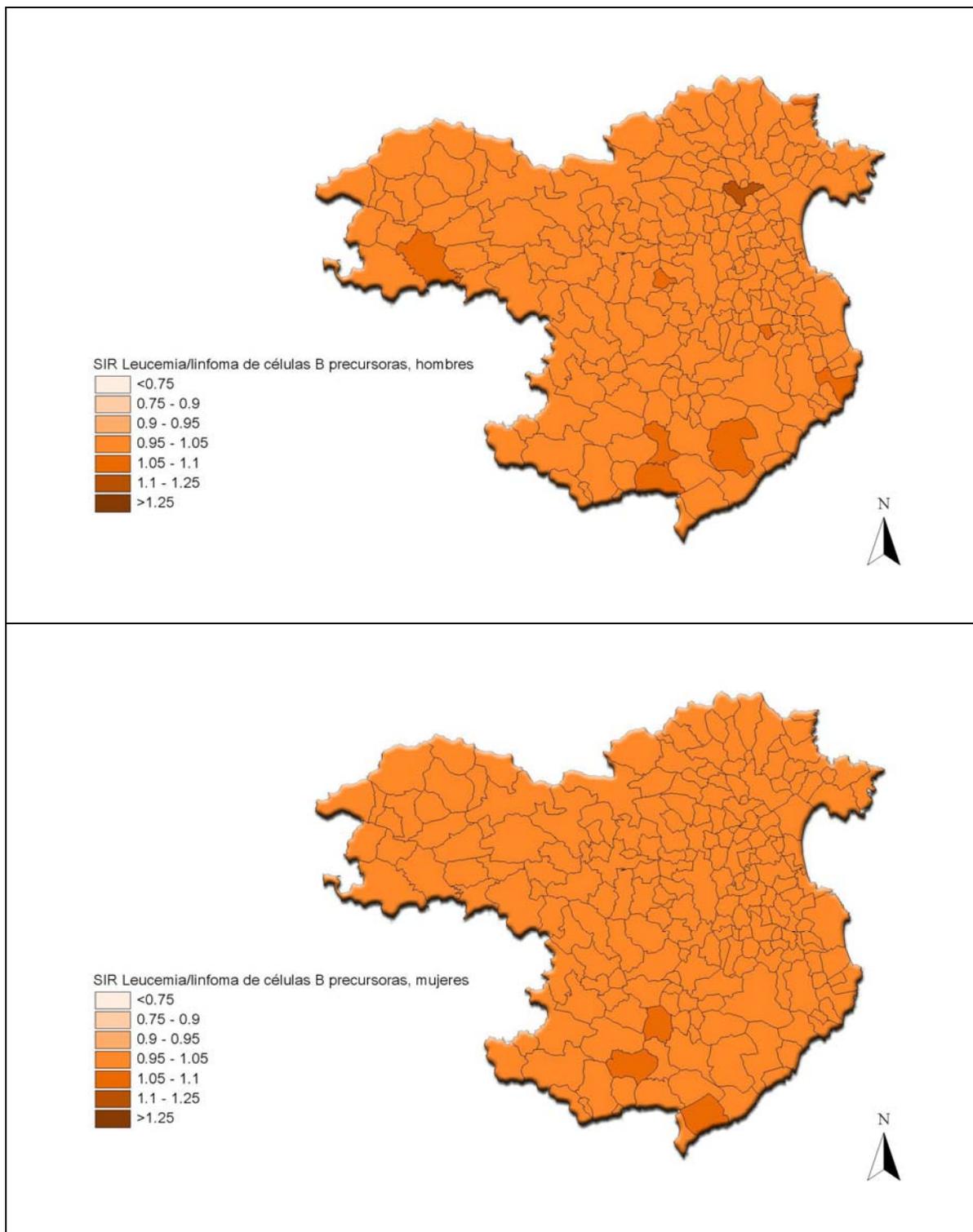


Figura 35. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada de las leucemias linfáticas crónicas-linfoma linfocítico de células pequeñas, suavizada según el modelo de Lawson y Clark. Hombres y mujeres. RSGi 1994-2001

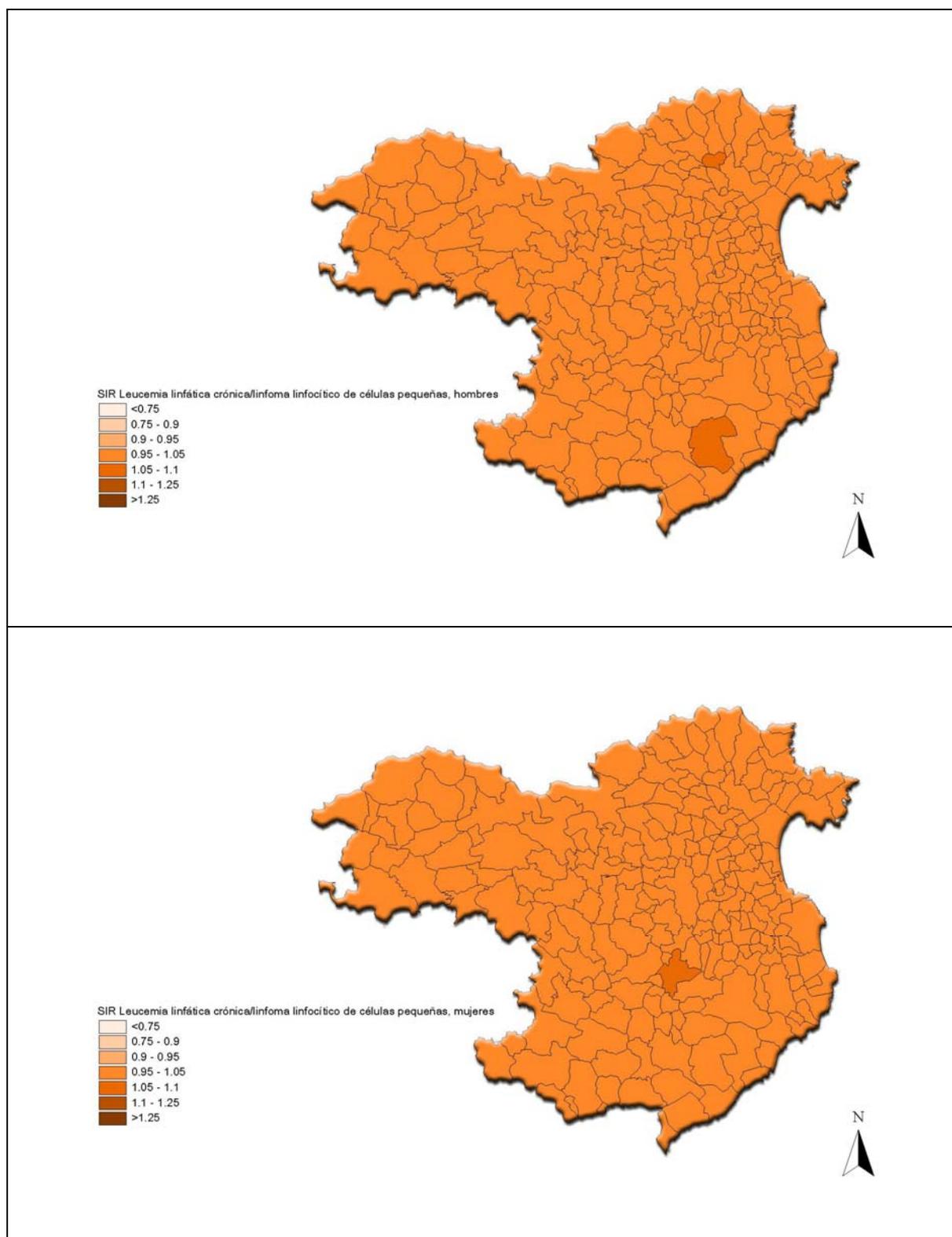


Figura 36. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada linfomas B difuso de células grandes, suavizada según el modelo de Lawson y Clark. Hombres y mujeres. RSGi 1994-2001.

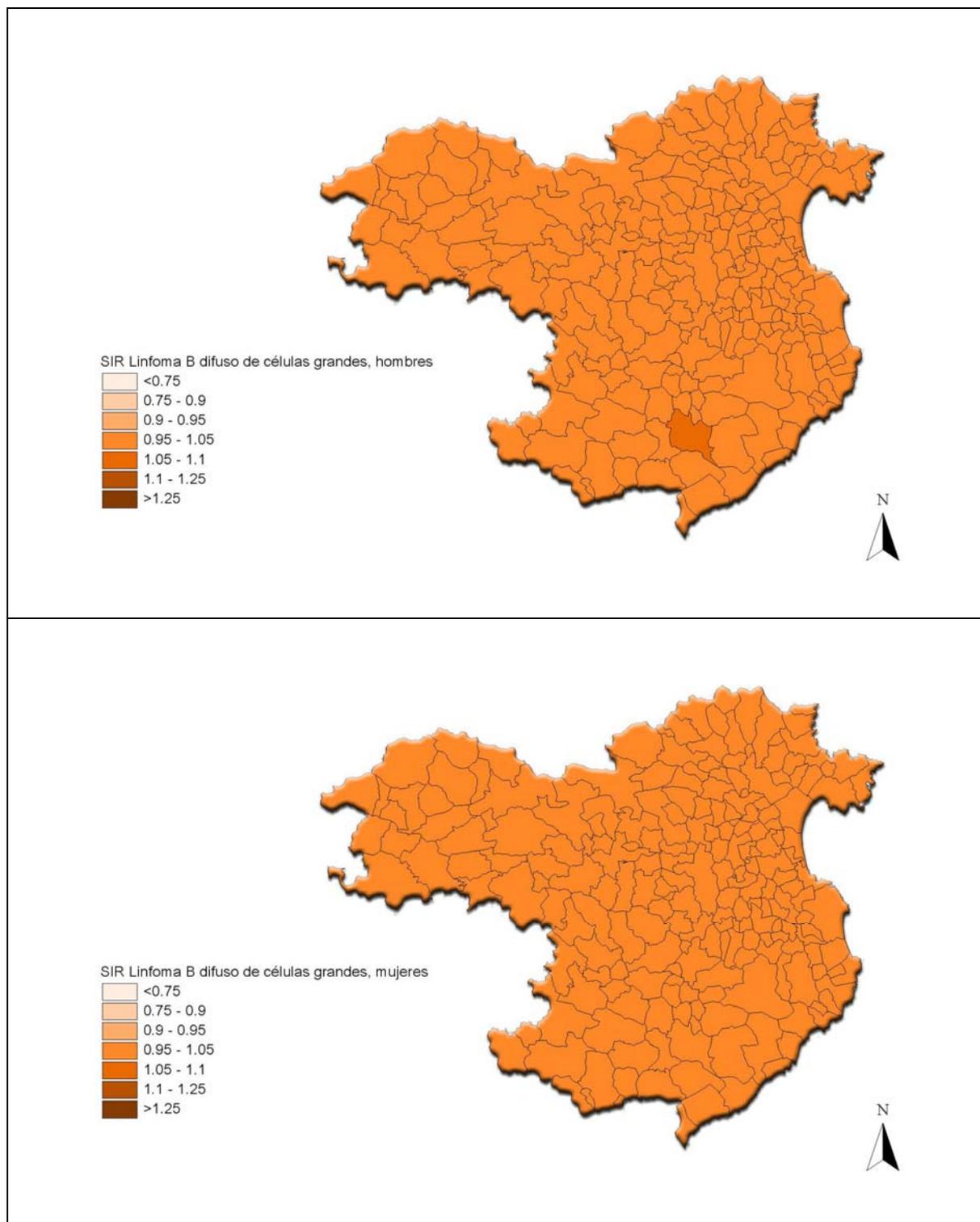
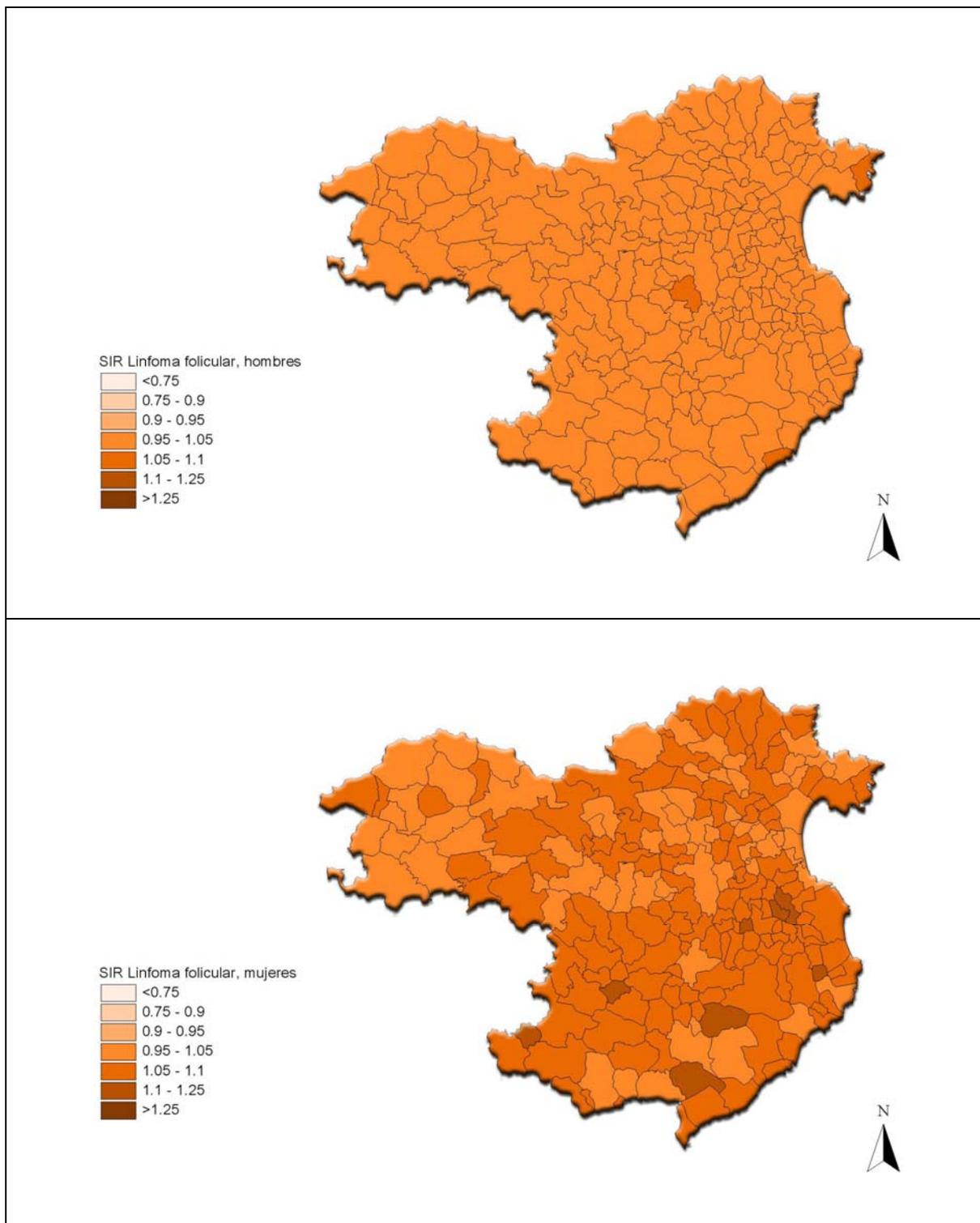


Figura 37. Distribución geográfica de la razón de incidencia estandarizada en los linfomas foliculares, suavizada según el modelo de Lawson y Clark. Hombres y mujeres. RSGi 1994-2001.



2. CURVAS DE SUPERVIVENCIA OBSERVADA Y RELATIVA

Figura 38. Linfoma-Leucemia linfoblástico de células B precursoras. SR, IC95% de la SR y SO.

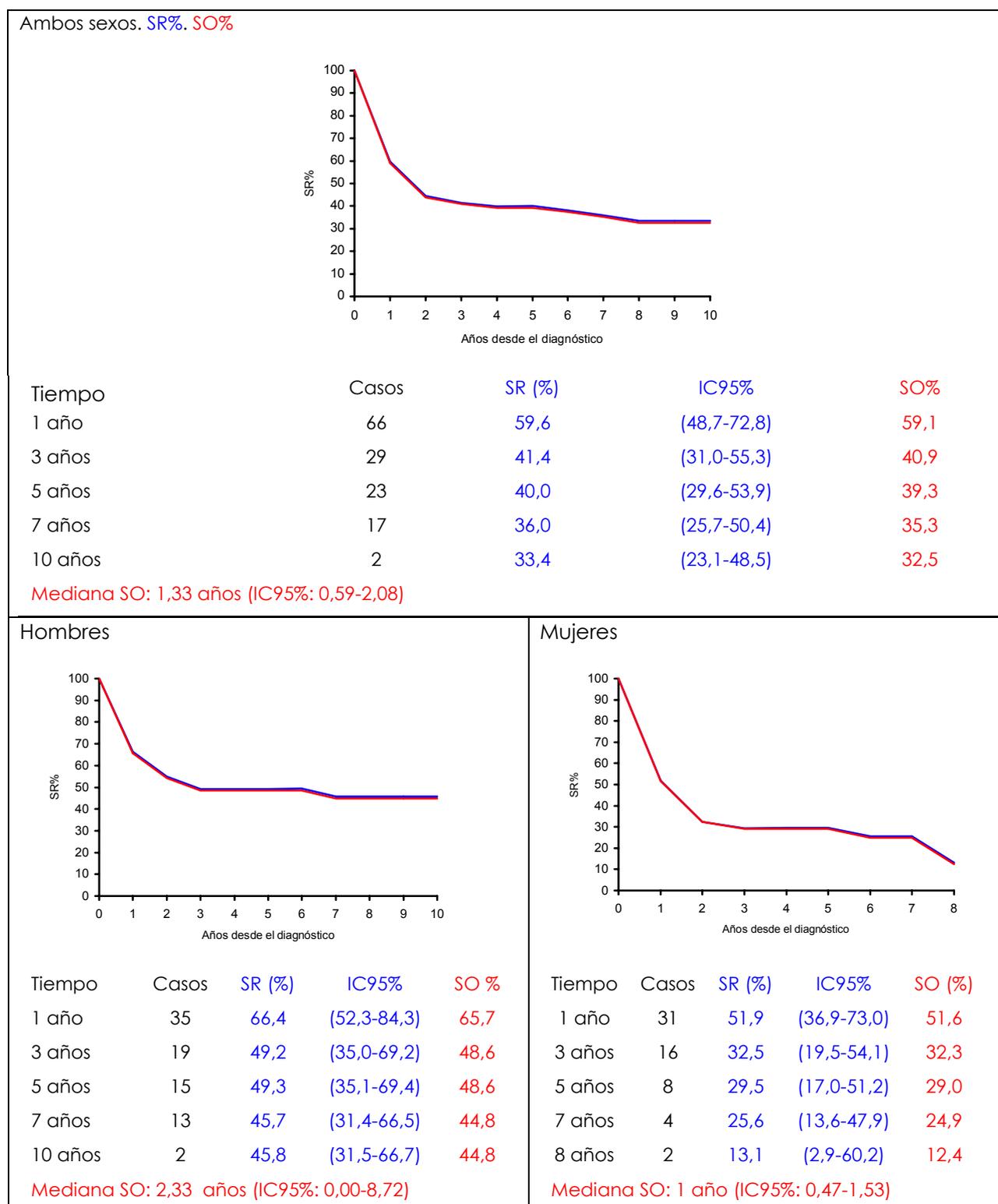


Figura 39 Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas. SR, IC95% de la SR y SO. Ambos sexos. RSGi 1994-2001.

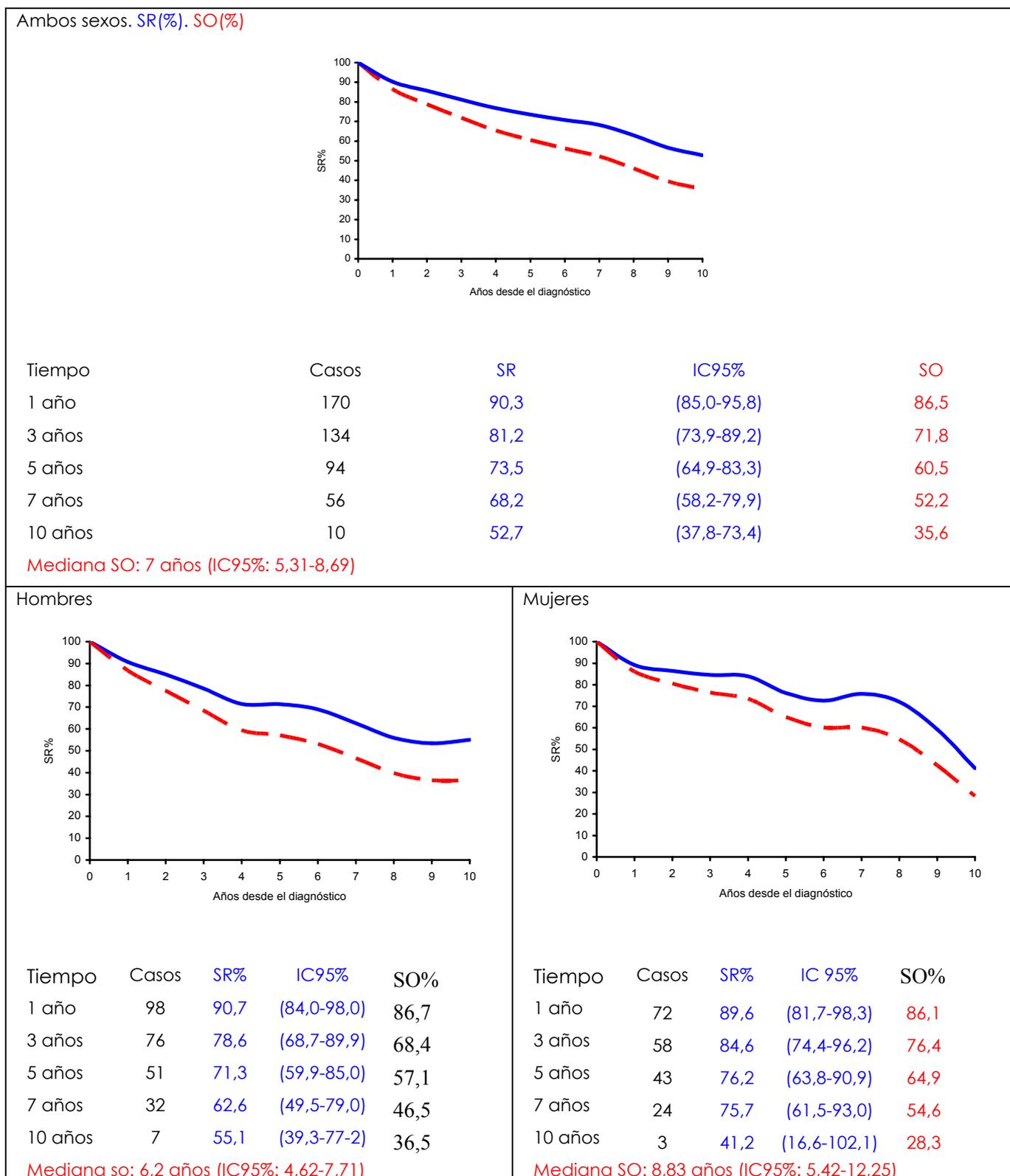


Figura 40. Macroglobulinemia de Waldenström/Linfoma linfoplasmocitoide: SR, IC95% de la SR y SO (%). Ambos sexos. RSGi 1994-2001.

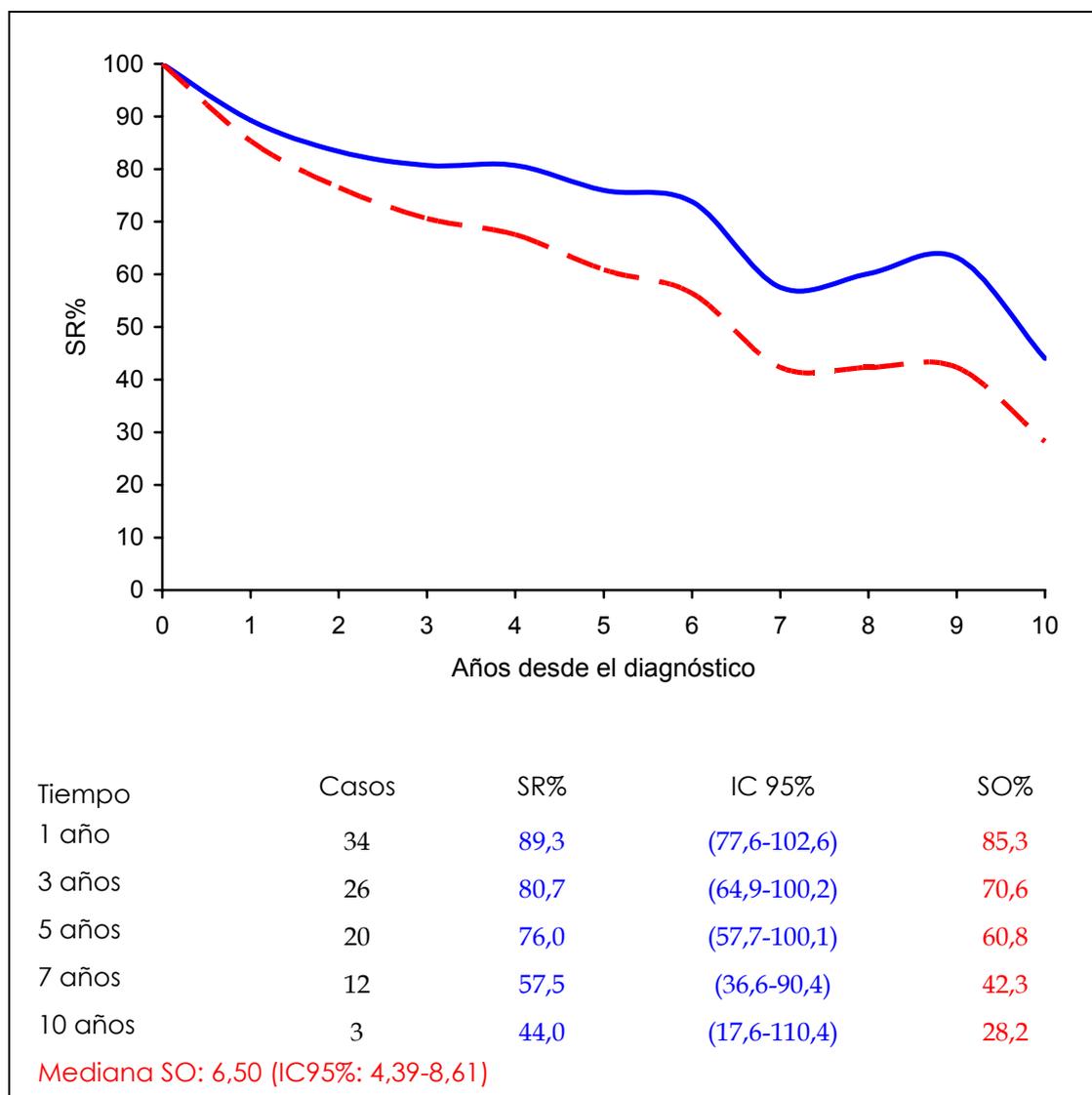
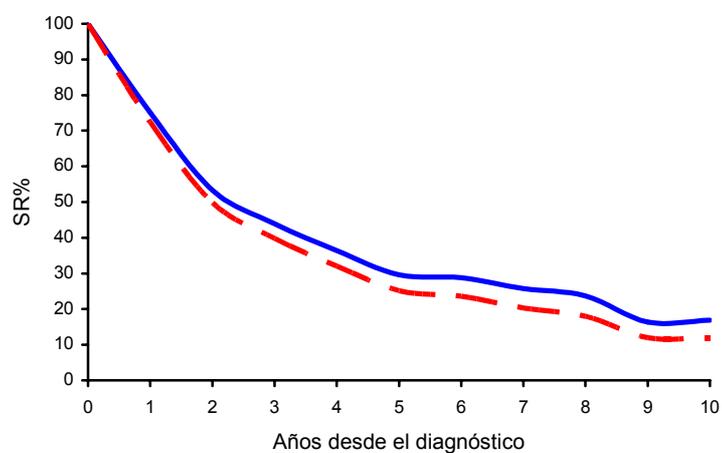


Figura 41. Mielomas. SR, IC95% de la SR y SO. RSGi 1994-2001.

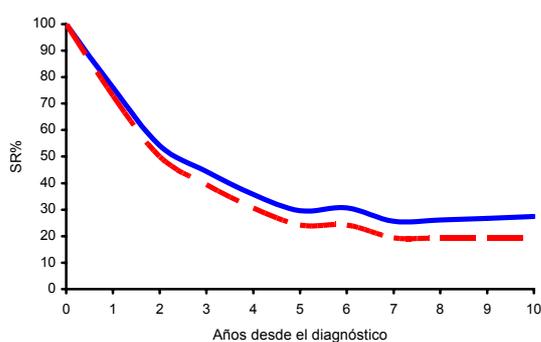
Ambos sexos. SR(%). SO(%)



Tiempo	Casos	SR%	IC 95%	SO%
1 año	221	75,1	(69,2-81,5)	72,4
3 años	110	43,9	(37,3-51,6)	39,8
5 años	56	29,6	(23,3-37,5)	25,1
7 años	21	25,8	(19,0-35,1)	20,3
10 años	1	16,9	(8,5-33,5)	12,0

Mediana SO: 1,92 años (IC95%: 1,53-2,31)

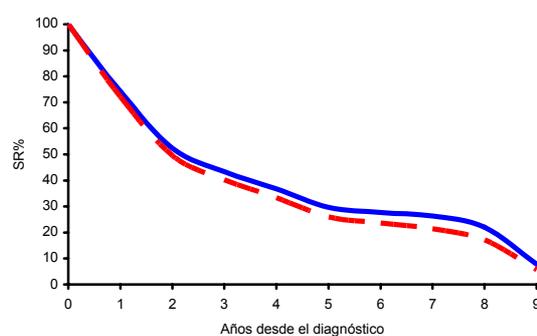
Hombres



Tiempo	Casos	SR%	IC95%	SO%
1 año	114	76,0	(67,9-85,0)	72,8
3 años	57	44,4	(35,4-55,8)	39,5
5 años	24	29,6	(20,9-41,9)	24,2
7 años	10	25,6	(16,1-40,9)	19,4
10 años	1	27,4	(17,2-43,8)	19,4

Mediana SO: 1,92 años (IC95%: 1,51-2,33)

Mujeres



Tiempo	Casos	SR%	IC 95%	SO%
1 año	107	74,1	(65,9-83,4)	72,0
3 años	53	43,4	(34,4-54,6)	40,2
5 años	32	29,6	(21,4-41,0)	26,0
7 años	11	26,4	(17,7-39,4)	21,4
10 años	3	7,8	(1,4-43,1)	5,7

Mediana SO: 1,83 años (IC95%: 1,06-2,60)

Figura 42. Linfoma Malt. SR, IC95% de la SR y SO Ambos sexos. RSGi 1994-2001.

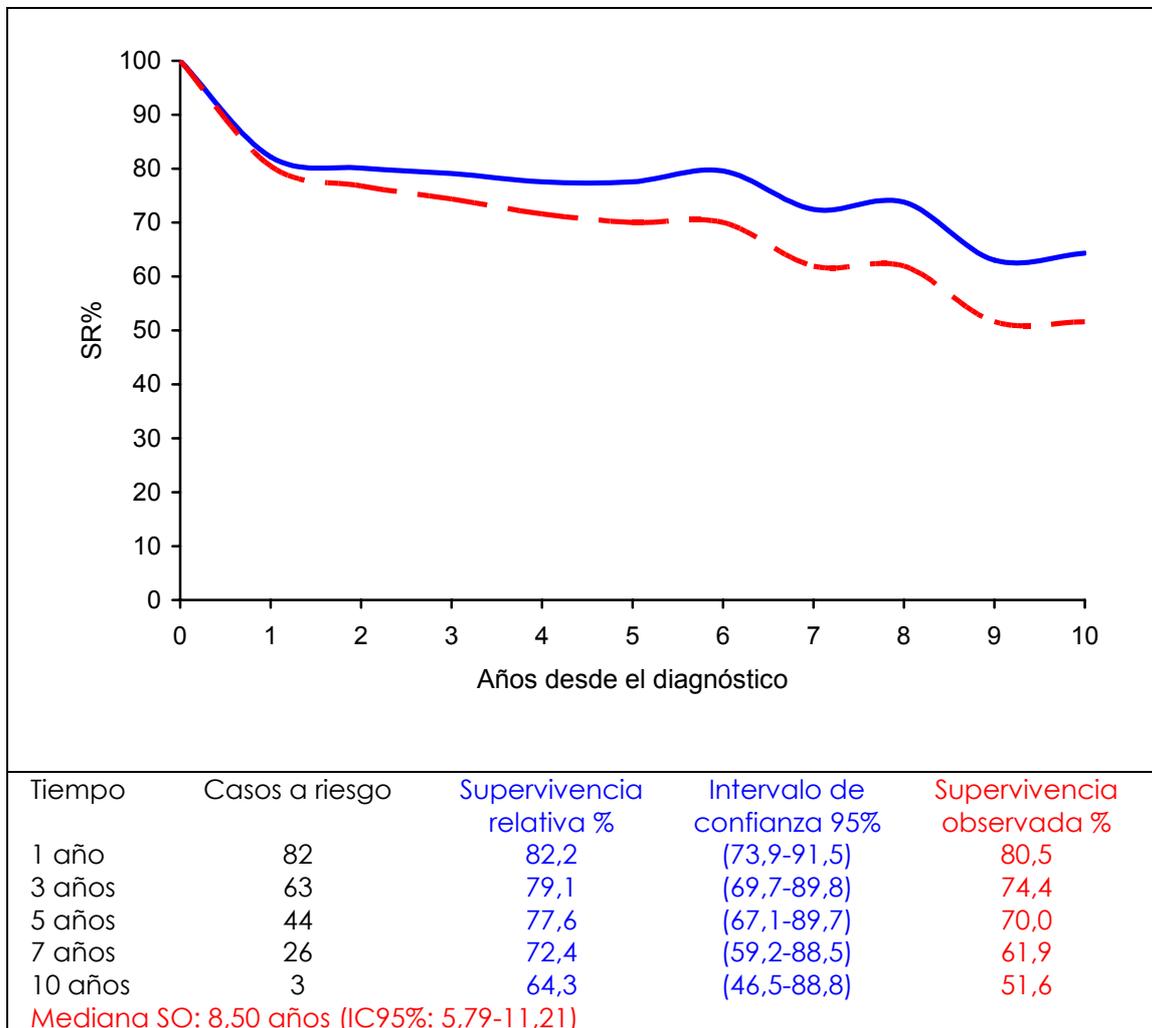


Figura 43. Linfoma folicular. SR, IC 95% de la SR y SO. RSGi 1994-2001.

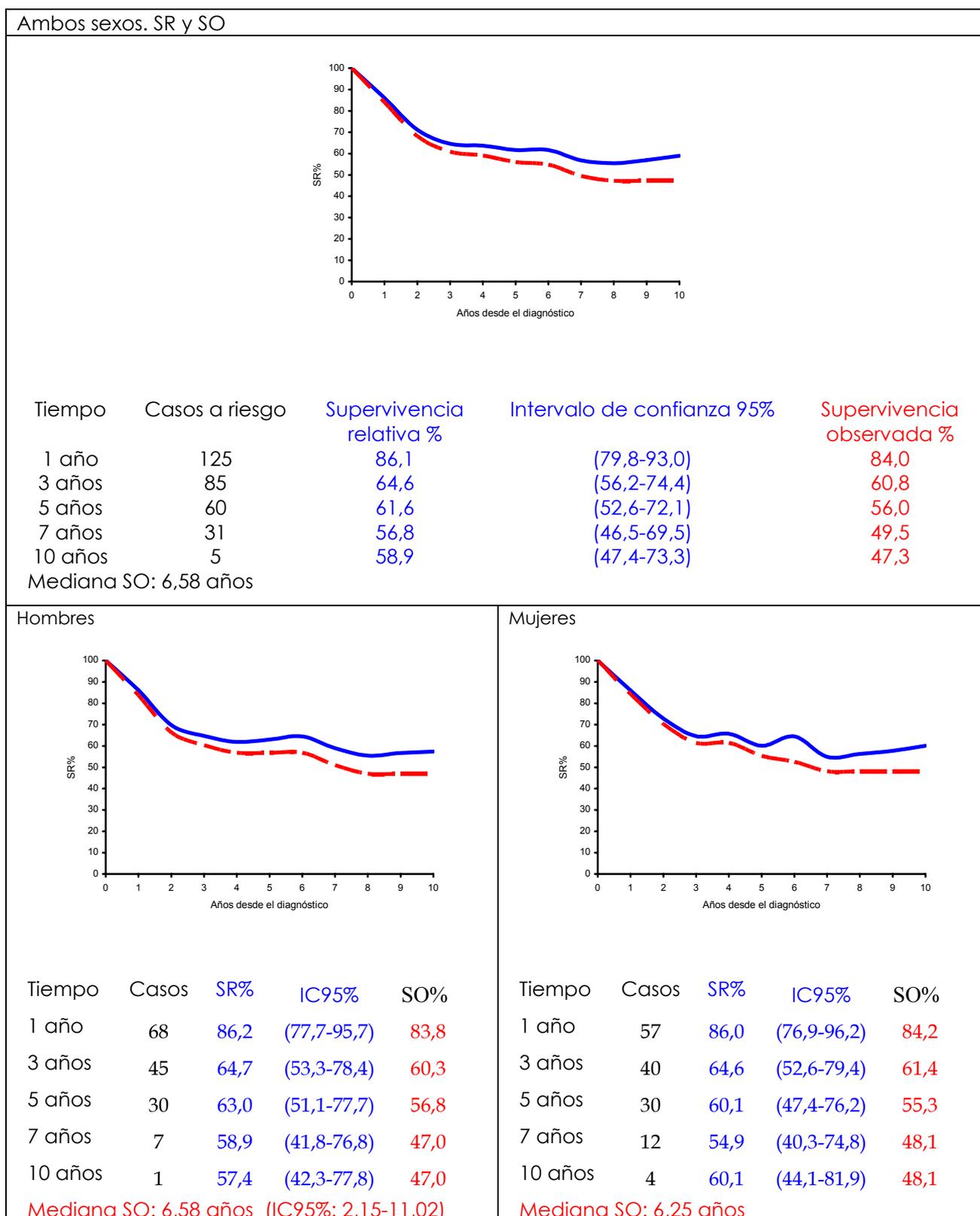


Figura 44. Linfoma de las células del manto. SR, IC 95% y SO. Ambos sexos. Girona. 1994-2001.

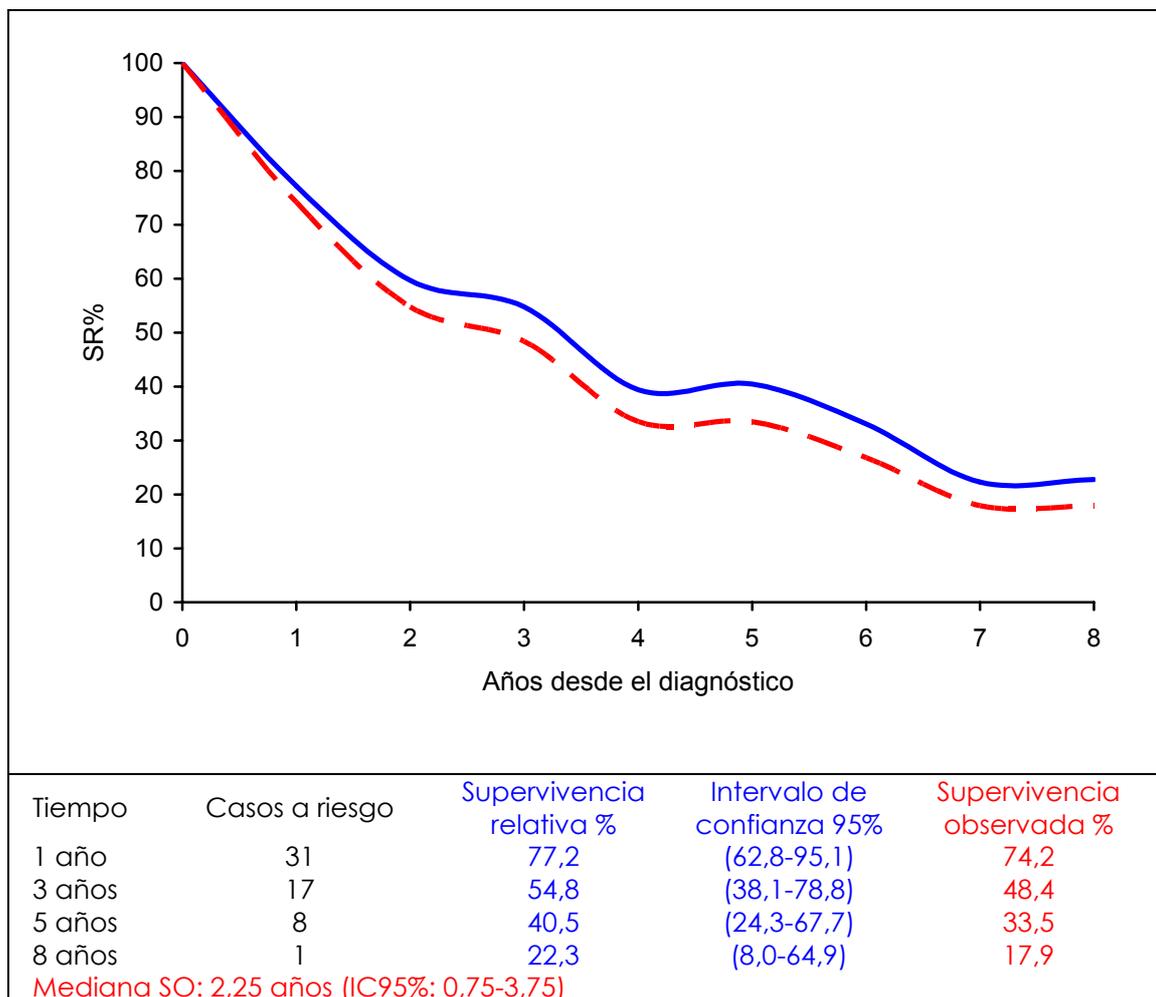
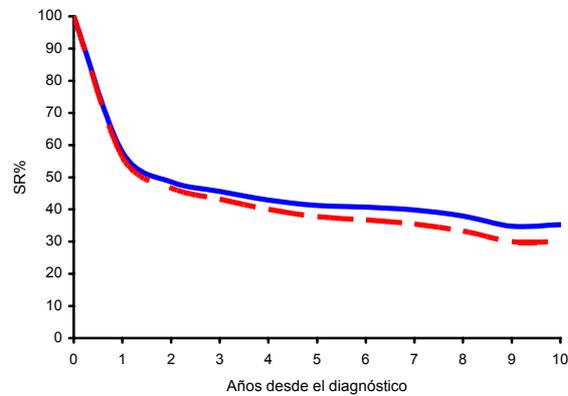


Figura 45 . Linfoma B difuso de células grandes. SR IC95% de la SR y SO. RSGi 1994-2001.

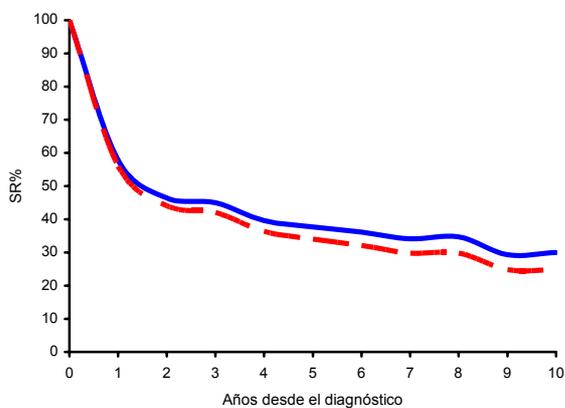
Ambos sexos. SR (%), SO (%).



Tiempo	Casos	SR%	IC 95%	SO%
1 año	176	57,8	(50,7-65,8)	56,2
3 años	82	45,6	(38,5-54,1)	43,2
5 años	56	41,2	(34,0-50,0)	37,8
7 años	29	39,8	(32,2-49,2)	35,5
10 años	5	35,3	(25,2-48,0)	30,0

Mediana SO: 1,33 años (IC95%: 0,51-2,16)

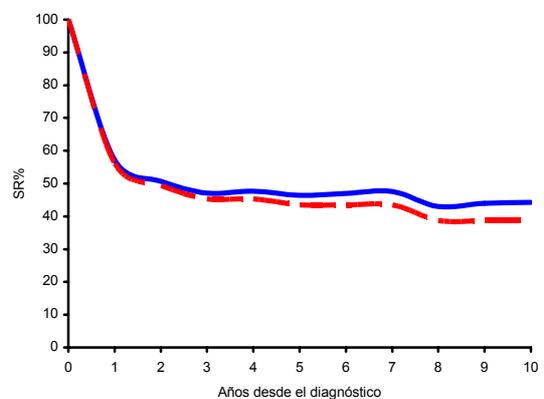
Hombres SR (%), SO (%).



Tiempo	Casos	SR%	IC95%	SO%
1 año	100	57,8	(48,6-68,8)	56,0
3 años	44	45,0	(35,7-56,7)	42,0
5 años	31	37,7	(28,5-49,9)	34,0
7 años	14	34,1	(24,9-48,5)	29,8
10 años	3	30,0	(18,4-48,9)	24,8

Mediana SO: 1,25 años (IC95%: 0,66-1,84)

Mujeres SR (%), SO (%).



Tiempo	Casos	SR%	IC 95%	SO%
1 año	75	57,1	(46,8-69,8)	56,0
3 años	37	47,1	(36,7-60,4)	45,3
5 años	25	46,4	(35,7-60,2)	43,5
7 años	15	47,6	(36,7-61,8)	43,5
10 años	2	44,3	(31,2-62,7)	38,7

Mediana SO: 1,75 años (IC95%: 0,00-3,53)

Figura 46. LH. SR, IC95% de la SR, SO. Ambos sexos, hombres y mujeres. RSGi 1994-2001.

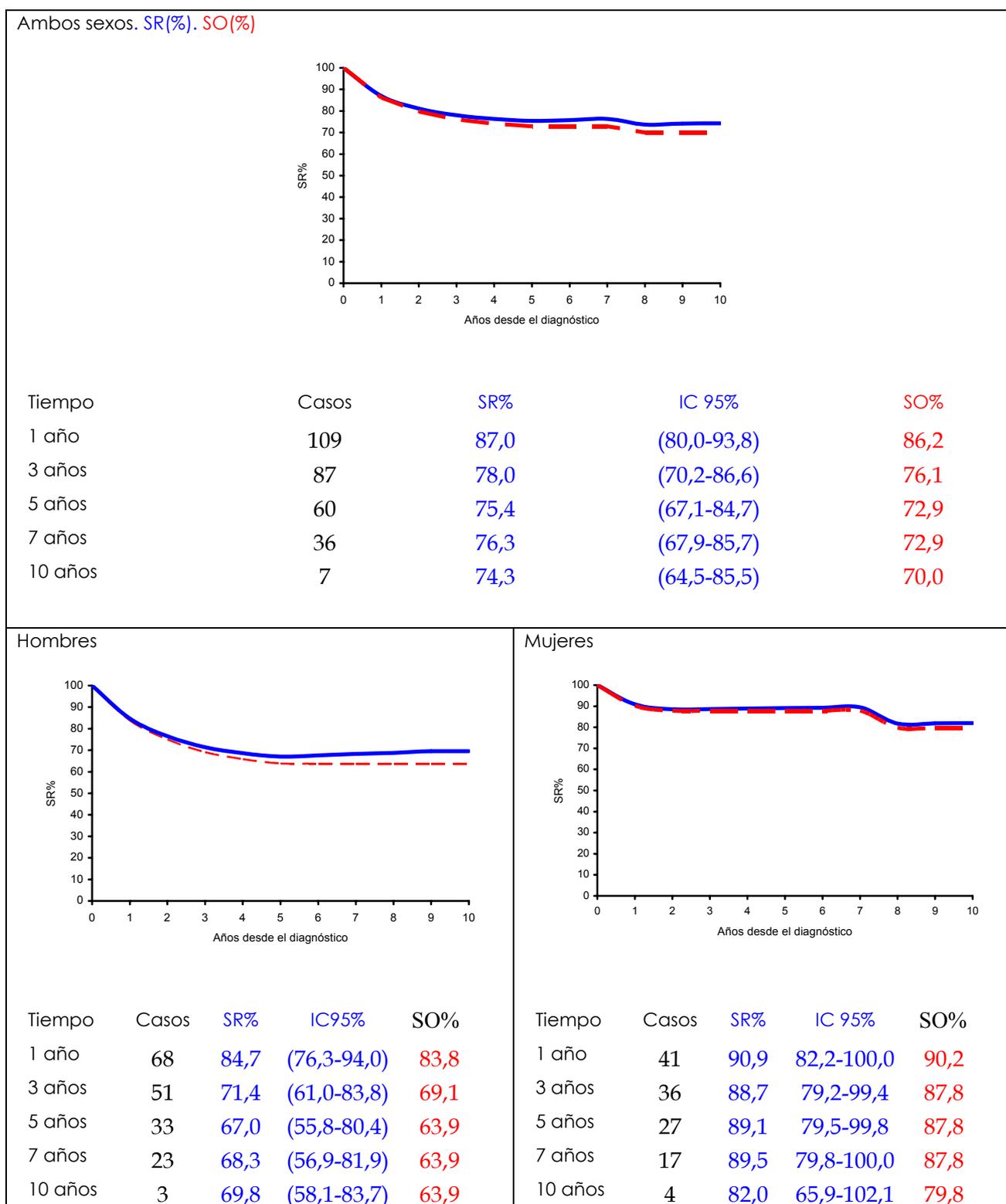


Figura 47. Linfoma de células T. SR, IC 95% de la SR y SO. Ambos sexos. RSGi 1994-2001.

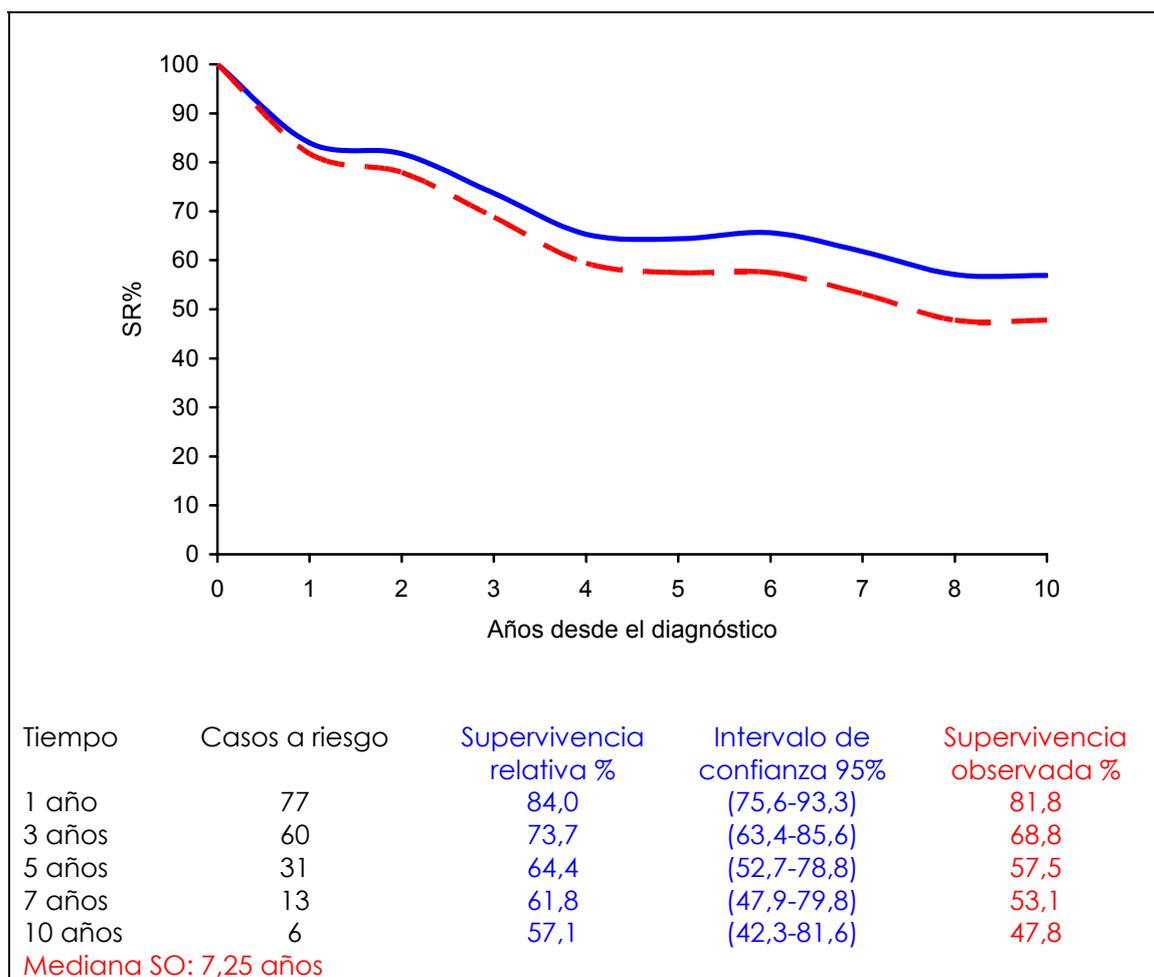


Figura 48. Neoplasias de células B. SR, IC 95% de la SR y SO. Ambos sexos. RSGi 1994-2001.

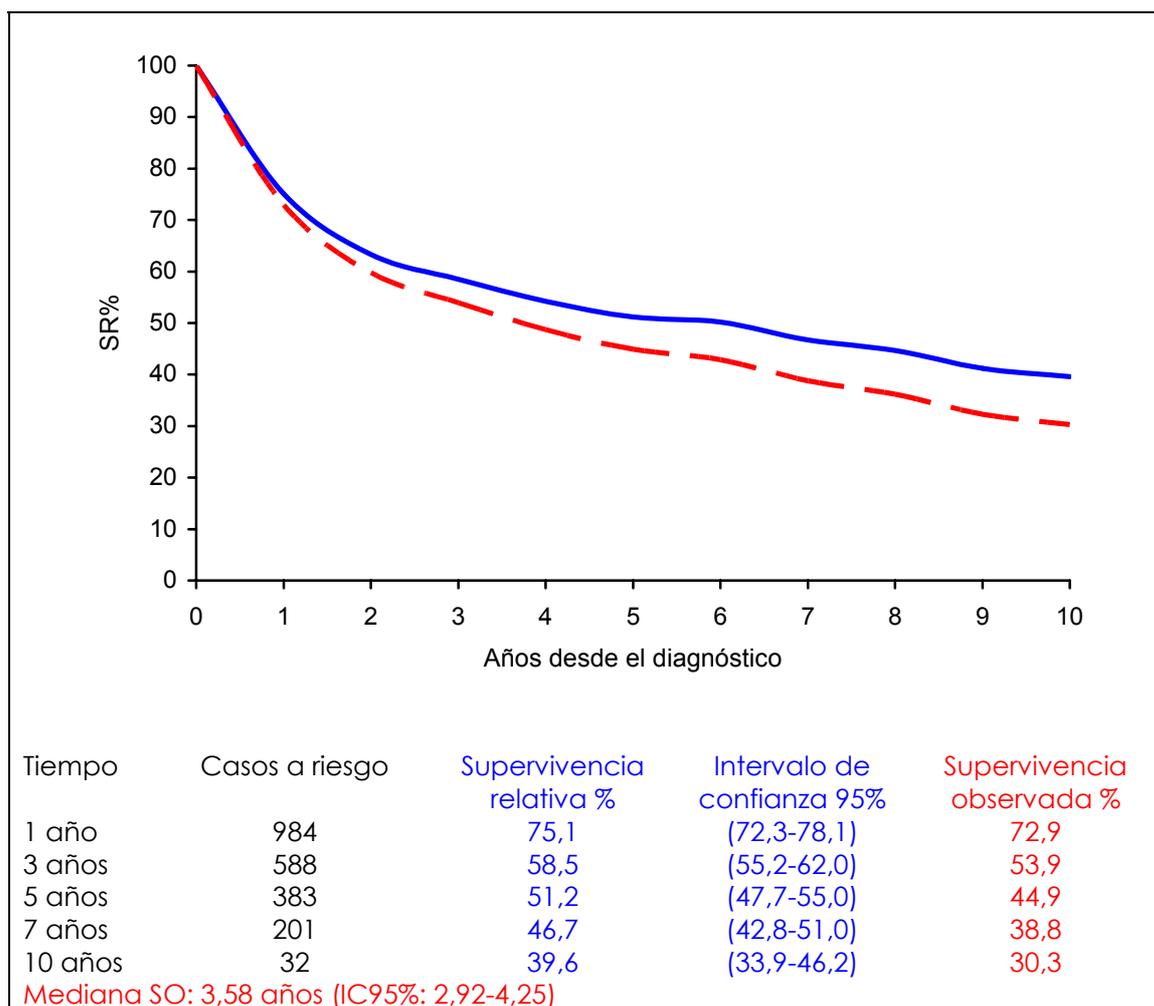
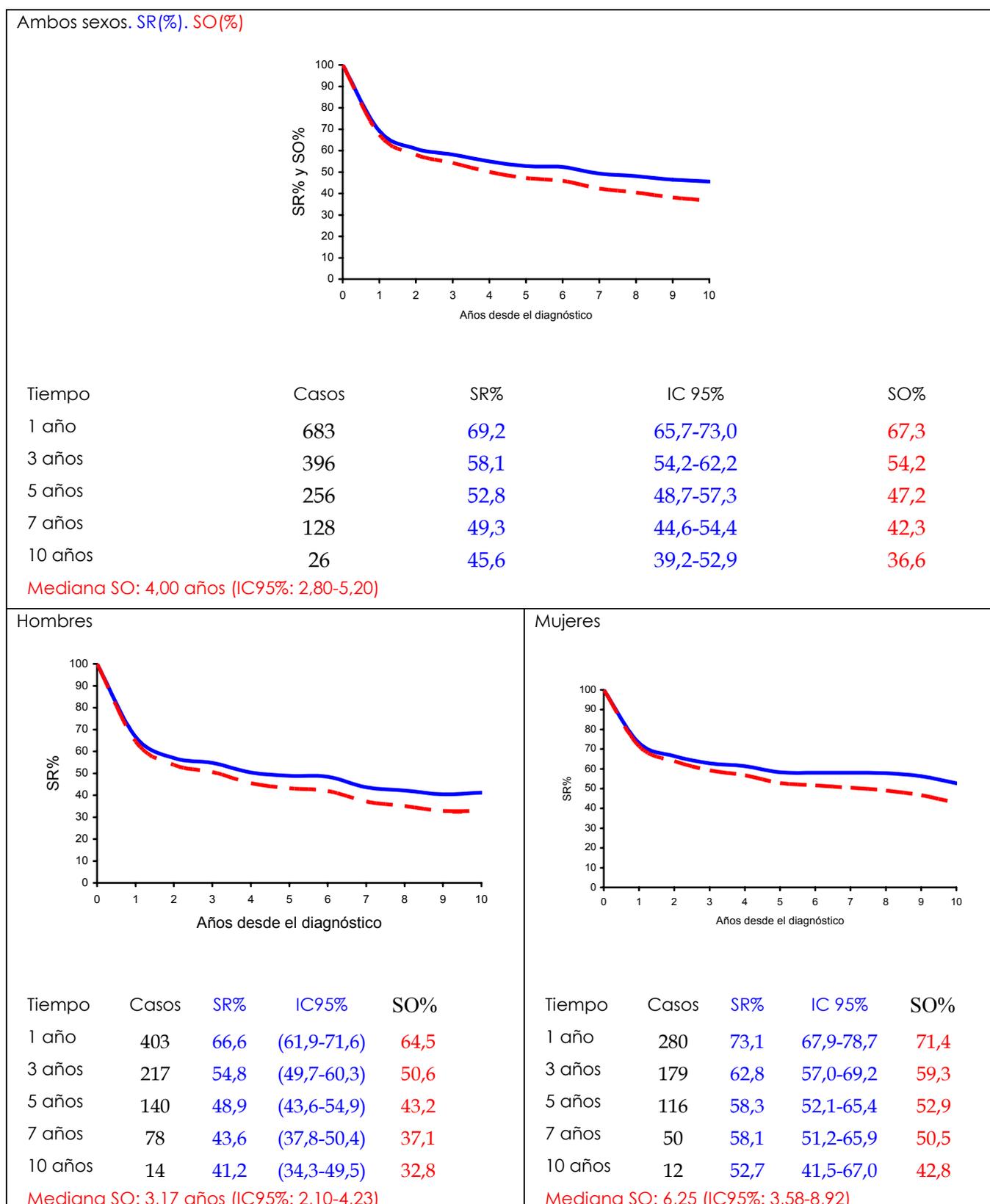


Figura 49. LNH. SR, IC95% de la SR y SO. Ambos sexos; hombres y mujeres. RSGi 1994-2001.



3. ABSTRACTS Y ARTÍCULOS PUBLICADOS

El presente trabajo ha proporcionado datos que han contribuido a la presentación de los siguientes abstracts y artículos:

Analisis descriptivo de la incidencia y supervivencia de las neoplasias linfoides

Abstracts

1. Marcos-Gragera R, Izquierdo A, Fernández C, Gardella S, Vilardell L, Buxó M, Viladiu P. Incidencia y supervivencia relativa de los linfomas no Hodgkin en Girona 1994-99. IX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Oncología Médica. Tenerife, Junio 2003.
2. Marcos-Gragera R, Izquierdo A, Fernández C, Gardella S, Vilardell L, Buxó M, Viladiu P. Incidencia y supervivencia relativa de los linfomas no Hodgkin en Girona 1994-99. XXI Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Toledo 1-4 de Octubre de 2003. Publicado en Gac Sanit 2003; 17 (supl 2);
3. Marcos-Gragera R, Vilardell L, Masuet C, Izquierdo A, Martin F, Gardella S, Fernandez C, Bernadó LL. Incidencia de los subtipos de Linfomas de acuerdo con la ICD-O3. XXIX Reunión Du Groupe Pour l'Epidemiologie et Enregistrement du cancer dans le pays de langue latine (GRELL). Montpellier, França Mayo de 2004.
4. Marcos-Gragera R, Vilardell L, de Sanjosé S, Massuet C, Izquierdo A, Martin F, Bernadó LI, Gardella S. Supervivencia relativa de las neoplasias linfoides según la morfología: Estudio de base poblacional. XXII Reunión Científica Anual de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, Octubre de 2004. Publicado en Gac Sanit 2004 (supl 3);18:18
5. Saurina C ,Lertxundi-Manterola A, Sàez M, Marcos-Gragera R, Buxó M, Izquierdo A, Vilardell L. Heterogeneidad espacial y privación material en la incidencia del cáncer en la Región Sanitaria de Girona, 1994-2000. XXII Reunión Científica Anual de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, Octubre de 2004. Publicado en Gac Sanit 2004 (supl 3);18:71
6. Rafael Marcos-Gragera, Loreto Vilardell, Silvia de Sanjose, Angel Izquierdo, Ramon Cleries, Josepa Ribes, Lluís Bernado, Santiago Gardella. Relative survival of different morphology lymphoid neoplasms-subtypes: a population-based study. XXX Reunión do Grupo para a Epidemiologia e o Registo do Cancro nos Países de Língua Latina (GRELL). Lisboa, Mayo 2005.
7. Rafael Marcos-Gragera, Marc Saez, Aitana Lertxundi, Loreto Vilardell, Ángel Izquierdo Font. Distribución geográfica de la incidencia de las neoplasias linfoides según los subtipos morfológicos (clasificación de la OMS) en la Región Sanitaria Girona (1994-2001). Gac Sanit 2005 (supl 1);19:70

Artículos

8. Rafael Marcos-Gragera, Loreto Vilardell Gil, Ángel Izquierdo Font, Cristina Masuet, Santiago Gardella, Lluís Bernado, Silvia de Sanjosé, Víctor Moreno Incidencia poblacional de las neoplasias linfoides según el subtipo histológico (Clasificación de la OMS) en Girona, 1994-2001. Med Clin (Barc) 2006;126(1):5-12

9. Stiller C, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, Pannelli F, Almar E, Cañada A, et al. Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europa, 1988-1997: Report from the ACCIS project. *Eur J Cancer* 2006. [aceptado para su publicación].
10. Allemani C, Sant M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW, EUROCCARE Working Group. Hodgkin's disease survival in Europe and the USA. Prognostic significance of morphological groups. *Cancer* 2006 [aceptado para su publicación].

Estudio SIDA y neoplasias linfoides

Abstracts

11. Galceràn J, Borràs J, Marcos-Gragera R, Romaguera A, Soler M, Ameijide A, de Sanjosé S, Casabona J. Cancer Incidence in People with AIDS in Tarragona and Girona, Spain. International Association of Cancer Registries 26th Annual Meeting. Beijing, China, Septiembre de 2004.
12. Galceràn J, Marcos-Gragera R, Soler M, Romaguera A, Ameijide A, de Sanjosé S, Casabona J. Incidencia de cáncer en personas con SIDA en Tarragona y Girona. XXII Reunión Científica Anual de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, Octubre de 2004. Publicado en *Gac Sanit* 2004 (supl 3);18:22
13. Galceran J, Marcos-Gragera R, Borràs J, de Sanjosé S, Izquierdo A, Romaguera A, Soler M, Ameijide A, Casabona J. Epidemiology of lymphomas in people with AIDS during 1981-2001 in Catalonia, Spain. 27th Annual Meeting of the International Association of Cancer Registries. Entebbe, Uganda, 13-15 Septiembre de 2005.

Artículos

14. Galceran J, Marcos-Gragera R, Soler M, Romaguera A, Ameijide A, Izquierdo A, Borràs J, de Sanjosé S, Casabona J. Cancer Incidence in People with AIDS in Tarragona and Girona. *European Journal of Cancer*, 2006. [Enviado para su publicación].