

ESTUDI EPIDEMIOLÒGIC POBLACIONAL DE LA INCIDÈNCIA, TENDÈNCIA I SUPERVIVÈNCIA DE LES NEOPLÀSIES LIMFOIDES A LA PROVÍNCIA DE GIRONA DURANT UN PERÍODE DE 20 ANYS (1996-2015)

M^a del Carmen Auñón Sanz

Per citar o enllaçar aquest document:

Para citar o enlazar este documento:

Use this url to cite or link to this publication:

<http://hdl.handle.net/10803/671115>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



TESI DOCTORAL

ESTUDI EPIDEMIOLÒGIC POBLACIONAL DE LA INCIDÈNCIA,
TENDÈNCIA I SUPERVIVÈNCIA DE LES NEOPLÀSIES LIMFOIDES A LA
PROVÍNCIA DE GIRONA DURANT UN PERÍODE DE 20 ANYS
(1996-2015)

M^a del Carmen Auñón Sanz

Any de dipòsit de la Tesi: 2020



TESI DOCTORAL

ESTUDI EPIDEMIOLÒGIC POBLACIONAL DE LA INCIDÈNCIA,
TENDÈNCIA I SUPERVIVÈNCIA DE LES NEOPLÀSIES LIMFOIDES A LA
PROVÍNCIA DE GIRONA DURANT UN PERÍODE DE 20 ANYS
(1996-2015)

M^a del Carmen Auñón Sanz

2020

Programa de Doctorat en Biologia Molecular, Biomedicina i Salut

Dirigida per:

Rafel Fuentes i Raspall

Rafael Marcos Gragera

Maria Aranzazu Eraso Urien

Tutora: Elisabeth Pinart Nadal

Memòria presentada per optar al títol de Doctora per la Universitat de Girona



El Dr. Rafael Fuentes Raspall, de la Universitat de Girona i metge especialista d'Oncologia Radioteràpica a l'Institut Català d'Oncologia (ICO), el Dr. Rafael Marcos Gragera, de la Universitat de Girona i epidemiòleg de la Unitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona (UERC) de l'Institut Català d'Oncologia (ICO) i la Dra. María Aranzazu Eraso Urien, de la Universitat de Girona i metge especialista d'Oncologia Radioteràpica a l'Institut Català d'Oncologia (ICO),

Declarem:

Que el treball titulat "Estudi epidemiològic poblacional de la incidència, tendència i supervivència de les neoplàsies limfoides a la província de Girona durant un període de 20 anys (1996-2015)", que presenta M^a del Carmen Auñón Sanz per l'obtenció del títol de doctora per la Universitat de Girona (UdG), ha estat realitzat sota la nostra direcció. L'esmentada tesi aporta nous coneixements sobre la incidència, tendència de la incidència i supervivència poblacional de les neoplàsies limfoides en una àrea ben definida com és la província de Girona. L'epidemiologia d'aquestes patologies és poc coneguda degut principalment als avenços en la seva caracterització i els canvis que ha suposat en la seva classificació.

I, perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signem aquest document,

Signatura

Dr. Rafael Fuentes Raspall

Dr. Rafael Marcos Gragera

Dra. María Aranzazu Eraso Urien

Girona, 14 de setembre del 2020

*A la meva mare
i en memòria del meu pare*

Agraïments

Ha estat llarg, laboriós, complicat en alguns moments, però en conjunt un pas molt satisfactori tant a nivell personal com professional. Una feina que no he fet tota sola, m'han ajudat altres persones, i és per això que vull agrair l'esforç i dedicació, que de manera altruista i desinteressada, han fet perquè pogués arribar fins aquí.

En primer lloc al director d'aquesta tesi, el Dr. Rafel Fuentes i Raspall, tot un mestre de la medicina, que sempre trobant raonaments i donant-me explicacions del perquè s'havia de fer una tesi, finalment em va fer venir aquelles ganes inexplicables d'iniciar-me en aquest procés, llarg, constant, laboriós, però molt enriquidor. No tinc paraules per agrair la seva insistència. Ell va ser el que va despertar en mi la necessitat d'iniciar aquest treball que ha contribuït a que adquirís nous coneixements, tant a nivell d'epidemiologia com d'hematologia i estadística. Ell ha estat el meu conseller, el que m'ha ensenyat el camí, el meu guia. Moltes gràcies.

La realització d'aquest treball m'ha donat l'oportunitat d'estar amb persones de gran capacitat i amb les que m'he pogut nodrir i aprendre. He tingut el plaer i la sort de conèixer al que ha estat el codirector d'aquesta tesi, el Dr. Rafel Marcos-Gragera, que hi ha dedicat moltes hores del seu temps per guiar-me en la realització d'aquest treball. Ell ha aconseguit que tingui predilecció i estima per l'epidemiologia, un camp que fins a l'inici de la tesi, per mi era bastant desconegut. Gràcies a ell he après la gran majoria de conceptes d'estadística i ha aconseguit fer néixer en mi la devoció per l'epidemiologia i treure'n tot el fruit. Han estat nombroses les reunions periòdiques i les hores de treball en equip, fetes al Registre de Càncer de Girona, per poder compartir i valorar alguns punts i l'evolució de la feina feta. Ha estat un luxe i una gran experiència treballar amb la Dra. Marta Solans, la seva aportació i coneixements ha ajudat a fer més entenedors molts aspectes d'aquest treball. Així mateix, agrair la col·laboració a l'Anna Fàbrega, al David Morea, a la Montse Puigdemont i a la Joana Fuentes, persones de gran qualitat, tant personal com intel·lectual, fet que ha representat per mi, un important creixement a nivell personal. A tots ells, el meu sincer agraïment.

A la Dra. María Arantzazu Eraso Urien, recent arribada al Servei d'Oncologia Radioteràpica va insistir i va contribuir al despertar del meu interès a la realització d'aquesta tesi. Com a codirectora, agrair-li la feina feta, el recolzament i les facilitats donades per portar endavant aquest treball. Moltes gràcies.

Als meus companys del Servei d'Hematologia de l'Institut Català d'Oncologia a Girona, que també han col·laborat a la realització d'aquesta tesi. A Josep Maria Roncero, Yolanda González, Antonio Beningno Blanco, Silvia Mostacedo i Miquel Sagües. Ells, m'han ajudat amb la revisió d'històries clíniques en els diferents Hospitals Comarcals de la província de Girona i en ocasions a resoldre algun que altre dubte referent a l'Hematologia, especialitat que considero apassionant. A tots ells, gràcies.

A la Dra. Begoña Martín, de la Unitat d'Investigació Clínica de l'Institut Català d'Oncologia a Girona, per la seva ajuda alhora de referenciar alguns dels articles anomenats a la tesi. Gràcies.

A la Núria Quer, del Servei de Farmàcia de l'Institut Català d'Oncologia, que ha proporcionat la informació sobre les dates i períodes de la introducció a l'Institut Català d'Oncologia i a Girona dels diferents fàrmacs en algunes neoplàsies limfoides. Gràcies.

A la Gemma Mateu i Laura Ferrazza del Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Josep Trueta. Per la seva docència sobre immunohistoquímica i altres tècniques pel que fa al diagnòstic anatomopatològic de les neoplàsies limfoides i la seva evolució al llarg dels anys. Moltes gràcies.

A l'Institut Català d'Oncologia, on he dedicat la major part de la meva carrera professional i on m'he anat fent gran com a persona i com a metge.

Al Registre de Càncer de Girona, on he dut a terme la gran majoria de la tasca investigadora d'aquest treball.

I en darrer lloc, un especial agraïment a la meva família, al meu germà Manel i a la seva dona Lourdes, al meu home, en Carles i a la seva filla Goretti i sobretot a la meva filla Laia, de 12 anys, per la seva paciència i comprensió, doncs han estat moltes hores a casa dedicades a aquest treball, inclosos caps de setmana i períodes de vacances. Gràcies pel seu recolzament i pels ànims rebuts.

A totes aquestes persones, professionals, amics i companys, GRÀCIES. Per ajudar-me en aquest camí fins a aconseguir la fita. A enriquir els meus coneixements en molts camps i àmbits, a trobar la satisfacció i complicitat del treball en equip i ajudar-me a créixer com a persona. A TOTS ELLS I A LA MEVA FAMÍLIA, GRÀCIES.

Índex

ÍNDEX

Agraïments	01
Índex	05
Abstracts i articles publicats	11
Llista d'abreviatures	15
Índex de figures	21
Índex de taules	27
Resum	35
Resumen	39
Summary	43
Introducció	47
1. Preàmbul	49
2. Introducció	49
2.1. Definició de neoplàsies hematològiques i neoplàsies limfoides	51
2.2. Classificació de les neoplàsies limfoides	52
2.3. Factors de risc de les neoplàsies limfoides	60
2.4. Definició, característiques, tractament i epidemiologia de les diferents neoplàsies limfoides segons la classificació de la WHO 2008	63
2.4.1. Limfoma de Hodgkin	63
2.4.2. Limfomes no Hodgkin	66
2.4.3. Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	68
2.4.4. Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures	70
2.4.4.1. Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	72
2.4.4.2. Leucèmia prolímfocítica de cèl·lules B	73
2.4.4.3. Limfoma del Mantell	73
2.4.4.4. Limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström	75
2.4.4.5. Limfoma difús de cèl·lula B gran	75

2.4.4.6. Limfoma/leucèmia de Burkitt	82
2.4.4.7. Limfoma de la zona marginal	84
2.4.4.8. Limfoma fol·licular	85
2.4.4.9. Leucèmia de cèl·lules peludes	88
2.4.4.10. Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques	88
2.4.4.11. Malaltia de cadenes pesades	90
2.4.4.12. Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	91
2.4.4.13. Limfoma amb component difús de cèl·lula gran i Burkitt	91
2.4.5. Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures	92
2.4.5.1. Micosis Fungoide/Síndrome de Sézary	93
2.4.5.2. Limfoma perifèric de cèl·lules T	94
2.4.5.3. Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	97
2.4.5.4. Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	98
2.4.5.5. Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	98
2.4.5.6. Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T	99
2.4.5.7. Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	99
2.4.5.8. Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD30+	100
2.5. Neoplàsies limfoides, NOS	101
2.6. Limfomes primaris del sistema nerviós central	101
Justificació, hipòtesis i objectius	103
Justificació	105
Hipòtesis	106
Objectius	107

Metodologia	109
1. Dades de l'estudi	111
2. Pacients estudiats	111
3. Classificació utilitzada	111
3.1. Classificació morfològica	112
3.2. Classificació topogràfica	112
4. Disseny dels subgrups d'estudi en base a la histologia	117
5. Anàlisi estadística	119
5.1. Incidència	119
5.2. Descripció de les diferents taxes calculades	119
5.3. Tendències temporals d'incidència	122
5.4. Programari utilitzat	122
5.5. Supervivència	123
6. Limfomes primaris del SNC (LPSNC)	124
Resultats	125
Resultats del global de les neoplàsies limfoides	128
1. Incidència, tendència i supervivència de totes les neoplàsies limfoides (NL)	128
Resultats en funció dels subgrups de neoplàsies limfoides	159
2. Incidència, tendència i supervivència dels limfomes de Hodgkin (LH)	159
3. Incidència, tendència i supervivència dels limfomes no Hodgkin (LNH)	168
4. Incidència, tendència i supervivència dels diferents subgrups de limfomes no Hodgkin (LNH)	173
4.1. Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	173
4.2. LNH de cèl·lules B madures	183
4.3. LNH de cèl·lules T/NK madures	203
5. Incidència, tendència i supervivència de les neoplàsies limfoides, NOS (NL, NOS)	215

6. Estimació de la supervivència del limfoma difús de cèl·lula B gran (LBDCG) abans i després del 2004 coincidint amb la incorporació del rituximab a nivell assistencial	219
7. Incidència i supervivència dels limfomes primaris del sistema nerviós central (LPSNC) (1994-2013)	221
Discussió	225
Antecedents de la recerca desenvolupada	227
Discussió	232
1. Incidència, tendència i supervivència de totes les neoplàsies limfoides (NL)	232
2. Incidència, tendència i supervivència dels limfomes de Hodgkin (LH)	237
3. Incidència, tendència i supervivència dels limfomes no Hodgkin (LNH)	246
4. Incidència, tendència i supervivència dels diferents subgrups de limfomes no Hogkin (LNH)	250
4.1. Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	250
4.2. LNH de cèl·lules B madures	256
4.3. LNH de cèl·lules T/NK madures	276
5. Incidència, tendència i supervivència de les neoplàsies limfoides, NOS (NL, NOS)	284
6. Estimació de la supervivència del limfoma difús de cèl·lula B gran (LBDCG) abans i després del 2004 coincidint amb la incorporació del rituximab a nivell assistencial	287
7. Incidència i supervivència dels limfomes primaris del sistema nerviós central (LPSNC) (1994-2013)	289
Conclusions	293
Bibliografia	297

Abstracts i articles publicats

El present treball ha proporcionat dades que han contribuït a la presentació i publicació dels diferents abstracts i articles:

1.- Abstracts

Pòster

1.1.- Noa Calavia, Anna Fàbrega, Marta Solans, Carme Auñón, Josep Maria Roncero, Rafa Marcos-Gragera. Crude probabilities of death among CLL patients by age, stage, period of diagnosis: a population-based study in Girona (1994-2014).

Congrés: GRELL (Group for Cancer Epidemiology and Registration in Latin Language Countries) Ascension Meeting 2018. Trento (ITA) 2018.

1.2.- Rafael Marcos-Gragera, Marta Solans, Anna Fàbrega, David Morea, Carme Auñón, Josep Maria Roncero, Antonio Blanco, Nichollas Kelleher, Joan Buch, Loreto Vilardell. Population-based incidence of lymphoid neoplasms according to WHO 2008 classification: results from the Girona province.

Congrés: ENCR (European Network of Cancer Registries) Scientific Meeting. 26-28th September 2018. Copenhagen, Denmark.

2.- Articles

2.1.- R Fuentes-Raspall R, Solans M, Auñón-Sanz C, Saez M, Marcos-Gragera R. Incidence and survival of primary central nervous system lymphoma (PCNSL): results from the Girona cancer registry (1994-2013).

Clin Transl Oncol. 2018; 20(12): 1628-1630.

doi: 10.1007/s12094-018-1890-8. Tercer quartil (154/230, Oncology). Impact Factor: 2,441

2.2.- Solans M, Fàbrega A, Morea D, Auñón Sanz C, Granada I, Roncero JM, Blanco A, Kelleher N, Buch J, Saez M, Marcos Gragera R. Population-based incidence of lymphoid neoplasms: Twenty years of epidemiological data in the Girona province, Spain.

Cancer Epidemiol. 2019; 58: 8-11.

doi: 10.1016/j.canep.2018.11.001. Segon quartil (57/186), Public, environmental and occupational Health). Impact Factor: 2,619

2.3.- Villavivencio A, Solans M, Auñón-Sanz C, Roncero JM, Marcos-Gragera R. Population-based survival of lymphoid neoplasms: twenty years of epidemiological data in the Girona province, Spain.

Cancer Epidemiol. 2020. En revisió.

Segon quartil. Impact Factor: 2,179

Llista d'abreviatures

Llista d'abreviatures

ABVD	Doxorrubicina, bleomicina, vinblastina i dacarbacina
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
ALK +	Anaplastic lymphoma kinase positiu
ALK -	Anaplastic lymphoma kinase negatiu
APC	Percentatge de canvi anual
ASCT	Trasplantament autòleg de cèl·lules mare
ASR	Taxa ajustada per edat/Age Standardized Rate
BEACOPPesc	Bleomicina, etopòsid, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona i prednisona a dosis escalada
CHOP	Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona
CI5	Cancer Incidence in Five Continents
CIE-10	Classificació Internacional de Malalties-Desena Revisió
CR	Taxa crua /Crude rate
CRisk	Risc acumulat/Cumulative Risk
CumulR	Taxa acumulada/Cumulative rate
DCO	Death certificate only
E13	Europea 2013
E76	Europea 1976
EBV	Virus Epstein Barr
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ENCR	European Network of Cancer Registries
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	Societat Europea d'Oncologia Mèdica
EUROCORE	European Cancer Registry
FLIPI	Índex Pronòstic Internacional per al limfoma fol·licular
GHSG	German Hodgkin Study Group

Gy	Gray
HAEMACARE	Cancer Registry based Project on Haematologic Malignancies
HHV-8	Virus herpes humà tipus 8
HIV	Virus de la immunodeficiència humana
HTLV	Virus de la leucèmia de cèl·lules T humà
HTLV-1	Virus de la leucèmia de cèl·lules T humà tipus 1
IC	Interval de confiança
ICD-O	Classificació Internacional de Malalties per Oncologia
ICD-O-1	Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, primera edició
ICD-O-2	Classificació Internacional de Malaltia per Oncologia, segona edició
ICD-O-3	Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, tercera edició
IPI	Índex Pronòstic Internacional
LACG	Limfoma anaplàsic de cèl·lules grans
LBDCG	Limfoma difús de cèl·lula B gran
LCHNH	Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin
LCP	Leucèmia de cèl·lules peludes
LEZM	Limfoma esplènic de la zona marginal
LF	Limfoma fol·licular
LH	Limfoma de Hodgkin
LHc	Limfoma de Hodgkin clàssic
LHpln	Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular
LHSCT	Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T
LLC	Leucèmia limfocítica crònica.
LLCP	Limfoma limfocític de cèl·lules petites
LLGCTG	Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans
LLP	Limfoma limfoplasmacític
LNH	Limfoma no Hodgkin

LPCT	Limfoma perifèric de cèl·lules T
LPCT NOS	Limfoma de cèl·lules T perifèriques no especificat
LPL	Leucèmia prolimfocítica
LPL-B	Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B
LPL-T	Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T
LPSNC	Limfoma primari del sistema nerviós central
LTAE	Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia
LTAI	Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic
LYSA	Lymphoma Studi Association
LZM	Limfoma de la zona marginal
LZMN	Limfoma de la zona marginal nodal
MALT	Teixit limfoide associat a mucoses
MF	Micosis Fungoide
MIPI	Índex Pronòstic Internacional pel limfoma del Mantell
MW	Macroglobulinèmia de Waldenström
N	Nombre de casos
NL	Neoplàsies limfoïdes
NK	Natural Killer
NOS	No especificat
PET	Tomografia per emissió de positrons
QT	Quimioteràpia
R-CHOP	Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina i prednisona
RCG	Registre de Càncer de Girona
REAL	Revised European American classification of lymphoid neoplasms
REDECAN	Xarxa Espanyola de Registres de Càncer
R-EPOCH	Rituximab, etopòsid, prednisona, vincristina, ciclofosfamida i doxorubicina
RT	Radioteràpia

SART	Statistical Analysis of Rates and Trends
SE	Supervivència esperada
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SIDA	Síndrome de la immunodeficiència adquirida
SN	Supervivència neta
SNC	Sistema nerviós central
SO	Supervivència observada
SR	Supervivència relativa
SS	Síndrome de Sézary
TAC	Tomografia axial computada
TARGA	Teràpia antiretroviral de gran activitat
TR	Taxa truncada/Truncated rate
US	Estats Units
USA	Estats Units d'Amèrica
W	Mundial
WAERS	Web-Assisted Estimation of the Relative Survival
WHO	World Health Organization

Índex de figures

Índex de figures

Figura 1. Esquema general de l'hematopoesi.	50
Figura 2. Àrea d'estudi, província de Girona	127
Figura 3. Distribució dels subgrups de neoplàsies limfoides. Girona 1996 – 2015.	129
Figura 4. Taxa específica per grups d'edat del global de les neoplàsies limfoides. Girona 1996 – 2015.	130
Figura 5. Taxa específica per grups d'edat dels subgrups de neoplàsies limfoides. Girona 1996 – 2015.	131
Figura 6. Tendència de la incidència del global de les neoplàsies limfoides i el seu resultat del percentatge de canvi anual. Girona 1996 – 2015.	132
Figura 7. Tendències de les incidències de les neoplàsies limfoides per sexes. En blau els valors per homes i el seu resultat del percentatge de canvi anual i en vermell els valors per les dones i el seu resultat del percentatge de canvi anual. Girona 1996 – 2015.	133
Figura 8. Interval de confiança de la tendència de la incidència de totes les neoplàsies limfoides per sexe. Girona 1996 – 2015.	134
Figura 9. Supervivència observada a 5 anys del global de les neoplàsies limfoides. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	135
Figura 10. Supervivència observada a 20 anys del global de les neoplàsies limfoides. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	136
Figura 11. Supervivència observada a 5 anys per sexe del global de les neoplàsies limfoides. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	137
Figura 12. Supervivència observada a 5 anys dels subgrups de neoplàsies limfoides. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	138
Figura 13. Supervivència observada a 5 anys de les neoplàsies limfoides, dels diferents subgrups i dels tipus més importants, interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015. ..	157
Figura 14. Supervivència relativa a 5 anys de les neoplàsies limfoides, dels diferents subgrups i dels tipus més importants, interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	158
Figura 15. Taxa específica per grups d'edat del limfoma de Hodgkin. Girona 1996 – 2015. ..	164
Figura 16. Taxa específica per grups d'edat en funció del tipus de limfoma de Hodgkin, en blau el limfoma de Hodgkin clàssic i en vermell el limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular. Girona 1996 – 2015.	165
Figura 17. Taxa específica per grups d'edat únicament del limfoma de Hodgkin clàssic per subtipus. Girona 1996 – 2015.	165

Figura 18. Tendència de la incidència del limfoma de Hodgkin i el seu resultat del percentatge de canvi anual. Girona 1996 – 2015.	166
Figura 19. Supervivència observada a 5 anys del global del limfoma de Hodgkin. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	167
Figura 20. Supervivència observada a 5 anys dels tipus de limfoma de Hodgkin. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	168
Figura 21. Taxa específica per grups d'edat del global de limfomes no Hodgkin. Girona 1996 – 2015.	170
Figura 22. Taxa específica per grups d'edat per subgrups de limfomes no Hodgkin. Girona 1996 – 2015.	170
Figura 23. Tendència de la incidència del limfoma no Hodgkin i el seu resultat del percentatge de canvi anual. Girona 1996 – 2015.	171
Figura 24. Supervivència observada a 5 anys del global dels limfomes no Hodgkin. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	172
Figura 25. Supervivència observada a 5 anys dels subgrups de limfomes no Hodgkin. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	173
Figura 26. Taxa específica per grups d'edat del global de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors. Girona 1996 – 2015.	178
Figura 27. Taxa específica per grups d'edat per tipus de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors. Girona 1996 – 2015.	179
Figura 28. Tendència de la incidència dels tipus de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors. Girona 1996 – 2015.	180
Figura 29. Supervivència observada a 5 anys del global de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	181
Figura 30. Supervivència observada a 5 anys dels tipus de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	182
Figura 31. Distribució dels diferents tipus de limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures. Girona 1996 – 2015.	184
Figura 32. Taxa específica per grups d'edat del global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures. Girona 1996 – 2015.	194
Figura 33. Taxa específica per grups d'edat dels diferents tipus de limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures. Girona 1996 – 2015.	195
Figura 34. Tendència de la incidència dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures i el seu resultat del percentatge de canvi anual. Girona 1996 – 2015.	196

Figura 35. Supervivència observada a 5 anys del global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	197
Figura 36. Supervivència observada a 5 anys de la leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	198
Figura 37. Supervivència observada a 5 anys del limfoma del Mantell. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	198
Figura 38. Supervivència observada a 5 anys del limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	199
Figura 39. Supervivència observada a 5 anys del limfoma difús de cèl·lula B gran. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	199
Figura 40. Supervivència observada a 5 anys del limfoma/leucèmia de Burkitt. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	200
Figura 41. Supervivència observada a 5 anys del limfoma de la zona marginal. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	200
Figura 42. Supervivència observada a 5 anys del limfoma fol·licular. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	201
Figura 43. Supervivència observada a 5 anys de la leucèmia de cèl·lules peludes. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	201
Figura 44. Supervivència observada a 5 anys de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	202
Figura 45. Supervivència observada a 5 anys del limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	202
Figura 46. Supervivència observada a 5 anys dels diferents tipus de limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures. Girona 1996 – 2015.	203
Figura 47. Taxa específica per grups d'edat del global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures. Girona 1996 – 2015.	210
Figura 48. Taxa específica per grups d'edat de la Micosis Fungoide/Síndrome de Sézary i del limfoma perifèric de cèl·lules T. Girona 1996 – 2015.	211
Figura 49. Tendència de la incidència dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures i el seu resultat del percentatge de canvi anual. Girona 1996 – 2015.	212
Figura 50. Supervivència observada a 5 anys del global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	213
Figura 51. Supervivència observada a 5 anys de la Micosis Fungoide/Síndrome de Sézary. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	214

Figura 52. Supervivència observada a 5 anys del limfoma perifèric de cèl·lules T. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996- 2015.	214
Figura 53. Supervivència observada a 5 anys de la Micosis Fungoide/Síndrome de Sézary i del limfoma perifèric de cèl·lules T. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	215
Figura 54. Taxa específica per grups d'edat de les neoplàsies limfoides, NOS. Girona 1996-2015.	217
Figura 55. Tendència de la incidència de les neoplàsies limfoides, NOS i el seu resultat del percentatge de canvi anual. Girona 1996 – 2015.	218
Figura 56 Supervivència observada a 5 anys de les neoplàsies limfoides, NOS. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	219
Figura 57. Supervivència observada a 5 anys del limfoma difús de cèl·lula B gran entre el 1996 – 2003 i entre el 2004 – 2015. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	220
Figura 58. Supervivència observada a 5 anys dels limfomes primaris del sistema nerviós central. Girona 1994 – 2013.	224

Índex de taules

Índex de taules

Taula 1. Classificació de Rappaport dels limfomes.	52
Taula 2. Classificació de Lukes i Collins.	53
Taula 3. Classificació de Kiel, amb les modificacions de 1988.	54
Taula 4. Classificació o Fórmula de Treball (Working Formulation).	55
Taula 5. Classificació dels tumors del teixit hematopoètic i limfoide segons la World Health Organization 2008 (WHO 2008) i la seva correspondència amb els codis de la Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, tercera edició (ICD-O-3).	57
Taula 6. Classificació dels limfomes de Hodgkin segons la World Health Organization 2008 (WHO 2008) i la seva correspondència amb els codis de la Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, tercera edició (ICD-O-3).	63
Taula 7. Classificació d'Ann Arbor.	64
Taula 8. Classificació de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors segons la World Health Organization 2008 (WHO 2008) i la seva correspondència amb els codis de la Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, tercera edició (ICD-O-3).	68
Taula 9. Classificació dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures segons la World Health Organization 2008 (WHO 2008) i la seva correspondència amb els codis de la Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, tercera edició (ICD-O-3).	71
Taula 10. Índex Pronòstic Internacional pel limfoma del Mantell (MIPI).	74
Taula 11. Índex Pronòstic Internacional per limfomes agressius (IPI).	76
Taula 12. Índex Pronòstic Internacional per limfoma fol·licular (FLIPI).	86
Taula 13. Classificació dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures segons la World Health Organization 2008 (WHO 2008) i la seva correspondència amb els codis de la Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, tercera edició (ICD-O-3).	92
Taula 14. Codis de la Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, tercera edició (ICD-O-3), d'acord amb la localització dels ganglis limfàtics.	112
Taula 15. Exemple de grup, subgrup, tipus i subtipus de neoplàsies limfoides.	114
Taula 16. Classificació de les neoplàsies limfoides segons la World Health Organization 2008 (WHO 2008) amb les reagrupacions utilitzades i els corresponents codis de la Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, tercera edició (ICD-O-3).	115

Taula 17. Pesos de les poblacions de referència Europea 2013 (E13), Estats Units (US), Mundial (W) i Europea 1976 (E76).	120
Taula 18. Incidència global de les neoplàsies limfoides. Girona 1996 – 2015.	128
Taula 19. Incidència de les neoplàsies limfoides per homes i dones. Girona 1996 – 2015.	129
Taula 20. Tendència de la incidència del global de les neoplàsies limfoides i dels limfomes no Hodgkin, i per subgrups. Girona 1996 – 2015.	132
Taula 21. Incidència de les neoplàsies limfoides per ambdós sexes. Taxa crua (CR) amb interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa acumulada (CumulR) i risc acumulat (CRisck)*. Girona 1996 – 2015.	140
Taula 22. Incidència de les neoplàsies limfoides per ambdós sexes. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard d'Europa 2013 [ASR(E13)], interval de confiança del 95% (IC del 95%) i taxa truncada (TR)*. Girona 1996 – 2015.	141
Taula 23. Incidència de les neoplàsies limfoides per ambdós sexes. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard d'Estats Units [ASR(US)], interval de confiança del 95% (IC del 95%) i taxa truncada (TR)*. Girona 1996 – 2015.	142
Taula 24. Incidència de les neoplàsies limfoides per ambdós sexes. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard mundial [ASR(W)], interval de confiança del 95% (IC del 95%) i taxa truncada (TR)*. Girona 1996 – 2015.	143
Taula 25. Incidència de les neoplàsies limfoides per ambdós sexes. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard d'Europa 1976 [ASR(E76)], interval de confiança del 95% (IC del 95%) i taxa truncada (TR)*. Girona 1996 – 2015.	144
Taula 26. Incidència de les neoplàsies limfoides pels homes. Taxa crua (CR) amb interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa acumulada (CumulR) i risc acumulat (CRisck)*. Girona 1996 – 2015.	145
Taula 27. Incidència de les neoplàsies limfoides pels homes. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard d'Europa 2013 [ASR(E13)], interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa truncada (TR)*, raó entre homes i dones (Ratio) fent servir la població de referència. Girona 1996 – 2015.	146
Taula 28. Incidència de les neoplàsies limfoides pels homes. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard d'Estats Units [ASR(US)], interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa truncada (TR)*, raó entre homes i dones (Ratio) fent servir la població de referència. Girona 1996 – 2015.	147
Taula 29. Incidència de les neoplàsies limfoides pels homes. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard mundial [ASR(W)], interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa truncada (TR)*, raó entre homes i dones (Ratio) fent servir la població de referència. Girona 1996 – 2015.	148

Taula 30. Incidència de les neoplàsies limfoides pels homes. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard d'Europa 1976 [ASR(E76)], interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa truncada (TR)*, raó entre homes i dones (Ratio) fent servir la població de referència. Girona 1996 – 2015.	149
Taula 31. Incidència de les neoplàsies limfoides per les dones. Taxa crua (CR) amb interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa acumulada (CumulR) i risc acumulat (CRisck)*. Girona 1996 – 2015.	150
Taula 32. Incidència de les neoplàsies limfoides per les dones. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard d'Europa 2013 [ASR(E13)], interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa truncada (TR)*, raó entre dones i homes (Ratio) fent servir la població de referència. Girona 1996 – 2015.	151
Taula 33. Incidència de les neoplàsies limfoides per les dones. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard d'Estats Units [ASR(US)], interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa truncada (TR)*, raó entre dones i homes (Ratio) fent servir la població de referència. Girona 1996 – 2015.	152
Taula 34. Incidència de les neoplàsies limfoides per les dones. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard mundial [ASR(W)], interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa truncada (TR)*, raó entre dones i homes (Ratio) fent servir la població de referència. Girona 1996 – 2015.	153
Taula 35. Incidència de les neoplàsies limfoides per les dones. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard d'Europa 1976 [ASR(76)], interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa truncada (TR)*, raó entre dones i homes (Ratio) fent servir la població de referència. Girona 1996 – 2015.	154
Taula 36. Tendències de la incidència del global de les neoplàsies limfoides, segons els subgrups i tipus més importants. Girona 1996 – 2015.	155
Taula 37. Supervivència observada i relativa a 5 anys del global de les neoplàsies limfoides, pels diferents subgrups i tipus més importants i per sexe amb interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.	156
Taula 38. Incidència global dels limfomes de Hodgkin, per tipus i subtipus. Girona 1996 – 2015.	162
Taula 39. Incidència global dels limfomes de Hodgkin en homes, per tipus i subtipus. Girona 1996 – 2015.	162
Taula 40. Incidència global dels limfomes de Hodgkin en dones, per tipus i subtipus. Girona 1996 – 2015.	163
Taula 41. Incidència global dels limfomes no Hodgkin. Girona 1996 – 2015.	169
Taula 42. Incidència global dels limfomes no Hodgkin en homes. Girona 1996 – 2015.	169
Taula 43. Incidència global dels limfomes no Hodgkin en dones. Girona 1996 – 2015.	169

Taula 44. Incidència global de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors i per tipus. Girona 1996 – 2015.	175
Taula 45. Incidència global de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors i per tipus en homes. Girona 1996 – 2015.	176
Taula 46. Incidència global de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors i per tipus en dones. Girona 1996 – 2015.	177
Taula 47. Incidència global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures, per tipus i subtipus. Girona 1996 – 2015.	191
Taula 48. Incidència global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures en homes, per tipus i subtipus. Girona 1996 – 2015.	192
Taula 49. Incidència global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures en dones, per tipus i subtipus. Girona 1996 – 2015.	193
Taula 50. Incidència global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures, per tipus i subtipus. Girona 1996 – 2015.	207
Taula 51. Incidència global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures en homes, per tipus i subtipus. Girona 1996 – 2015.	208
Taula 52. Incidència global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures en dones, per tipus i subtipus. Girona 1996 – 2015.	209
Taula 53. Incidència global de les neoplàsies limfoides, NOS. Girona 1996 – 2015.	216
Taula 54. Incidència de les neoplàsies limfoides, NOS en homes. Girona 1996 – 2015.	216
Taula 55. Incidència de les neoplàsies limfoides, NOS en dones. Girona 1996 – 2015.	216
Taula 56. Supervivència observada a 5 anys abans i després de la introducció del rituximab en el limfoma difús de cèl·lula B gran.	219
Taula 57. Incidència dels limfomes primaris del sistema nerviós central (LPSNC). Girona 1994 – 2013.	222
Taula 58. Supervivència observada del global dels limfomes primaris del sistema nerviós central (LPSNC) i per sexe, interval de confiança del 95%. Girona 1994 – 2013.	223
Taula 59. Supervivència observada dels limfomes primaris del sistema nerviós central (LPSNC) segons el grup d'edat, interval de confiança del 95%. Girona 1994 – 2013.	223
Taula 60. Supervivència observada dels limfomes primaris del sistema nerviós central (LPSNC) segons el període de diagnòstic, interval de confiança del 95%. Girona 1994 – 2013.	223
Taula 61. Incidència i tendència del global de les neoplàsies limfoides dels diferents estudis en funció de la taxa crua i la taxa ajustada per edat utilitzada.	232

Taula 62. Supervivència relativa del global de les neoplàsies limfoides dels diferents estudis	236
Taula 63. Incidència i tendència en els limfomes de Hodgkin dels diferents estudis en funció de la taxa crua i la taxa ajustada per edat utilitzada.	237
Taula 64. Supervivència relativa en els limfomes de Hodgkin dels diferents estudis	243
Taula 65. Incidència i tendència en els limfomes no Hodgkin dels diferents estudis en funció de la taxa crua i la taxa ajustada per edat utilitzada.	246
Taula 66. Incidència i tendència de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors dels diferents estudis en funció de la taxa crua i la taxa ajustada per edat utilitzada.	251
Taula 67. Supervivència relativa en la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors dels diferents estudis	255
Taula 68. Incidència i tendència en els limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures dels diferents estudis en funció de la taxa crua i la taxa ajustada per edat utilitzada.	257
Taula 69. Supervivència relativa en els limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures dels diferents estudis.	272
Taula 70. Incidència i tendència en els limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures dels diferents estudis en funció de la taxa crua i la taxa ajustada per edat utilitzada.	277
Taula 71. Supervivència relativa en els limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures dels diferents estudis.	282
Taula 72. Incidència i tendència de les neoplàsies limfoides, NOS dels diferents estudis en funció de la taxa crua i la taxa ajustada per edat utilitzada.	284

Resum

Antecedents

En les darreres dècades i a mesura que ha anat augmentant la informació sobre les neoplàsies limfoides han sorgit varies classificacions. Actualment la classificació de la World Health Organization (WHO) és considerada la “gold standard” per les neoplàsies limfoides tant a nivell clínic com epidemiològic. Hi ha pocs estudis publicats d'incidència poblacional i supervivència de les neoplàsies limfoides i dels diferents subtipus histològics i alguns basats en classificacions prèvies i/o inclouen un curt període de temps.

Objectius

L'objectiu ha estat analitzar la incidència poblacional, tendència de la incidència i supervivència de les neoplàsies limfoides, segons la classificació de la WHO 2008, a la província de Girona durant el període comprès entre el 1996 i el 2015 (20 anys).

Així mateix, s'han inclòs dos subanàlisis: 1) Estimació de la supervivència del limfoma difús de cèl·lula B gran abans i després del 2004 coincidint amb la incorporació del rituximab a nivell assistencial; 2) Anàlisi de la incidència i supervivència del limfoma primari del sistema nerviós central, i a diferència del conjunt de casos, l'interval ha estat del 1994 al 2013.

Metodologia

Aquest treball es basa en les dades del registre poblacional de càncer de Girona utilitzant la Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, 3ª revisió, i els subgrups han estat basats en la classificació de la WHO 2008.

S'han analitzat les taxes d'incidència i les estandarditzades per edat i s'ha utilitzat el model de regressió Jointpoint per avaluar la tendència temporal d'incidència. S'ha estimat la supervivència observada i relativa utilitzant el mètode Ederer II.

Resultats

Des de l'1 de gener de 1996 al 31 de desembre de 2015, s'han registrat 4.367 casos de neoplàsies limfoides en la població coberta pel Registre. El 57,38% són homes.

La taxa ajustada per edat a la població estàndard de referència Europea 2013 del global de les neoplàsies limfoides és de 37,08/100.000 habitants/any. Per subgrups, la incidència en el limfoma de Hodgkin és de 2,72 amb predomini del limfoma de Hodgkin clàssic respecte al limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular i pel global dels limfomes no Hodgkin és de 33,35, amb una incidència per la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursoras de 1,64 amb predomini de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursoras, pels limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures de 29,5, on els tres tipus de major incidència són les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, la leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites i el limfoma difús de cèl·lula B gran. Pel global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures és de 2,22, amb predomini del limfoma perifèric de cèl·lules T i de la micosis fungoide/síndrome de Sézary i en darrer lloc, les neoplàsies limfoides, no especificat (NOS) amb una incidència de 1,01.

En la major part de les neoplàsies limfoides hi ha un predomini en el sexe masculí amb augment de la incidència amb l'edat. Algunes excepcions, son el limfoma de Hodgkin amb una distribució bimodal, un pic en gent jove iniciat en els primers anys fins als 35 anys i un segon pic als 80-84 anys o en el cas de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursoras amb major incidència a la infància (0-4 anys) i adolescència (15-19 anys) i a partir dels 75 anys.

La tendència temporal de la incidència pel global de les neoplàsies limfoides i per als subgrups i tipus s'ha mantingut constant al llarg del període d'estudi, a excepció del limfoma perifèric de cèl·lules T i de les neoplàsies limfoides, NOS. Pel limfoma perifèric de cèl·lules T augmenta i en canvi a les neoplàsies limfoides, NOS disminueix, amb un percentatge de canvi anual de 4,1 (Interval de confiança del 95%: 0,1; 8,3) i de -7,4 (Interval de confiança del 95%: -11,2; -3,3) respectivament.

La supervivència relativa a 5 anys del global de les neoplàsies limfoides és del 61,7%. Per subgrups, en sentit decreixent, en el limfoma de Hodgkin és del 75,6% i superior en el limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular (91,1%) respecte al limfoma de Hodgkin clàssic (74,2%), en els limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures és del 64,3% amb una millor supervivència per la micosis fungoide/síndrome de Sézary (88,4%) respecte el limfoma perifèric de cèl·lules T (42,7%), en els limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures és del 61,8% i la supervivència més favorable per la leucèmia de cèl·lules peludes (91,7%) i finalment per les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques (41%), en la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursoras és del 46,4%, més favorable per la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursoras (53,7%) i més desfavorable per la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursoras NOS (0%). En darrer lloc, les neoplàsies limfoides, NOS, del 26,4%.

La supervivència observada a 5 anys pel limfoma difús de cèl·lula B gran entre el 1996 i 2003 i el 2004 i 2015 coincidint amb la introducció del rituximab a nivell assistencial, augmenta del 38,9% al 48,3% (p: 0,049). El nostre anàlisi és únicament per períodes i comparatiu, pel que atribuir la millora de la supervivència al rituximab és únicament una probabilitat.

La incidència dels limfomes primaris del sistema nerviós central en taxa ajustada per edat a la població estàndard de referència Europea 2013 és de 0,48 casos i en el grup de més de 60 anys hi ha el 52,7% dels casos. La histologia més freqüent és el limfoma difús de cèl·lula B gran. La mediana de supervivència és de 0,28 anys i la supervivència observada a 5 anys del 16,5%.

Conclusions

La incidència, la tendència de la incidència i la supervivència de les neoplàsies limfoides varia en funció dels diferents subgrups i tipus histològics. La tendència de la incidència és estable al llarg del període d'estudi per tots els subgrups i tipus de neoplàsies limfoides, excepte pel limfoma perifèric de cèl·lules T i per les neoplàsies limfoides, NOS. La supervivència més favorable per subgrups és pel limfoma de Hodgkin, encara que baixa si ens comparem a nivell internacional i la més desfavorable per les neoplàsies limfoides, NOS.

En el limfoma difús de cèl·lula B gran s'objectiva una millor supervivència a partir de l'any 2004, probablement degut a la incorporació del rituximab a nivell assistencial.

La incidència del limfoma primari del sistema nerviós central és baixa, és per tant una malaltia rara, amb predomini en el grup de més de 60 anys i la supervivència és desfavorable.

Resumen

Antecedentes

En las últimas décadas y a medida que ha ido aumentando la información sobre las neoplasias linfoides han surgido varias clasificaciones. Actualmente la clasificación de la World Health Organization (WHO) es considerada la “gold standard” para las neoplasias linfoides tanto a nivel clínico como epidemiológico. Hay pocos estudios publicados de incidencia poblacional y supervivencia de las neoplasias linfoides y de los diferentes subtipos histológicos y algunos basados en clasificaciones previas y/o incluyen un corto período de tiempo.

Objetivos

El objetivo ha sido analizar la incidencia poblacional, tendencia de la incidencia y supervivencia de las neoplasias linfoides, según la clasificación de la WHO 2008, en la provincia de Girona durante el período comprendido entre 1996 y 2015 (20 años).

Asimismo, se han incluido dos subanálisis: 1) Estimación de la supervivencia del linfoma difuso de célula B grande antes y después del 2004 coincidiendo con la incorporación del rituximab a nivel asistencial; 2) Análisis de la incidencia y supervivencia del linfoma primario del sistema nervioso central, y a diferencia del conjunto de casos, el intervalo ha sido de 1994 a 2013.

Metodología

Este trabajo se basa en los datos del registro poblacional de cáncer de Girona utilizando la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología, 3ª revisión, y los subgrupos han estado basados en la clasificación de la WHO 2008.

Se han analizado las tasas de incidencia y las estandarizadas por edad i se ha utilizado el modelo de regresión Jointpoint para evaluar la tendencia temporal de incidencia. Se ha estimado la supervivencia observada i relativa utilizando el método Ederer II.

Resultados

Desde el 1 de enero de 1996 al 31 de diciembre de 2015, se han registrado 4.367 casos de neoplasias linfoides en la población cubierta por el Registro. El 57,38% son hombres.

La tasa ajustada por edad a la población estándar de referencia Europea 2013 del global de las neoplasias linfoides es de 37,08/100.000 habitantes/año. Por subgrupos, la incidencia en el linfoma de Hodgkin es de 2,72 con predominio del linfoma de Hodgkin clásico respecto al linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular, y para el global de los linfomas no Hodgkin es de 33,35, con una incidencia para la leucemia/linfoma linfoblástico de células precursoras de 1,64 con predominio de la leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras, para los linfomas no Hodgkin de células B maduras de 29,5, donde los tres tipos de mayor incidencia son las neoplasias de células plasmáticas, la leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas y el linfoma difuso de célula B grande. Para el global de los linfomas no Hodgkin de células T/NK maduras es de 2,22, con predominio del linfoma periférico de células T y de la micosis fungoide/síndrome de Sézary y en último lugar, las neoplasias linfoides, no especificado (NOS) con una incidencia de 1,01.

En la mayoría de las neoplasias linfoides hay un predominio en el sexo masculino i un aumento de la incidencia con la edad. Algunas excepciones, son el linfoma de Hodgkin con una distribución bimodal, un pico en gente joven que se inicia en los primeros años hasta los

35 años y un segundo pico a los 80-84 años o en el caso de la leucemia/linfoma linfoblástico de células precursoras con mayor incidencia en la infancia (0-4 años) y adolescencia (15-19 años) y a partir de los 75 años.

La tendencia temporal de la incidencia del global de las neoplasias linfoides y para los subgrupos y tipos se ha mantenido constante durante el período de estudio, a excepción del linfoma periférico de células T y de las neoplasias linfoides, NOS. Para el linfoma periférico de células T aumenta y en cambio en las neoplasias linfoides, NOS disminuye, con un porcentaje de cambio anual de 4,1 (Intervalo de confianza del 95%: 0,1; 8,3) y de -7,4 (Intervalo de confianza del 95%: -11,2; -3,3) respectivamente.

La supervivencia relativa a 5 años del global de las neoplasias linfoides es del 61,7%. Por subgrupos, en sentido decreciente, en el linfoma de Hodgkin es del 75,6% y superior en el linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular (91,1%) respecto al linfoma de Hodgkin clásico (74,2%), en los linfomas no Hodgkin de células T/NK maduras es del 64,3%, con mejor supervivencia para la micosis fungoide/síndrome de Sézary (88,4%) respecto al linfoma periférico de células T (42,7%), en los linfomas no Hodgkin de células B maduras es del 61,8% y la supervivencia más favorable para la leucemia de células peludas (91,7%) i finalmente para las neoplasias de células plasmáticas (41%), en la leucemia/linfoma linfoblástico de células precursoras es del 46,4%, más favorable para la leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras (53,7%) y más desfavorable para la leucemia/linfoma linfoblástico de células precursoras NOS (0%). En último lugar, las neoplasias linfoides, NOS, del 26,4%.

La supervivencia observada a 5 años para el linfoma difuso de célula B grande entre 1996 y 2003 y entre 2004 y 2015 coincidiendo con la introducción del rituximab a nivel asistencial, aumenta del 38,9% al 48,3% (p: 0,049). Nuestro análisis es únicamente por periodos y comparativo, por lo que atribuir la mejora de la supervivencia al rituximab es únicamente una probabilidad.

La incidencia de los linfomas primarios del sistema nervioso central en tasa ajustada por edad a la población estándar de referencia Europea 2013 es de 0,48 casos y en el grupo de más de 60 años hay el 52,7% de los casos. La histología más frecuente es el linfoma difuso de célula B grande. La supervivencia observada mediana es de 0,28 años y la supervivencia observada a 5 años del 16,5%.

Conclusiones

La incidencia, la tendencia de la incidencia y la supervivencia de las neoplasias linfoides varía en función de los diferentes subgrupos y tipos histológicos. La tendencia de la incidencia es estable a lo largo del período de estudio para todos los subgrupos y tipos de neoplasias linfoides excepto para el linfoma periférico de células T y para las neoplasias linfoides, NOS. La supervivencia más favorable por subgrupos es para el linfoma de Hodgkin, aunque baja si nos comparamos a nivel internacional y la más desfavorable para las neoplasias linfoides, NOS.

En el linfoma difuso de célula B grande se objetiva una mejor supervivencia a partir del año 2004, probablemente debido a la incorporación del rituximab a nivel asistencial.

La incidencia del linfoma primario del sistema nervioso central es baja, siendo por lo tanto una enfermedad rara, con predominio en el grupo de más de 60 años y la supervivencia es desfavorable.

Summary

Background

During the last decades, as a result of an increasing body of information regarding lymphoid neoplasms, several new classifications have been proposed. Currently, the World Health Organization (WHO) is the “gold standard” classification scheme for the study of such malignancies, both for clinical and epidemiological purposes. However, few studies have reported population-based incidence and survival data by different histological subtypes and some of them, were based on previous classifications and/or short time periods.

Objectives

Our objective was to analyze population-based incidence, time trends and survival of lymphoid neoplasm's according to the WHO 2008 classification in the Girona province from 1996 to 2015 (20 years).

In addition, two sub-analysis have been performed: 1) Estimation of survival of diffuse large B-cell lymphoma before and after 2004, when rituximab was established as standard treatment; 2) Estimate incidence and survival of primary central nervous system lymphoma, in that case the studied time-period was 1994 to 2013.

Methodology

Data were extracted from the population-based Girona cancer registry. Incident cases were registered using the International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition, and grouped according to the 2008 WHO classification scheme.

The analyze included incidence rates and age-standardized incidence rates were estimated and Jointpoint regression modeling was used to examine temporal trends. Observed and relative survival (using the Ederer II method) were estimated.

Results

From 1996 to 2015, a total of 4367 incident cases of lymphoid neoplasm were registered, among them, 57.38% were males.

Age-standardized incidence rate (according to the 2013 European standard population) for overall lymphoid neoplasms was 37.08/100000 inhabitants/year. By broad sub-groups, incidence of Hodgkin's lymphoma was 2.72 (showing a predominance of classical Hodgkin lymphoma over nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma) and 33.35 for overall non-Hodgkin's lymphoma. Among the latter, incidence rates of precursor cell lymphoblastic leukemia/lymphoma were 1.64 (being higher in B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma). Regarding mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma, incidence was 29.5, with plasma cell neoplasms, chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma being the most incident types. Finally, incidence of mature T/NK-cell non-Hodgkin's lymphoma was 2.22, (with peripheral T-cell lymphoma and mycosis fungoides/Sezary syndrome being the most frequent types). Incidence of lymphoid neoplasm not otherwise specified (NOS) was 1.01.

Most of the subtypes showed a predominance of male sex and increasing incidence rates with age. Some exceptions were Hodgkin's lymphoma showing a bimodal distribution (i.e. one peak of young people starting in early ages until 35 years and a second one between 80-84 years), and precursor cells lymphoblastic leukemia/lymphoma, showing the highest incidence rates in children (0-4 years), teenagers (15-19 years) and elderly people from 75 years.

Incidence trends for lymphoid neoplasms and its types remained constant along the studied time period, except for peripheral T-cell lymphoma and lymphoid neoplasm, NOS. While the former increased, the latter decreased, with an annual percentage change of 4.1 (95% confidence interval: 0.1; 8.3) and of -7.4 (95% confidence interval: -11.2; -3.3), respectively.

5-year relative survival for the global of lymphoid neoplasms was 61.7%. For sub-groups, from highest to lowest rates, 5-y relative survival for Hodgkin's Lymphoma was 75.6% (being higher in nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma (91.1%) than in classical Hodgkin's lymphoma (74.2%)), 64.3% for mature T/NK-cell non-Hodgkin's lymphoma (with better survival rates in mycosis fungoides/Sezary syndrome (88.4%) over peripheral T-cell lymphoma (42.7%)), 61.8% for mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma (ranging from 91.7% for hairy cell leukemia to 41% in plasma cell neoplasms), 46.4% in precursor cell lymphoblastic leukemia/lymphoma (more favorable for precursor B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma (53.7%) and less favorable for precursor cell lymphoblastic leukemia/lymphoma NOS (0%). Finally, 26.4% in lymphoid neoplasm, NOS.

5-y observed survival of diffuse large B-cell lymphoma during 1996-2003 and 2004-2015 (after the introduction of rituximab as standard of care) increased from 38.9% to 48.3% (p : 0.049). However, our results should be interpreted with caution, given that we lacked treatment data and used time-period as a surrogate of rituximab introduction in clinical practice.

The age-standardized rate (using the 2013 European standard population) of primary central nervous system lymphomas was 0.48 cases. We reported that 52.7% of cases were aged >60 years. The most frequent histology was diffuse large B-cell lymphoma and estimated a median observed survival of 0.28 years and a 5-year observed survival of 16.5%.

Conclusions

Incidence, incidence trends and survival of lymphoid neoplasms varies according to different sub-groups and histological types. Incidence rates remained stable along the study period for all sub-groups and types of lymphoid neoplasms, except for peripheral T-cell lymphoma and lymphoid neoplasm, NOS. Overall survival was more favorable in Hodgkin's lymphoma but low if we compare internationally, while lymphoid neoplasm NOS showed the poorest estimates. Diffuse large B-cell lymphoma showed a better survival after 2004, which would be explained by the incorporation of rituximab as standard of care.

Incidence of primary central nervous system lymphoma is low, therefore it is a rare disease, mostly involves people aged over 60 years, and shows unfavorable survival estimates.

Introducció

1. Preàmbul

Els registres poblacionals del càncer aporten informació de la incidència, de la tendència temporal, prevalença i supervivència, proporcionant una visió global de la magnitud i impacte del càncer en una població determinada.

Aquesta informació permet comparar i identificar les diferències poblacionals entre àrees i grups, planificar accions sanitàries, establir mesures preventives i línies de recerca, adaptar-se a les diferents necessitats assistencials dels pacients i fer estimació de costos d'atenció i tractament del càncer.

2. Introducció

L'hematopoesi és la producció, proliferació, diferenciació i maduració de les cèl·lules sanguínies i és un procés complexa, en el que intervenen una gran varietat d'estirps cel·lulars. Es produeix en el moll d'os a partir d'una cèl·lula mare pluripotent que pot proliferar, replicar i diferenciar-se en resposta a diferents factors de creixement i es pot diferenciar en cèl·lula mare mieloide o progenitor mieloide comú i cèl·lula mare limfoide o progenitor limfoide comú.

La cèl·lula mare mieloide prolifera i es diferencia en: granulòcits (neutròfils, basòfils i eosinòfils), monòcits, eritròcits i trombòcits, i en diem granulopoesi al procés que condueix a la generació dels granulòcits, monopoesi a la formació del monòcit a partir del monoblast, eritropoesi al procés generatiu dels eritròcits i trombopoesi al procés generatiu de les plaquetes a la sang. Quan aquestes cèl·lules maduren passen a sang perifèrica. El procés de producció de les cèl·lules mieloides es diu mielopoesis.

La cèl·lula mare limfoide prolifera i es diferencia en: limfòcits B, limfòcits T i cèl·lules Natural Killer (NK). Els Limfòcit B i T són limfòcits petits i la cèl·lula NK es un limfòcit granular gran. El procés de producció de les cèl·lules limfoides es diu limfopoesi. Cadascuna de les cèl·lules que es formen (limfòcits B, limfòcits T i cèl·lules NK), tenen una gènesis i procés de maduració independent, que culmina en diferents òrgans. La maduració de les cèl·lules limfocítiques es desenvolupa en el teixit limfoide central, el moll d'os (òrgan hematopoètic principal) o el timus, i la diferenciació dels limfòcits T i B, es produeix en diferents òrgans, en el teixit limfoide perifèric (melsa, ganglis limfàtics i teixit limfoide perifèric associat a mucosa).

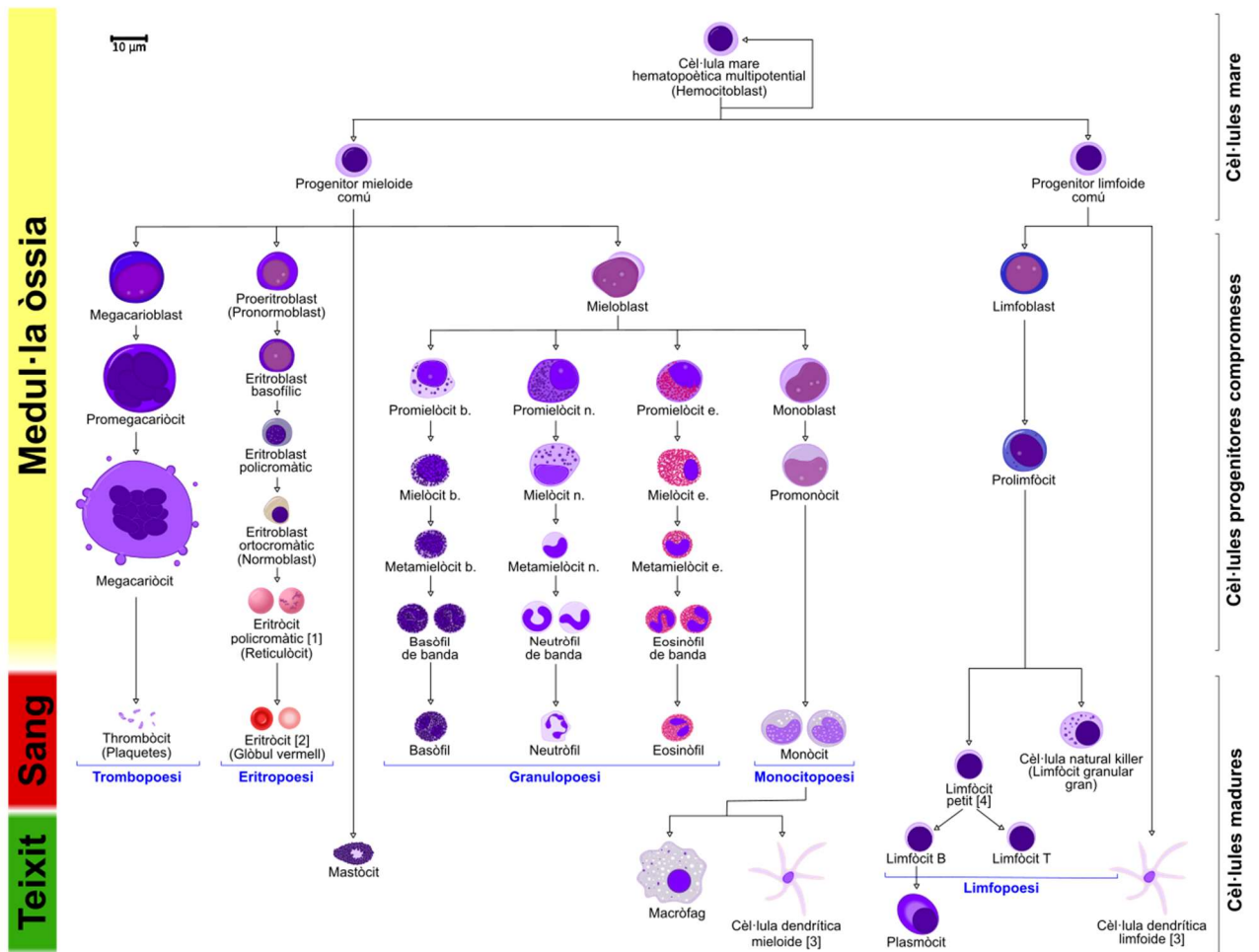


Figura 1. Esquema general de l'hematopoesi ("hematopoesi". L'Enciclopèdia.cat. Barcelona).

b: basofílic

n: neutrofilic

e: eosinofílic

[1]: l'eritròcit policromàtic (reticulòcit) mostra el seu aspecte característic quan es tenyeix amb blau de metilè

[2]: l'eritròcit és una representació més precisa de la seva aparença en la realitat quan es veu a través d'un microscopi

[3]: altres cèl·lules que sorgeixen del monòcit: osteoclasts, microglia (sistema nerviós central), cèl·lules de Langerhans (epidermis), cèl·lules de Kupffer (fetge)

[4]: els limfòcits B i T es divideixen per indicar millor que la cèl·lula plasmàtica sorgeix de la cèl·lula B.

2.1. Definició de neoplàsies hematològiques i neoplàsies limfoides

Una hematopoesis anormal pot donar lloc al que coneixem com neoplàsies hematològiques, que en cas de produir-se, són processos malignes que poden afectar als diversos tipus cel·lulars implicats en el sistema hematopoètic i en diferents moments del seu estadi maduratiu, el que explica la gran heterogeneïtat biològica i l'expressió clínica d'aquests tumors.

De neoplàsies hematològiques hi ha que s'originen de precursors mieloides anomenades neoplàsies mieloides i les que s'originen a partir de limfòcits o dels seus precursors, anomenades neoplàsies limfoides (NL), aquestes últimes són l'objecte del present treball.

Aquestes NL poden tenir l'origen a les cèl·lules immadures o precursors quan provenen dels òrgans limfoides centrals amb posterior expressió perifèrica i són les leucèmies, o bé, de cèl·lules madures, originades en els òrgans limfoides perifèrics i són els limfomes. Quan els limfomes tenen expressió a sang perifèrica també reben el nom de leucèmies, únicament són limfomes quan l'expressió clínica és predominantment ganglionar i leucèmies quan l'expressió clínica és predominantment perifèrica, com per exemple en el cas de la leucèmia limfàtica crònica que és l'expressió en sang perifèrica del limfoma limfocític de cèl·lules petites. Pel que en el cas de les leucèmies, s'han diferenciat els processos aguts dels crònics en base a les característiques citològiques de les cèl·lules, immadures en el primer cas i més diferenciades en el segon.

Dins el grup de les NL es poden distingir, des del punt de vista epidemiològic, clínic i terapèutic les següents entitats: el limfoma de Hodgkin (LH) i els limfomes no Hodgkin (LNH) que comprenen en el seu conjunt, la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors tant B com T, els LNH de cèl·lules B madures i els LNH de cèl·lules T/NK madures.

2.2. Classificació de les neoplàsies limfoides

La primera descripció dels limfomes es deu a Sir Thomas Hodgkin l'any 1832, va publicar sis pacients amb "disorders of the absorbent glands" (Hodgkin, 1832). A partir d'aquí es van definir altres entitats. Virchow en el limfosarcoma en 1863 per referir-se a les NL de curs fatal en absència de leucèmia (Virchow, 1863). Kundrat en 1893 va rescatar el terme per descriure una malaltia neoplàsica limfoide diferent de la malaltia de Hodgkin i de la leucèmia (Kundrat, 1893).

Des de llavors i a mesura que anava augmentant la informació sobre aquest conjunt de patologies han sorgit varies classificacions.

La primera classificació dels limfomes es va publicar a l'any 1942 i separava els limfomes en 7 grups, dos corresponien a la malaltia de Hodgkin (LH i sarcoma de Hodgkin) i cinc a LNH: limfoma limfoblàstic, limfoma limfocític i limfoma fol·licular i el sarcoma de cèl·lules reticulars que incloïa el limfoma de cèl·lules mare i el *clasmacitoma* (Gall et al., 1942).

Al 1966 es publica la classificació de Rappaport en que les cèl·lules podien adoptar un patró nodular o difús. Proveïa al clínic d'una gran informació pronòstica, de tal manera que l'arquitectura nodular era més favorable que la difusa. Va tenir un gran impacte clínic i diversos grups, sobretot en Estats Units, varen adquirir gran experiència en el tractament i seguiment dels pacients amb limfoma (Taula 1) (Rappaport, 1966).

Taula 1. Classificació de Rappaport dels limfomes.

1.	Limfomes nodulars
	A. Limfoma limfocític
	1. Pobrament diferenciat
	2. Moderadament diferenciat
	3. Ben diferenciat
	B. Limfoma de tipus cel·lular mixt
	C. Sarcoma de cèl·lules reticulars (limfoma histiocític)
	D. Malaltia de Hodgkin
2.	Limfomes difusos
	A. Limfoma limfocític
	1. Pobrament diferenciat
	2. Moderadament diferenciat
	3. Ben diferenciat
	B. Limfoma de tipus cel·lular mixt
	C. Sarcoma de cèl·lules reticulars (limfoma histiocític)
	D. Malaltia de Hodgkin

La classificació de Lukes i Collins va pretendre diferenciar els limfomes B i T segons morfologia per tècniques immunològiques i conceptualment va ser un avanç en el que s'han basat les classificacions més modernes, com la classificació de Kiel, la "Revised European American classification of lymphoid neoplasms" (REAL) i la "World Health Organization" (WHO), com es mostra a la Taula 2 (Lukes et al., 1974).

Taula 2. Classificació de Lukes i Collins.

1.	Tipus modificat (cèl·lules U)
2.	Tipus de cèl·lules T 2a. Micosis fungoide i síndrome de Sézary 2b. Limfòcits <i>convolucionats</i> 2c. ? Sarcoma immunoblàstic 2d. ? Malaltia de Hodgkin
3.	Tipus de cèl·lules B 3a. Limfòcit petit (leucèmia limfàtica crònica) 3b. Limfòcit plasmocitoide 3c. Tipus de cèl·lules centrofol·liculars (fol·licular, difús, fol·licular i difús i escleròtic) -Cèl·lula petita en ferradura -Cèl·lula gran en ferradura -Cèl·lula petita no en ferradura -Cèl·lula gran no en ferradura 3d. Sarcoma immunoblàstic
4.	Tipus histiocític
5.	Inclassificable

Al 1974 apareix la classificació de Kiel. La primera versió de la classificació de Kiel deguda a Lennert entre altres autors es va publicar al 1975 i es basava en la morfologia, va ser la primera en caracteritzar importants entitats clinicopatològiques i va ser àmpliament utilitzada a Europa (Lennert et al., 1975). Una posterior actualització, a l'any 1988, va incloure criteris immunològics i de biologia tumoral que van permetre diferenciar entre limfomes B i T (Taula 3) (Stansfeld et al., 1988).

Taula 3. Classificació de Kiel, amb les modificacions de 1988.

Cèl·lules B	Cèl·lules T
<p>1. Baix grau de malignitat</p> <p>1a. Limfocític</p> <ul style="list-style-type: none"> -leucèmia limfàtica crònica -leucèmia prolimfocítica -leucèmia de cèl·lules peludes <p>1b. Immunocitoma</p> <p>1c. Plasmacític</p> <p>1d. Centroblastic/centrocític</p> <ul style="list-style-type: none"> -fol·licular +/- difús -difús <p>1e. Centrocític</p> <p>2. Alt grau de malignitat</p> <p>2a. Centroblastic</p> <p>2b. Immunoblàstic</p> <p>2c. Anaplàsic de cèl·lules grans</p> <p>2d. Limfoma de Burkitt</p> <p>2c. Limfoblàstic</p> <p>3. Tipus rars</p>	<p>Baix grau de malignitat</p> <p>1a. Limfocític</p> <ul style="list-style-type: none"> -leucèmia limfàtica crònica -leucèmia prolimfocítica <p>1b. Micosis fungoide/Síndrome de Sézary</p> <p>1c. Limfoepitelioid (limfoma de Lennert)</p> <p>1d. Angioimmunoblàstic</p> <p>1e. Limfoma zona T</p> <p>1f. Pleomòrfic, cèl·lules petites (+/- virus de la leucèmia de cèl·lules T humà tipus 1)</p> <p>2. Alt grau de malignitat</p> <p>2a. Pleomòrfic, cèl·lules mitjanes i grans (+/- virus de la leucèmia de cèl·lules T humà tipus 1)</p> <p>2b. Immunoblàstic (+/- virus de la leucèmia de cèl·lules T humà tipus 1)</p> <p>2c. Anaplàsic de cèl·lules grans</p> <p>2d. Limfoblàstic</p> <p>3. Tipus rars</p>

Al 1982 es publica la classificació anomenada Working Formulation que pretenia establir connexions entre les classificacions existents, estudiant la morfologia per tal de facilitar la comunicació entre patòlegs i clínics. Es basava en estudis morfològics amb tincions amb hematoxilina-eosina sense estudis immunohistoquímics. Les principals entitats de la Working Formulation estaven basades en les diferències en el pronòstic i era útil per la seva utilització a la clínica (Taula 4) (National Cancer Institute, 1982).

Taula 4. Classificació o Fórmula de Treball (Working Formulation).

1.	<p>De baix grau</p> <p>1a. Limfoma maligne limfocític petit</p> <p>1b. Limfoma maligne fol·licular de cèl·lules petites en ferradura predominants</p> <ul style="list-style-type: none"> -àrees difuses -esclerosis <p>1c. Limfoma maligne fol·licular mixta de cèl·lules petites en ferradura i grans</p> <ul style="list-style-type: none"> -àrees difuses -esclerosis
2	<p>De grau intermedi</p> <p>2a. Limfoma maligne fol·licular de cèl·lules grans predominants</p> <ul style="list-style-type: none"> -àrees difuses -esclerosis <p>2b. Limfoma maligne difús de cèl·lules petites en ferradura</p> <p>2c. Limfoma maligne difús mixt, cèl·lules petites i grans</p> <ul style="list-style-type: none"> -esclerosis -component epitelioid <p>2d. Limfoma maligne difús de cèl·lules grans:</p> <ul style="list-style-type: none"> -en ferradura -no en ferradura -esclerosis
3.	<p>D'alt grau</p> <p>3a. Limfoma maligne de cèl·lules grans, immunoblàstic</p> <ul style="list-style-type: none"> -plasmocitoide -de cèl·lules clares -polimorf -component epitelioid <p>3b. Limfoma maligne limfoblàstic</p> <ul style="list-style-type: none"> -cèl·lules <i>convolucionades</i> -cèl·lules no <i>convolucionades</i> <p>3c. Limfoma maligne de cèl·lules petites no en ferradura</p> <ul style="list-style-type: none"> -Burkitt -àrees fol·liculars
4.	Miscel·lània

Posteriorment amb el coneixement més profund del sistema immunològic i de les anormalitats genètiques de les NL es van identificar limfomes no acceptats prèviament com entitats individuals. Aquests coneixements van donar lloc a les darreres classificacions dels limfomes.

Al 1994 es publica la classificació de la REAL que te en conte la morfologia, immunofenotip, biologia molecular i clínica i va sorgir del consens Americà i Europeu per identificar entitats clínic-biològiques separades pel seu origen en cèl·lules precursors o perifèriques. És una classificació que va tenir molt bona acollida per què juntament als casos més rars també recollia, els tipus de limfoma amb major incidència clínica (Harris et al., 1994). La classificació actual de les malalties hematològiques, publicada a l'any 1999, ha servit de base i va ser incorporada amb mínimes modificacions a l'any 2001 a la nova Classificació dels Tumors dels Teixits Hematopoètics i Limfoides de la WHO, que inclou també les neoplàsies derivades de les altres línies cel·lulars dels teixits hematopoètics: limfoide, mieloide, histiòcits i mastòcits (Harris et al., 1999; Jaffe et al., 2001).

Actualment la classificació dels diferents subtipus de limfomes està definida segons la classificació proposada per la WHO i considerada en aquest moment com la més adient per classificar totes les neoplàsies hematopoètiques. Aquesta classificació te en compte molts aspectes de la malaltia, incloent morfologia, immunofenotip, i característiques citogenètiques i moleculars. Aquest consens internacional en la classificació de les neoplàsies hematològiques està sotmès a revisions periòdiques per un comitè d'experts, que introdueix les variacions pertinents a mida que el coneixement d'aquestes malalties va evolucionant. Així al 2008 s'actualitza la classificació de la WHO (Taula 5) (Swerdlow et al., 2008).

La classificació de la WHO reconeix les següents categories principals de NL: els LH i els LNH i dins els LNH diferenciant aquells limfomes de cèl·lules precursors B i T d'aquells de cèl·lules B i T/NK madures. La distinció entre el LH i el LNH ha quedat obsoleta i l'antiga categoria de LNH ha inclòs un gran nombre d'entitats diferents, cada una amb les seves característiques etiològiques i clíniques així com les diferents possibles respostes als tractaments.

En relació a la codificació de les neoplàsies, aquesta segueix la Classificació Internacional de Malalties per Oncologia (ICD-O), que permet la codificació de les neoplàsies segons la localització anatòmica (topogràfica), la histologia (morfològica), el comportament biològic (benigne, incert, maligne primari, maligne in situ, maligne secundari, indeterminat) i el grau de diferenciació. La primera edició d'aquestes classificacions es va publicar al 1976, Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, primera edició (ICD-O-1) (World Health Organization, 1976). Posteriorment va sorgir la ICD-O segona edició (ICD-O-2) i la ICD-O tercera edició (ICD-O-3) publicada a l'any 2000 i és la que s'utilitza actualment (Percy et al., 1990; Fritz et al., 2000). Posteriorment s'han dut a terme dues actualitzacions, la primera revisió al 2011 i publicada per la WHO al 2013 (Fritz et al., 2013) i la segona revisió al 2019 (IARC en premsa).

En resum, la classificació de la WHO ha estat aprovada a tot el món i la terminologia incorporada a la ICD-O-3. La ICD-O-3 inclou la Classificació de la WHO per Tumors Hematològics i Teixits limfoides i classifica els tumors topogràficament, per localitzacions i morfològicament per histologia.

La Taula 5 mostra la classificació dels tumors del teixit hematopoètic i limfoide proposada per la WHO 2008 i la seva correspondència amb els codis de la ICD-O-3.

Taula 5. Classificació dels tumors del teixit hematopoètic i limfoide segons la World Health Organization 2008 (WHO 2008) i la seva correspondència amb els codis de la Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, tercera edició (ICD-O-3).

Subtipus	ICD-O-3
Limfoma de Hodgkin	
Limfoma de Hodgkin clàssic	
Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits	9651
Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	9663-9667
Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	9652
Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	9653-9655
Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	9650, 9661-9662
Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular	9659
Limfomes no Hodgkin	
Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	
Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	9728, 9811-9818, 9836
Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	9729, 9837
Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	9727, 9835
Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures	
Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	9670, 9823
Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B	9833
Limfoma del Mantell	9673
Limfoma limfoplasmatíctic/macroglobulinèmia de Waldenström	9671, 9761
Limfoma difús de cèl·lula B gran	
Limfoma B difús de cèl·lula gran, NOS	9684, 9680 (exclou C44.0-44.9, C49.9, C71.0-71.9)
Limfoma de cèl·lula B gran ric en cèl·lules T/histiòcits	9688
Limfoma primari cutani de cèl·lules B grans "leg type"	9680 (C44.0-44.9)
Limfoma de cèl·lula B gran del sistema nerviós central	9680 (C71.0-71.9)
Limfoma intravascular de cèl·lules B grans	9712, 9680 (C49.9)
Limfoma de cèl·lula B gran ALK+	9737
Limfoma plasmablàstic	9735
Limfoma de cèl·lula B gran en malaltia de Castleman multicèntrica associat a HHV-8	9738
Limfoma mediastínic (timus) de cèl·lules B grans	9679
Limfoma d'efusió primària	9678
Limfoma /leucèmia de Burkitt	9687,9826
Limfoma de la zona marginal	
Limfoma esplènic de la zona marginal	9689
Limfoma de la zona marginal extranodal	9699 (exclou C77.0-C77.9)
Limfoma de la zona marginal nodal	9699 (C77.0-C77.9)

Taula 5. Continuació

Subtipus	ICD-O-3
Limfoma fol·licular	
Limfoma de centre fol·licular primari cutani	9597, 9690 (C44.0- C44.9)
Limfoma fol·licular	9691, 9695, 9698
Leucèmia de cèl·lules peludes	9940
Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques	
Plasmocitoma solitari ossi	9731
Plasmocitoma extraossi	9734
Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	9732, 9733
Malaltia de cadenes pesades	9762
Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	9596
Limfoma amb component de difús de cèl·lula gran i Burkitt	9680
Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures	
Micosis Fungoide/Síndrome de Sézary	9700, 9701
Limfoma perifèric de cèl·lules T	
Limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS	9702
Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic	9705
Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	9708
Limfoma anaplàstic de cèl·lules grans ALK+	9714
Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T	9716
Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia	9717
Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	9726
Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	9709
Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	9724
Limfoma Hydroa vaccini-forme-like	9725
Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	9827
Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	9719
Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	9831
Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T	9834
Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	9948
Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	9718
Neoplàsies limfoides, NOS	9590, 9591, 9820, 9970, 9971
Neoplàsies de cèl·lules dendrítiques i histiòcits	9750, 9751, 9754- 9759
Síndromes limfoproliferatius posttrasplantament (SLPT)	
SLPT polimòrfic	9971
SLPT monomòrfic	*
Limfoma de Hodgkin clàssic tipus SLPT	*

NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*; ALK: Anaplàstic lymphoma kinase; EBV: Virus Epstein Barr; SLPT: síndrome limfoproliferatiu posttrasplantament; *: aquestes lesions es codificaran d'acord al tipus de leucèmia, limfoma segons el codi de la ICD-O-3.

Al 2016 es publica la revisió de la classificació de la WHO 2008, amb la incorporació d'informació actualitzada sobre troballes clíniques, genètiques i moleculars amb implicacions terapèutiques. En aquesta revisió hi ha canvis en algunes categories, així per exemple s'elimina la categoria de limfoma amb característiques intermèdies entre un limfoma B difús de cèl·lula gran i un limfoma de Burkitt a favor de la denominació de limfoma B d'alt grau amb reordenament MYC, BCL2 i/o BCL6 en els casos en que dites alteracions estiguin presents i reconeix la categoria de limfoma anaplàsic de cèl·lules grans "anaplastic lymphoma kinase" (ALK) negatiu i que en el 2008 és provisional (Swerdlow et al., 2016; Armitage et al., 2017).

A continuació es descriuen els factors de risc mes significatius publicats associats a algunes d'aquestes NL, així com diversos aspectes (definició, característiques, tractament i epidemiologia) de les diferents NL segons la classificació de la WHO 2008. No es descriuen les neoplàsies de cèl·lules dendrítiques i histiòcits, malgrat surten a la classificació dins les neoplàsies hematològiques perquè no es consideren NL.

2.3. Factors de risc de les neoplàsies limfoides

Agents infecciosos

Existeix una associació entre el **virus de la immunodeficiència humana (HIV)** i el risc de tenir un limfoma. Els pacients amb Síndrome de la Immunodeficiència Adquirida (SIDA) secundària a la infecció per HIV tenen un risc elevat de patir un LNH de cèl·lules B, sobretot el limfoma/leucèmia de Burkitt, però també amb el limfoma difús de cèl·lula B gran, el limfoma del sistema nerviós central i el LH (Coté et al., 1996; Engels et al., 2006; Shiels et al., 2008; Shiels et al. 2013; Shiels et al., 2016; Franceschi et al., 1999; Galceran et al., 2007). Des de la introducció de la teràpia antiretroviral de gran activitat (TARGA) s'ha produït una disminució important de la incidència de NL associades a la SIDA (Engels et al., 2006; Shiels et al., 2008; Shiels et al., 2016; Marcos-Gragera et al., 2010a).

El **virus d'Epstein-Barr (EBV)** s'ha relacionat amb diverses NL. Amb el LH clàssic, sobretot en el subtipus cel·lularitat mixta i depleció limfocítica així com també en LNH, com és el limfoma/leucèmia de Burkitt, principalment la variant endèmica on el virus esta present aproximadament en el 95% dels casos, mentre que en la variant esporàdica la seva relació amb el EBV és tant sols del 10-20% dels casos (Gledhill et al., 1991; Weiss et al., 1987; Ruf et al., 1999). Els limfomes que es diagnostiquen en malalts immunodeprimits (SIDA, trasplantats i altres immunodeficiències primàries) estan relacionats en la seva majoria amb el fenomen de reactivació de l'activitat del EBV en el si d'un estat de disminució immunitària. La incidència de la variant endèmica associada al EBV augmenta coincidint amb un creixement de la infecció per HIV i la malària (Orem et al., 2007). La relació geogràfica del limfoma de Burkitt endèmic i la malària ha fet que s'especuli que el **Plasmodium falciparum** estigui relacionat amb el potencial oncogènic de l'EBV (Rochford et al., 2005). L'EBV també s'associa a altres limfomes de cèl·lules T/NK madures com són els desordres limfoproliferatius de cèl·lules T associats al EBV de la infància, tant la malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància com el limfoma Hydroa vacciniforme-like i es dona predominantment en Àsia, Amèrica Central i Amèrica del Sud i Mèxic (Quintanilla-Martinez et al., 2013; Tabata et al., 1995; Magaña et al., 1998). Així mateix, també s'associa al limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal i la leucèmia de cèl·lules NK agressiva (Willemze et al., 2013; Lima, 2013).

Existeix també la descripció d'una associació entre el **virus de l'hepatitis C** i el limfoma limfoplasmacític, limfoma esplènic de la zona marginal i limfoma difús de cèl·lula B gran (Giordano et al., 2007).

El **virus de la leucèmia de cèl·lules T humà (HTLV) tipus 1 (HTLV-1)**, és menys freqüent i es relaciona amb la leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult. Sobretot a les illes del sud de Japó i en la zona del Carib. S'estima que els portadors de HTLV-1 tenen una possibilitat de patir la malaltia al llarg de la vida d'un 5% (Cleghorn et al., 1995; Proietti et al., 2005).

El **virus herpes humà tipus 8 (HHV-8)** associat al limfoma relacionat amb cavitats corporals o limfoma d'efusió primària. Predominantment en pacients amb SIDA. Aquest virus va ser descrit originalment en lesions tumorals del Sarcoma de Kaposi associades a SIDA. Un altre tipus relacionat al HHV-8 és el limfoma associat a la malaltia de Castleman que també és més

freqüent en malalts de SIDA (Carbone et al., 2000; De Sanjosé et al., 2004; Ceserman et al., 1995; Oksenhendler et al., 2002).

En el limfoma de la zona marginal extranodal, la localització gàstrica està relacionada en el context d'infecció per **Helicobacter pylori**, la **Clamidia psittaci** en el limfoma d'annexes oculars, el **Campylobacter jejuni** en el limfoma de budell i la **Borrelia burgdorferi** en el limfoma a pell (Suarez et al., 2006; Colli et al., 2004; Ferreri et al., 2012).

La **Coxiella burnetii** associada a limfoma difús de cèl·lula B gran i limfoma fol·licular (Melenotte et al., 2016).

Alteracions de la immunitat

Estats de supressió immunitària, processos d'immunodeficiència primaris i secundaris predisposen a una incidència més elevada de patir una NL. El cas més freqüent és la infecció per HIV, però també en pacients trasplantats o pacients amb alguna deficiència immunitària genètica com l'atàxia telangièctasi i la síndrome de Wiskott-Aldrich s'associen a un risc elevat de LNH (Coté et al., 1996; Shiels et al., 2008; Engels et al., 2006; Shiels et al. 2013; Shiels et al., 2016; Filipovich et al., 1992).

Les malalties autoimmunes i inflamatòries cròniques també predisposen a un major risc de NL. Els pacients amb **Síndrome de Sjögren** de limfoma de la zona marginal extranodal de glàndules lacrimals, la **tiroïditis de Hashimoto** en el limfoma de tiroïdes. L'**artritis reumatoide** o el **lupus eritematós sistèmic** fan més susceptibles als pacients de presentar un LNH així com la **malaltia celíaca** amb més risc de presentar un limfoma de tipus T extranodal (Bende et al., 2009; Mellekjær et al., 2008; Smedby et al., 2006; Zintzaras et al., 2005).

Altres factors

Determinats gens estan associats a un augment del risc d'alguns LNH, com són el limfoma fol·licular, el limfoma difús de cèl·lules B gran i la leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites (Conde et al., 2010; Cerhan et al., 2014; Benavente et al., 2018).

Alguns factors ocupacionals també estan relacionats amb major risc de NL com són els agricultors, alguns autors ho han associat a pesticides i herbicides o treballadors de la fusta, de la indústria del petroli, plàstics i maquinistes amb llarg temps d'exposició als fums de motors dièsel (Buckley et al., 2000).

Factors ambientals o estils de vida com el **tabac** s'ha relacionat amb alguns tipus de LNH, sobretot al limfoma fol·licular i limfoma perifèric de cèl·lules T (Linet et al., 2014; Wang et al., 2014; Diver et al., 2012; Diver et al., 2014; Jamal et al., 2015).

Les **pròtesis mamàries** s'associen amb el limfoma de mama anaplàsic de cèl·lules grans ALK negatiu. Sobre tot en pròtesis texturades i la causa es pensa que pot ser inflamatòria i multifactorial. Un estudi epidemiològic holandès aporta una incidència de 0,1 - 0,3 casos per cada 100.000 dones amb implants/any (De Jong et al., 2008).

La **obesitat** s'ha relacionat amb un risc més elevat de limfoma difús de cèl·lula B gran, mieloma i leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites (Castillo et al., 2014; Teras et al., 2014; Benavente et al., 2018).

Alguns estudis mostren associació entre la utilització de **tints pel cabell** abans de 1980 i el limfoma fol·licular (Zhang et al., 2004).

Les **radiacions ionitzants** també s'associen a un major risc de desenvolupar una NL. Les observacions més importants varen ser en objectivar un major risc de NL en els anys següents de les bombes atòmiques al Japó durant la segona guerra mundial (Anderson et al., 1972; Preston et al., 1994; Boice, 1992).

L'espectre electromagnètic mostra el conjunt de radiacions electromagnètiques en funció de la seva longitud d'ona i freqüència. Les radiacions ionitzants són les que tenen una longitud d'ona més curta i tenen energia suficient per ionitzar la matèria, extraient els electrons lligats a l'àtom. En funció dels teixits i cèl·lules irradiades, els efectes de les radiacions en l'organisme poden classificar-se en efectes genètics i somàtics. Els efectes genètics són aquells que afecten a les cèl·lules germinals i poden transmetre's a la descendència. Els efectes somàtics són aquells que únicament afecten a les cèl·lules del propi individu irradiat. Amb la ionització apareixen substàncies químiques altament reactives i nocives per la cèl·lula i això donarà lloc a trastorns biològics i seguidament alteracions morfològiques i funcionals que poden presentar-se després de la irradiació.

Les radiacions ionitzants s'utilitzen pel tractament de les neoplàsies, entre elles les NL. Són neoplàsies que requereixen menys dosis de radiació ionitzant per induir l'apoptosi de la cèl·lula que els tumors epitelials. Així, mentre en els tumors epitelials les dosis necessàries són generalment entre 50-75 Grays (Gy), en les NL amb dosis entre 24 i 45 Gy habitualment s'aconsegueix el control de la malaltia.

2.4. Definició, característiques, tractament i epidemiologia de les diferents neoplàsies limfoides segons la classificació de la WHO 2008

2.4.1. Limfoma de Hodgkin

Definició

El LH es una neoplàsia hematològica maligne, clonal derivada de cèl·lules B madures i que s'origina en el teixit limfàtic

La classificació de la WHO 2008 divideix el LH en LH clàssic (LHc) i LH predomini limfocític nodular (LHpln). El LHc esta subdividit en 4 subtipus: esclerosis nodular, cel·lularitat mixta, depleció limfocítica i ric en limfòcits (Taula 6).

Taula 6. Classificació dels limfomes de Hodgkin segons la World Health Organization 2008 (WHO 2008) i la seva correspondència amb els codis de la Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, tercera edició (ICD-O-3).

Subtipus	ICD-O-3
Limfoma de Hodgkin	
Limfoma de Hodgkin clàssic	
Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits	9651
Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	9663-9667
Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	9652
Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	9653-9655
Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	9650, 9661-9662
Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular	9659

NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Característiques i tractament

El LHc es caracteritza per la presència de cèl·lules de Reed-Sternberg i el LHpln per la presència de cèl·lules popcorn o de predomini limfocític. L'immunofenotip de les cèl·lules del LHc és positiu pel marcador CD30, CD15, ocasionalment per CD20 i negatiu per CD45. Per contra, el LHpln és positiu per CD20 i CD45 i negatiu per CD30 i CD15.

L'estadificació es fa mitjançant el sistema d'Ann Arbor (Taula 7).

Taula 7. Classificació d'Ann Arbor.

Estadi I	Afectació d'una única regió ganglionar (I) o d'un únic lloc u òrgan extraganglionar (IE).
Estadi II	Afectació de dos o més regions ganglionars en el mateix costat del diafragma (II) o afectació localitzada d'un lloc extraganglionar u òrgan (IIE) i una o més regions ganglionars en el mateix costat del diafragma.
Estadi III	Afectació de regions limfàtiques ganglionars a ambdós cantons del diafragma (III), que poden estar acompanyades per afectació localitzada d'un lloc u òrgan extraganglionar (IIIE) o esplènica (IIIS).
Estadi IV	Afectació difusa o disseminada d'un o més òrgans extraganglionars distants, amb o sense afectació associada dels ganglis limfàtics.
A	Sense símptomes B (febres, sudoració nocturna, pèrdua de pes superior al 10% del pes corporal en els 6 mesos previs).
B	Presència de símptomes B.

Es registra també la presència d'astènia o la pruija però no influeixen en l'estadiatge.

La mostra recomanada pel diagnòstic anatomopatològic és la biòpsia d'una adenopatia. La tomografia per emissió de positrons-tomografia axial computada (PET-TAC) és la prova estàndard per l'estudi d'extensió en el LH.

D'acord amb l' "European Organisation for Research and Treatment of Cancer" (EORTC)/ "Lymphoma Study Association" (LYSA) i "German Hodgkin Study Group" (GHSG) els pacients amb LH es divideixen en grups de risc en funció de l'estadiatge i factors pronòstics. Aquests inclouen l'existència o no de massa mediastínica voluminosa o superior a un terç de l'amplada del mediastí, la velocitat de sedimentació globular superior a 30 mm/h amb símptomes B que inclouen febre, sudoració nocturna, pèrdua inexplicable de pes superior al 10% en 6 mesos o superior a 50 mm/h sense símptomes B, edat superior o igual a 50 anys i el número d'àrees ganglionars afectes (≥ 3 per GHSG o ≥ 4 per EORTC o LYSA) (Eichenauer et al., 2018).

Estratificació del LHc segons factors de risc i estadis:

-Estadi I i II favorable o limitat sense factors de risc

-Estadi I i II desfavorable o intermedi amb un o més factors de risc

-Estadi III i IV avançat

S'han establert els criteris d'estadificació i de resposta pel que fa als limfomes en la PET-TAC amb una escala de cinc Criteris de Deauville. On es consideren que els punts 1,2,3 són

negatius i 4 i 5 positius per malaltia. Els Criteris de Deauville 1,2,3 la captació és menor o igual a l'hepàtica i els Criteris de Deauville 4,5 la captació és major a l'hepàtica. Es considera els 1 i 2 resposta completa metabòlica, el 3 resposta completa metabòlica amb massa residual, el 4 resposta parcial metabòlica sense aparició de noves lesions i el 5 sense resposta metabòlica o progressió metabòlica de la malaltia.

En funció d'un o altre grup hi ha diferents actituds terapèutiques en el LHc. En general, el tractament és quimioteràpia (QT) seguida de radioteràpia (RT). Els règims de QT més habituals inclouen la doxorubicina, bleomicina, vinblastina i dacarbacina (ABVD) i la bleomicina, etopòsid, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona i prednisona a dosis escalada (BEACOPPesc). Al llarg dels anys s'han vist els efectes adversos dels tractaments, sobretot el risc cardiovascular i segons càncers, i això ha fet que més recentment es modifiquessin tant les dosis de RT com els volums del tractament amb radiacions. El tipus així com el nombre de cicles de QT i els volums i dosis de RT vindran determinats per l'estadi i el grup pronòstic. El tractament estàndard de la recaiguda del LHc és altes dosis de QT i trasplantament autòleg de cèl·lules mare (ASCT). El tractament del LHpln només en estadi I i sense factors de risc és RT. En els demés casos el tractament indicat és el mateix que en el LHc. La recaiguda en el LHpln, si aquesta és localitzada es tracta amb fàrmacs anti-CD20 sense QT. Si la recaiguda és amb factors de risc o estadi avançat es pot afegir a l'anti-CD20 la QT. La QT seguida de ASCT no està demostrada en estudis prospectius (Yahalom et al., 2002; Eichenauer et al., 2018).

Epidemiologia

Els LH representen aproximadament un 10% de tots els limfomes i la resta, el 90% són LNH. El LHc representa el 95% dels casos de tots els LH i el LHpln el 5%. La incidència del LH en funció dels diferents estudis va típicament des de 2 a 3,4 casos/100.000 habitants/any. La distribució és bimodal amb una major incidència entre els 15-35 anys i un segon pic a partir dels 60 anys, amb una ratio home/dona que oscil·la entre 1,17 i 1,8 (Luminari et al., 2007; Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Ferlay et al., 2013; Ferlay et al., 2018; Sant et al., 2010; Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006; Solans et al., 2017; Galceran et al., 2017). Un estudi del grup "Cancer Registry based Project on Haematologic Malignancies" (HAEMACARE) publicat al 2010 mostra una incidència a Europa en taxa ajustada per edat de 2,41 casos/100.000 persones/any i objectiva diferències en funció de la regió Europea (Sant et al., 2010).

S'han publicat dades d'incidència del LH a la infància i adolescència a Espanya i suposen el 47,2% de tots els limfomes en pacients entre els 0 i 19 anys amb una incidència de 11,5 casos/1.000.000 persones/any i amb diferències segons l'edat, així la incidència entre 0 i 14 anys és de 5,4 casos per 1.000.000 persones/any i entre els 15 i 19 anys la incidència és de 32,5 casos per 1.000.000 persones/any i amb predomini en el sexe masculí amb una ratio en nens de 1,6 i en adolescents de 1,2 (Marcos-Gragera et al., 2018).

Les diferents publicacions epidemiològiques dels limfomes objectiven una supervivència observada a 5 anys del LH en global que s'aproxima al 80% i una supervivència relativa a 5 anys entre el 79,3% i el 86% en funció dels diferents estudis (Jayasekara et al., 2010; Ye et al., 2017; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015; Chirlaque et al., 2018; Chirlaque et al., 2010; De Angelis et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2011). Alguns estudis mostren un

augment de la supervivència relativa en els darrers anys, així com variacions entre regions i països i diferències en funció de l'edat amb una supervivència relativa del 92,8% en pacients entre els 15 i 44 anys i del 36% en majors de 75 anys (Ye et al., 2017; Sant et al., 2014; De Angelis et al., 2015). Tal i com s'objectiva en algun estudi epidemiològic el LHpln te una millor supervivència relativa a 5 anys que el LHc, 95,8% i 84% respectivament (Marcos-Gragera et al., 2011). En el cas de LHc també s'han demostrat diferències en funció del subtipus, així el LHc esclerosis nodular te millor supervivència observada i supervivència relativa que el LHc cel·lularitat mixta, del 80,3% i 86% i del 63,3% i 69,3% respectivament (Smith et al., 2015). Dades de supervivència del LH a la infància i adolescència a Espanya mostren una supervivència observada a 5 anys en pacients entre 0 i 19 anys del 94% en el període entre el 2001 i el 2005 (Marcos-Gragera et al., 2018).

2.4.2. Limfomes no Hodgkin

Definició

Són neoplàsies malignes del sistema limfàtic caracteritzades per l'absència de cèl·lules de Reed-Sternberg. La classificació de la WHO 2008 divideix el LNH en leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors, LNH de cèl·lules B madures i LNH de cèl·lules T/NK madures (Taula 5).

Característiques i tractament

Els LNH formen un ampli ventall de NL de gran heterogeneïtat histològica, clínica i evolutiva. El 85-90% dels LNH són derivats de cèl·lules B, mentre que la resta són derivats de cèl·lules T o cèl·lules NK.

La clínica més freqüent és l'aparició d'adenopaties indolores i a diferència dels LH és més freqüent l'afectació de localitzacions múltiples i estructures extraganglionars. La clínica depèn de la localització, zona afecta i extensió de la malaltia, el més habitual, és que el pacient presenti alguna adenopatia perifèrica i poden tenir altres símptomes sistèmics com la pruija i la fatiga. A l'igual que en el LH el sistema d'estadificació d'Ann Arbor és el vigent per determinar l'extensió del LNH nodal en el moment del diagnòstic.

El diagnòstic es basa en una biòpsia adequada, be sigui excisional d'un gangli limfàtic o biòpsia del tumor en un òrgan afecte per obtenir suficient material per fer un correcte estudi immunohistoquímic i genètic. Cal fer una bona anamnesis, exploració física, estudi analític, de moll d'os si s'escau i estudis d'imatge. La PET-TAC és la prova d'imatge actualment més utilitzada i a l'igual que en el LH, en el LNH s'han establert els Criteris de Deauville d'estadificació i de resposta. L'escala dissenyada per l'"Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG) estableix la valoració de l'estat general dels pacients i és una de les variables que formen part de l'Índex Pronòstic Internacional (IPI) d'alguns LNH. El tractament anirà en funció de l'extensió de la malaltia així com dels diferents subtipus de LNH.

Epidemiologia

La incidència dels LNH en global és elevada en comparació amb els LH i en la majoria dels estudis en taxa ajustada per edat va típicament des del 14,01 a 31,1 casos/100.000 habitants/any en funció dels diferents estudis i de les variacions entre les diferents àrees geogràfiques (Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Dandoit et al., 2015). S'han estimat 72.580 casos nous de LNH en Estats units al 2016 (Siegel et al., 2016). La incidència dels diferents subtipus de LNH varia segons l'àrea geogràfica. Així per exemple els limfomes nasals extranodals de cèl·lules NK/T són més comuns de l'Est Asiàtic (en menor grau a nivell d'Amèrica Central i Amèrica del Sud) que en altres regions. Un estudi va demostrar que la distribució dels diferents subtipus de limfomes al Japó estava canviant i s'estava apropant a la distribució trobada en Estats Units suggerint que canvis en l'estil de vida podrien alterar les incidències (Chihara et al., 2014).

Els LNH en global tenen una incidència superior en homes que en dones amb una ratio compresa entre el 1,39 i 1,7 (Smith et al., 2015; Dandoit et al., 2015). La incidència augmenta a mida que augmenta l'edat amb una mediana que s'agrupa al voltant dels 70 anys (Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015; Ye et al., 2017).

Dades publicades a Espanya de la tendència dels LNH amb casos registrats entre el 1975 i el 2004 mostren un augment de la tendència del 5,74% anualment en homes entre els anys 1975 i el 1996 i del 6,58% en dones entre el 1975 i 1995 per posteriorment estabilitzar-se, objectivant que per grups d'edat, entre els 0 i 24 anys no hi havia canvis en la tendència i en canvi en el grup d'edat comprès entre els 25 i 39 anys hi troba que la incidència tendeix a disminuir en els darrers anys. Atribueixen l'estabilització dels LNH a partir del 1996 en part a la disminució de la incidència dels limfomes associats a la SIDA en adults joves (Marcos-Gragera et al., 2010a).

A nivell Europeu un estudi aporta dades d'incidència en LNH a la infància i adolescència. En menors de 15 anys i entre el període 1988 i 1997 la incidència és de 9,4 casos per 1.000.000 persones /any i amb un augment de la incidència de 0,9% per any. En adolescents, entre els 15 i 19 anys la incidència és de 15,9 casos per 1.000.000 persones/any i amb un augment de la incidència de l'1,7% anual (Izarzugaza et al., 2006). S'han publicat dades d'incidència del LNH (excloent el limfoma de Burkitt) a la infància i adolescència a Espanya i és de 6,4 casos per 1.000.000 persones/any entre 0 i 14 anys i de 13 casos per 1.000.000 persones/any entre els 15 i 19 anys (Marcos-Gragera et al., 2018).

Les diferents publicacions epidemiològiques dels limfomes objectiven una supervivència observada a 5 anys dels LNH que s'aproxima el 55% i una supervivència relativa a 5 anys entre el 57% i el 67% (Smith et al., 2015; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Chirlaque et al., 2018; Chirlaque et al., 2010; De Angelis et al., 2015). Alguns estudis mostren un augment de la supervivència relativa en els darrers anys, així com variacions entre països (Ye et al., 2017; De Angelis et al., 2015; van de Schans et al., 2011). A nivell europeu la supervivència observada a 5 anys a la infància en els casos diagnosticats entre el 1988 i el 1997 va ser del 77% amb diferències en funció de les regions, així en l'Europa de l'Est va ser del 58% i a l'Oest del 83% i a l'adolescència la supervivència observada va ser del 66% (32% a l'Europa de l'Est, a l'Oest del 64% i al Nord del 71%) (Izarzugaza et al., 2006). Dades de supervivència del LNH (excloent el limfoma de Burkitt) a la infància i adolescència (0-19 anys) a Espanya mostren una

supervivència observada a 5 anys en pacients del 73% en el període comprès entre el 2001 i el 2005 (Marcos-Gragera et al., 2018).

2.4.3. Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors

Definició

Són neoplàsies de cèl·lules B o T immadures. S'originen en el moll d'os i es diferencien en leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors i de cèl·lules T precursors. A la Taula 8 es mostren els diferents subtipus.

Taula 8. Classificació de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors segons la World Health Organization 2008 (WHO 2008) i la seva correspondència amb els codis de la Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, tercera edició (ICD-O-3).

Subtipus	ICD-O-3
Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	
Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	9728, 9811-9818, 9836
Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	9729, 9837
Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	9727, 9835

NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Característiques i tractament

El factor de risc més estudiat és l'exposició a les radiacions ionitzants durant la infància o adolescència. Alguns factors genètics, com l'existència de la trisomia 21 (Síndrome de Down) poden influenciar en l'aparició de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors a la infància. En els adults la susceptibilitat genètica pot jugar un paper en l'aparició d'aquestes NL, però també s'ha associat a factors no genètics com la obesitat i l'exposició al cuir o a la indústria tèxtil (Skibola et al., 2014; Castillo et al., 2012b).

Tant la leucèmia limfoblàstica de cèl·lules precursors com el limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors es consideren la mateixa entitat. En funció de l'afectació, presentació i expressió a sang perifèrica rebrà un o altre nom. El limfoma limfoblàstic de cèl·lules B és presenta més freqüentment amb afectació de ganglis limfàtics, pell i os i el de cèl·lules T es presenta més freqüentment com a massa mediastínica i predomina en homes joves. Les dues neoplàsies són ràpidament progressives i la infiltració del sistema nerviós central és freqüent.

El tractament es basa en teràpies intenses com són QT que s'utilitzen per tractar limfomes d'alta agressivitat i leucèmies agudes (Lepetre et al., 2016).

Epidemiologia

La leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors representa el 4% del total de les neoplàsies i la incidència en funció dels diferents estudis varia entre el 1,42 a 2,2 casos/100.000 habitants/any (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Jayasekara et al., 2010; van Leeuwen et al., 2014; Dandoit et al., 2015; Sant et al., 2010; Solans et al., 2019).

La leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors és més incident que la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors, en el primer cas de 0,76 a 2,1 casos/100.000 habitants/any i en el segon cas de 0,1 a 0,22 casos/100.000 habitants/any, en homes és superior que en dones en especial la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors amb una ratio que oscil·la entre 1,5 i 2,5 (Marcos-Gragera et al., 2006; Morton et al., 2006, Teras et al., 2016). Hi ha dos pics d'incidència, un en nens, adolescents i gent jove per sota dels 25 anys i l'altre pic s'inicia a partir dels 65 anys i va augmentant a mida que avança l'edat (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014).

S'han publicat dades d'incidència dels limfomes a Espanya a la infància i adolescència amb casos en el període entre el 1983 i 2007 i la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors suposen el 30,2% de tots els LNH (Marcos-Gragera et al., 2018). Així mateix una publicació amb dades epidemiològiques de leucèmies a la infància i adolescència a Espanya en el període comprès entre el 1983 i el 2007, la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors representa el 97,9% en nens (0-14 anys) i el 97,8% en adolescents (entre 15-19 anys) de totes les leucèmies limfoides (Marcos-Gragera et al., 2017). Un altre estudi epidemiològic mostra dades d'incidència de leucèmia de casos entre els 0 i 14 anys registrats a Espanya entre el 1993 i el 2002 amb una incidència per la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors de 42,7 per milió. El fenotipus estava especificat en el 94% dels casos i un 82,5% eren precursors de cèl·lules B amb una incidència de 33,8 per milió i per cèl·lules precursors T de 6,4 per milió i amb una major incidència per nens amb edats entre els 1 i 4 anys (Marcos-Gragera et al., 2010b).

Malgrat la millora dels tractaments, la supervivència és baixa, així, la supervivència relativa a 5 anys a Europa és del 39,4% i varia en funció de les regions, més baixa en l'Europa de l'Est (30,8%) i més alta en el Nord i Centre d'Europa amb un 44,1% i 41,7% respectivament (De Angelis et al., 2015). També varia en funció de la raça, sent pitjor a la raça negra (Teras et al., 2016). A mida que augmenta l'edat del diagnòstic la supervivència disminueix amb una supervivència relativa del 84,4% en pacients amb edats inferiors a 14 anys fins el 8,8% en pacients per sobre dels 70 anys, observant una pitjor supervivència en pacients de més edat (Marcos-Gragera et al., 2011; Jayasekara et al., 2010).

Un estudi internacional aporta dades epidemiològiques de supervivència en la infància. Els casos són proporcionats pels diferents Registres de Càncer que participen en el programa CONCORD, liderat pel Grup de Supervivència al Càncer de *Cancer Research UK* de l'Escola d'Higiene i Medicina Tropical de Londres, en el Regne Unit. Participen 198 registres de 53 països, són casos amb edat de 0 a 14 anys i diagnosticats entre el 1995 i el 2009. Mostren variacions entre països en les leucèmies limfocítiques, així en el darrer període, del 2005 al 2009 la supervivència neta a 5 anys va des del 52,4% a Cali (Colòmbia) fins el 91,6% en els registres alemanys i la supervivència per la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules

precursoras és propera a la de totes les leucèmies limfoides amb variacions similars. També objectiva un augment de la supervivència en els darrers anys, des del 1995-1999 al 2005-2009 en la majoria de països (Bonaventure et al., 2017). Dades de supervivència de leucèmies a la infància i adolescència (0-19 anys) a Espanya mostren una supervivència observada a 5 anys del 74% en el període comprès entre el 1991 i 1995 al 83% en el període del 2001 al 2005 (Marcos-Gragera et al., 2017).

2.4.4. Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures

Definició

Són neoplàsies de cèl·lules B madures. La classificació de la WHO inclou un gran nombre de subtipus. A la Taula 9 es relacionen els diferents subtipus amb el seu codi ICD-O-3.

Taula 9. Classificació dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures segons la World Health Organization 2008 (WHO 2008) i la seva correspondència amb els codis de la Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, tercera edició (ICD-O-3).

Subtipus	ICD-O-3
Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures	
Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	9670, 9823
Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B	9833
Limfoma del Mantell	9673
Limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström	9671, 9761
Limfoma difús de cèl·lula B gran	
Limfoma B difús de cèl·lula gran, NOS	9684, 9680 (exclou C44.0-44.9, C49.9, C71.0-71.9)
Limfoma de cèl·lula B gran ric en cèl·lules T/histiòcits	9688
Limfoma primari cutani de cèl·lules B grans "leg type"	9680 (C44.0-44.9)
Limfoma de cèl·lula B gran del sistema nerviós central	9680 (C71.0-71.9)
Limfoma intravascular de cèl·lules B grans	9712, 9680 (C49.9)
Limfoma de cèl·lula B gran ALK+	9737
Limfoma plasmablàstic	9735
Limfoma de cèl·lula B gran en malaltia de Castleman multicèntrica associat a HHV-8	9738
Limfoma mediastínic (timus) de cèl·lules B grans	9679
Limfoma d'efusió primària	9678
Limfoma/leucèmia de Burkitt	9687,9826
Limfoma de la zona marginal	
Limfoma esplènic de la zona marginal	9689
Limfoma de la zona marginal extranodal	9699 (exclou C77.0-C77.9)
Limfoma de la zona marginal nodal	9699 (C77.0-C77.9)
Limfoma fol·licular	
Limfoma de centre fol·licular primari cutani	9597, 9690 (C44.0- C44.9)
Limfoma fol·licular	9691, 9695, 9698
Leucèmia de cèl·lules peludes	9940
Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques	
Plasmocitoma solitari ossi	9731
Plasmocitoma extraossi	9734
Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	9732, 9733
Malaltia de cadenes pesades	9762
Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	9596
Limfoma amb component de difús de cèl·lula gran i Burkitt	9680

NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*; SNC: Sistema nerviós central; ALK: Anaplàstic lymphoma kinase; HHV-8: virus herpes humà tipus 8

Es descriuen les característiques, el tractament i l'epidemiologia dels diferents subtipus de LNH de cèl·lules B madures.

2.4.4.1. Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites

Característiques i tractament

Són neoplàsies de limfòcits petits amb una alteració hematopoètica monoclonal caracteritzada per una expansió progressiva de limfòcits de la línia B. S'anomena leucèmia limfàtica crònica (LLC) quan hi ha presentació d'aquests limfòcits en sang perifèrica i moll d'os, mentre que el cas no leucèmic amb afectació de ganglis limfàtics s'anomena limfoma limfocític de cèl·lules petites (LLCP). S'ha suggerit a la bibliografia una susceptibilitat genètica amb famílies de risc (Eichhorst et al., 2015).

Abans del 2008 es considerava LLC quan el recompte de limfòcits en sang perifèrica era $>5 \times 10^9/L$, però posteriorment al 2008 es va modificar la definició de la malaltia i els limfòcits havien de ser tots de tipus B (Turner et al., 2010; Good et al., 2008). Els dos mètodes d'estadiatge més àmpliament acceptats són el de Rai i el de Binet que es basen en paràmetres biològics i clínics. L'estadi juntament amb la identificació de marcadors moleculars i cel·lulars marcarà el pronòstic d'aquests pacients (Hallek, 2019).

El tractament en estadis precoços no modifica les expectatives dels pacients que sovint, estan asimptomàtics. El tractament convencional quan hi ha símptomes no té una finalitat curativa, i únicament pretén el control de la malaltia buscant sempre ocasionar la mínima toxicitat. Si el tractament està indicat inclou en funció de les característiques de la malaltia i del pacient diversos esquemes de QT sola o combinada i/o anticossos monoclonals.

Epidemiologia

És la leucèmia més freqüent en el món occidental amb una incidència de 2 a 5,17 casos/100.000 habitants/any en funció de les diferents publicacions i àrees geogràfiques. La incidència és discretament més alta en homes amb una ratio que oscil·la entre 1,4 i 2 i augmenta a mida que avança l'edat amb una mediana que s'agrupa sobre els 70 anys (Marcos-Gragera et al., 2006; Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Dores et al., 2007; Sant et al., 2010; van Leeuwen et al., 2014; Jayasekara et al., 2010; Ye et al., 2017). Un treball publicat al 2018 per part del Registre del Càncer de Girona amb casos diagnosticats entre el 1998 i 2013 mostra una incidència de la LLC/LLCP en taxa crua i taxa ajustada per edat a la població mundial de 6,49 i 3,28 casos/100.000 habitants/any respectivament entre el 1998 i el 2008 i de 5,53 i 2,73 casos/100.000 habitants/any respectivament entre el 2009 i el 2013 (Solans et al., 2018).

La supervivència observada a 5 anys en general està per sobre del 60% i la supervivència relativa a 5 anys varia en funció de la raça, de l'edat i del període de diagnòstic, normalment per sobre del 65% i en els casos més favorables per sobre del 75% (Jayasekara et al., 2010; Teras et al., 2016; Ye et al., 2017; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2011). Un estudi objectiva una supervivència relativa a 5 anys a Europa del 70,4% i varia en funció de les regions, més baixa en l'Europa de l'Est (58%) i més alta en el Nord i Centre d'Europa (74%) i també varia en funció dels diferents països, així en Àustria és del 67%, Croàcia del 52% i Bulgària del 45,5% (De Angelis et al., 2015).

2.4.4.2. Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B

Característiques i tractament

La leucèmia prolimfocítica (LPL) de cèl·lules B és una neoplàsia de prolimfòcits d'estirp cel·lular B. El diagnòstic es basa en una proporció de prolimfòcits a sang perifèrica de més del 55%, tot i que en molts casos la proporció és del 70-80%.

Clínicament la troballa més rellevant és una esplenomegàlia gegant. Les adenopaties són rares i infreqüents en l'estirp B. El 70% dels casos de LPL són de cèl·lules B (LPL-B).

Els pacients solen ser refractaris al tractament i no existeix un tractament estàndard. L'esplenectomia i la QT poden ser útils per controlar la malaltia durant un període de temps variable, malgrat el pronòstic és dolent.

Epidemiologia

Representen el 1% de totes les leucèmies limfocítiques. Segons algunes publicacions la incidència és inferior a un cas per 100.000 persones/any (Teras et al., 2016; Morton et al., 2006; van Leeuwen et al., 2014; Marcos-Gragera et al., 2006).

La mediana d'edat varia segons la forma, però en el cas de la LPL-B s'associa per sobre els 70 anys. Atès el seu curs clínic agressiu la mediana de supervivència no sol superar els 2-3 anys (Dearden, 2012).

2.4.4.3. Limfoma del Mantell

Característiques i tractament

És un LNH de cèl·lula B madura i en la major part dels casos el diagnòstic es realitza en estadi avançat, menys d'un 25% dels casos es presenten en estadis localitzats. La seva alteració citogenètica específica és la translocació (11:14) i expressió de ciclina D1. En més del 80% dels casos l'afectació és del tub digestiu. La PET-TAC és la prova essencial per l'estudi d'extensió, sobretot en aquells estadis localitzats (I-II).

L'afectació del sistema nerviós central és rara en pacients asimptomàtics. La punció lumbar està recomanada en pacients d'alt risc, amb augment de L-lactat deshidrogenasa o variant blastoide o amb símptomes neurològics (Cheah et al., 2013).

En la majoria de casos el comportament és agressiu i només uns pocs es presenten de forma indolent i es caracteritzen per una forma leucèmica no nodal, afectació del moll d'os i esplenomegàlia. Els pacients amb un Ki67 $\leq 10\%$ i un factor de transcripció SOX 11 negatiu poden tenir un curs més indolent, però no són marcadors específics (Fernández et al., 2010). Quan hi ha sospita de curs indolent una actitud expectant amb seguiment estret sembla apropiada.

Els limfomes del Mantell presenten diferents grups de risc en funció de l'IPI pel limfoma del Mantell (MIPI) definit per diferents variables o factors pronòstics (Taula 10). Els grups de risc es defineixen segons la suma de punts en funció de la presència o no dels diferents factors

pronòstics, així entre 0-3 punts es tracta d'un baix risc, entre 4-5 punts d'un risc intermedi i entre 6 i 11 punts d'un alt risc (Hoster et al., 2008).

Taula 10. Índex Pronòstic Internacional pel limfoma del Mantell (MIPI).

Punts	Edat, anys	ECOG	Lactat deshidrogenasa. Límit superior a la normalitat	Leucòcits, 10 ⁹ /L
0	<50	0-1	<0,67	<6,7
1	50-59	-	0,67-0,99	6,7-9,9
2	60-69	2-4	1,00-1,49	10,0-14,9
3	≥70	-	≥1,50	≥15,0

ECOG: de l'anglès *Eastern Cooperative Oncology Group*.

El tractament contempla l'autotrasplantament en primera resposta completa. Els pocs casos diagnosticats en estadis localitzats es recomana QT, pocs cicles "short course" (3 cicles) + RT de consolidació. Estadis I-II amb tumor voluminós o factors adversos la QT és el tractament d'elecció i la RT a valorar individualment. En estadis avançats el tractament d'elecció és sistèmic amb QT i anirà en funció de l'edat i comorbiditat. Al 2017 es publiquen les recomanacions terapèutiques segons les guies de la Societat Europea d'Oncologia Mèdica (ESMO) (Dreyling et al., 2017).

Epidemiologia

El limfoma del Mantell te una incidència baixa, < 1 cas/100.000 habitants/any i sol donar-se en edats avançades amb una edat mediana entre els 67 i 74 anys en funció de l'estudi i predomini en el sexe masculí amb una ratio home/dona que oscil·la entre 1,8 i 3,1 (Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; van Leeuwen et al., 2014; Smith et al., 2015; Ye et al., 2017; Marcos-Gragera et al., 2006; Morton et al., 2006; Teras et al., 2016). Un article epidemiològic amb dades del "Surveillance, Epidemiology, and End Results" (SEER) mostra diferències en la incidència en funció de la raça, amb predomini de la raça caucàsica (Zhou et al., 2008).

Les diferents publicacions epidemiològiques dels limfomes objectiven una supervivència observada a 5 anys per sota del 45% i en algun estudi del 25% (Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015). La supervivència relativa a 5 anys publicada en la majoria dels estudis està entre el 43,8% i el 62%, varia en funció de la raça, i en alguna publicació és inferior al 40% (Dandoit et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2011; Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007; Smith et al., 2015).

2.4.4.4. Limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström

Característiques i tractament

El limfoma limfoplasmacític (LLP) o macroglobulinèmia de Waldenström (MW) és una proliferació neoplàsica de limfòcits B de cèl·lules petites, limfòcits plasmocitoides i cèl·lules plasmàtiques. Les classificacions no diferencien entre LLP i MW. Si hi ha absència d'immunoglobulina M en sèrum es considera LLP en canvi si hi ha pic de la proteïna monoclonal, immunoglobulina M, es considera MW (Fritz et al., 2000; Jaffe et al., 2001). Cal fer el diagnòstic diferencial amb altres malalties, com la gammapatia monoclonal de significat incert o el mieloma múltiple.

Els òrgans afectats solen ser el moll d'os, ganglis limfàtics i melsa. Associats en la majoria dels casos a alts nivells de proteïna sèrica monoclonal tipus immunoglobulina M que provoca hiperviscositat (Buske et al., 2013).

Pel que fa al tractament, en pacients asimptomàtics a l'igual que altres limfomes indolents s'opta per una actitud expectant. En pacients simptomàtics hi ha varies opcions, entre les que cal mencionar els agents alquilants, anàlegs de les purines, bendamustina, bortezomib i rituximab, sols o en combinació (Buske et al., 2013).

Epidemiologia

El LLP/MW te una incidència baixa, < 2 casos/100.000 habitants/any. És una malaltia de gent gran amb una mediana d'edat que s'agrupa sobre els 70 anys i amb predomini del sexe masculí amb una ratio entre 1,5 i 2,5 en funció de les diferents publicacions (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007; van Leeuwen et al., 2014; Marcos-Gragera et al., 2006; Dandoit et al., 2015; Pheko et al., 2008).

En general la MW te un curs crònic però progressiu. La supervivència varia segons l'estat general i l'edat, hemoglobina al diagnòstic i raça (Teras et al., 2016; Pheko et al., 2008). La supervivència observada a 5 anys és del 55%-60% de i la relativa del 70% (Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015).

2.4.4.5. Limfoma difús de cèl·lula B gran

Característiques i tractament

El limfoma difús de cèl·lula B gran (LBDCG) és un LNH de cèl·lules B madures. El LBDCG comprèn varis subtipus amb els codis de la ICD-O-3: 9678-9680, 9688, 9684, 9712, 9735, 9737 i 9738. El més freqüent en l'adult i de predomini en el sexe masculí és el LBDCG, no especificat (NOS) que correspon als codis 9684, 9680 (exclou C44.0-44.9, C49.9, C71.0-71.9). Han estat identificats alguns factors de risc com són la historia familiar de limfoma, les malalties autoimmunes, l'afectació per HIV, afectació per virus de la hepatitis C, obesitat en adults joves i exposició a factors ambientals (Shiels et al., 2013; Morton et al., 2014).

L'IPI s'estableix en funció d'unes variables desfavorables, a cada variable se l'hi dona un punt i la suma de punts prediu el pronòstic i marca el tractament.

Taula 11. Índex Pronòstic Internacional per limfomes agressius (IPI).

Factor	0	1
Edat	≤ 60	> 60
Estadi (Ann Arbor)	I-II	III-IV
ECOG	0-1	2-4
Lactat deshidrogenasa	Normal	Valor superior al normal
Compromís extranodal	≤ 1 localització	2 o més localitzacions

ECOG: de l'anglès *Eastern Cooperative Oncology Group*.

De 0-1 punt es considera de baix risc, 2 punts de risc intermedi/baix, 3 punts de risc intermedi/alt i 4-5 punts d'alt risc. En pacients ≤ 60 anys s'utilitza l'IPI ajustat a l'edat utilitzant com variables desfavorables l'ECOG ≥ 2, l'estadi avançat (III-IV) i la lactat deshidrogenasa sèrica augmentada, on la puntuació 0 es de baix risc, puntuació 1 de risc intermedi/baix, puntuació 2 de risc intermedi/alt i puntuació 3 d'alt risc.

La majoria s'originen en els ganglis limfàtics però poden tenir presentació extranodal de debut. La localització extranodal més freqüent és el tracte gastrointestinal, però hi ha altres localitzacions i òrgans en els que es poden originar com són el mediastí, testicle, sistema nerviós central, mama i os (Vitolo et al., 2016; Moller et al., 2004). Cada una d'aquestes localitzacions amb un maneig clínic diferent (Tilly et al., 2015). Un terç dels pacients es presenten en estadis localitzats (I i II), en forma de massa ganglionar o extraganglionar de creixement ràpid acompanyat o no de símptomes B. El 66% es presenten en estadis disseminats (III-IV) i fins un 40% dels casos tenen afectació extraganglionar.

L'avenç més important en el maneig terapèutic ha estat la inclusió del rituximab als esquemes de QT amb antraciclins. El règim de QT més habitual que inclou el rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina i prednisona (R-CHOP) administrat cada 21 dies és el tractament estàndard i afegir rituximab a la QT en els LBDCG ha augmentat la supervivència de manera significativa (Sehn et al., 2005; Abramson et al., 2005; Coiffier et al., 2002; Feugier et al., 2005).

Els estadis localitzats, es poden tractar amb RT exclusiva però el tractament estàndard és amb QT i en funció dels cicles de QT i resposta es valora la indicació de RT de consolidació. En estadis avançats el tractament d'elecció és la QT. Tradicionalment les masses voluminoses s'havien tractat amb RT després de QT però actualment en cas de PET-TAC negativa per malaltia no es planteja el tractament de malaltia voluminosa amb RT (Vargo et al., 2015; Ng et al., 2016; Held et al., 2014; Shi et al., 2013; Kwon et al., 2015; Jegadeesh et al., 2015; Horning et al., 2004). La profilaxia del sistema nerviós central esta indicada en pacients amb alt risc d'afectació del mateix (Tilly et al., 2015; Vitolo et al., 2016).

Els pacients en recaiguda o que no obtenen una resposta completa al tractament de primera línia son candidats si l'estat general ho permet a ASCT i els pacients que no responen a ASCT

poden ocasionalment beneficiar-se de transplantament al·logènic (Gisselbrecht et al., 2010; Fenske et al., 2016).

Dins els LBDCG tenim subgrups de comportament més agressiu com els limfomes anomenats doble hit i triple hit. Aquests no estan contemplats a l'anàlisi d'aquesta tesi donat que aquests subgrups s'han incorporat en la darrera revisió de la classificació de la WHO 2016.

Epidemiologia

La incidència del LBDCG va des de 2,6 a 7,14 casos/100.000 habitants/any en funció de les diferents publicacions. La incidència és superior en homes amb una ratio home/dona que oscil·la entre 1,4 i 1,8 i edat mediana entre els 64 i 70 anys. Varia considerablement segons regions i països i augmenta amb l'edat. La majoria són nodals i la baixa freqüència dels LBDCG d'origen extranodal fa difícil l'anàlisi dels factors epidemiològics específics de cada localització (Morton et al., 2006; Luminari et al., 2007; Teras et al., 2016; Jayasekara et al., 2010; van Leeuwen et al., 2014; Marcos-Gragera et al., 2006; Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015; Sant et al., 2010).

Les diferents publicacions epidemiològiques dels limfomes mostren una supervivència observada pel LBDCG a 5 anys del 46% i una supervivència relativa entre el 49,3% i el 62%. La supervivència varia en funció de la raça, l'edat i l'estadiatge, els estadis localitzats tenen millor pronòstic (Teras et al., 2016; Ye et al., 2017; Jayasekara et al., 2010; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2011). Un estudi objectiva una supervivència relativa a 5 anys a Europa del 51,4% i varia en funció de l'edat, del 73,2% entre els 15 i 44 anys i del 34,3% en majors de 75 anys, també mostra discretes diferències en funció de les regions, des del 48% a l'Europa de l'Est al 53% a Irlanda, Regne Unit i Europa Central (De Angelis et al., 2015). S'ha evidenciat una important millora de la supervivència en els darrers anys a tota Europa i l'augment de la supervivència sobretot s'ha publicat des de la introducció del rituximab en el tractament d'aquests limfomes (Sehn et al., 2005; Abramson et al., 2005; Coiffier et al., 2002; Feugier et al., 2005).

Seguidament es descriuen altres subtipus de LBDCG de menor incidència [9688, 9680 (C44.0-44.9), 9680 (C71.0-71.9), 9712, 9680 (C49.9), 9737, 9735, 9738, 9679, 9678]:

Limfoma de cèl·lules B gran ric en cèl·lules T/histiòcits

Característiques i tractament

Proliferació constituïda per cèl·lules B grans aïllades, que correspon aproximadament al 10% de la cel·lularitat, distribuïdes en un fons de limfòcits T i histiòcits. Sol presentar-se en estadis avançats, tant nodal com extranodal, amb freqüent compromís de ganglis, hepàtic, esplènic i de moll d'os. El tractament és igual que en el LBDCG.

Epidemiologia

És una neoplàsia poc freqüent, representa un 1-3% del total dels LBDCG en algunes sèries de casos, amb una mediana d'edat en la quarta dècada de la vida comparat amb el global dels LBDCG que solen ser cap a la sisena dècada de la vida i amb predomini en el sexe masculí

(Abransom, 2006). La seva baixa freqüència fa que només hi hagi sèries de casos, a excepció d'un estudi publicat al 2016 amb dades del SEER on la incidència és de 0,1 casos/100.000 persones/any.

Limfoma primari cutani de cèl·lules B grans "leg type"

Característiques i tractament

Es defineix com limfoma primari cutani aquell que es presenta a la pell sense evidència de malaltia extracutània en el moment del diagnòstic. El limfoma primari cutani de cèl·lules B grans "leg type" sol presentar-se en forma de nòduls cutanis sobretot a extremitats inferiors. El terme "leg type" és per la localització més freqüent a les extremitats inferiors, malgrat no és la única localització possible d'aquests tumors. Apareix sobretot en dones d'edat avançada. A diferència d'altres limfomes cutanis és de comportament agressiu amb tendència a la disseminació. Si és solitari o localitzat es tracta amb QT, habitualment R-CHOP i posteriorment RT. Si hi ha contraindicació per la QT, la RT exclusiva o combinada amb rituximab és una opció a considerar (Specht et al., 2015; Heinzerling et al., 2000; Wobser et al., 2011).

Epidemiologia

Després dels limfomes gastrointestinals, els limfomes extranodals primaris cutanis en general són el segon grup més freqüent de LNH extranodal, amb una incidència estimada anual de 1/100.000 habitants/any en països occidentals. De tots els limfomes cutanis, els limfomes de cèl·lules T són els més freqüents i els de cèl·lules B (primari cutani de la zona marginal, limfoma primari cutani de centre fol·licular i limfoma primari cutani de cèl·lules B grans "leg type") ho són menys i representen aproximadament el 20-25% de tots els limfomes primaris cutanis en el món occidental (Willenze et al., 2013; Willenze et al., 2005). En països del Sud-est Asiàtic els limfomes cutanis primaris de cèl·lules B són molt menys freqüents (Tan et al., 2003; Park et al., 2012). Les úniques dades epidemiològiques provenen d'un treball publicat al 2016 amb una incidència de 0,1 cas per 100.000 persones/any (Teras et al., 2016).

A diferència d'altres limfomes de cèl·lules B cutanis com són el limfoma de la zona marginal i el limfoma de centre fol·licular primari cutani que es comporten de forma indolent amb una supervivència a 10 anys del 90%, el limfoma primari cutani de cèl·lules B grans "leg type" te un pronòstic més desfavorable amb una supervivència a 5 anys d'aproximadament el 50% (Willenze et al., 2013; Specht et al., 2015).

Limfoma de cèl·lules B gran del sistema nerviós central

S'inclou en aquesta introducció dins l'apartat, que te per títol: Limfomes primaris del sistema nerviós central.

Limfoma intravascular de cèl·lules B grans

Característiques i tractament

Presentació limitada a l'espai intravascular, predominantment en petits vasos i capil·lars. Les localitzacions més freqüents són: sistema nerviós central, pell, pulmó, ronyons i glàndules adrenals. Pot haver afectació del moll de l'os. La presentació clínica és heterogènia i el comportament agressiu.

El tractament d'elecció és la QT i el rituximab millora el seu pronòstic. Un estudi comparatiu de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina i prednisona (CHOP) en 57 pacients versus R-CHOP en 49 pacients aporta una supervivència lliure de malaltia i supervivència global als 2 anys del 27% i 46% respectivament pel grup CHOP i 56% i 66% pel grup R-CHOP (Shimada et al., 2008). En aquells pacients que presenten compromís neurològic es podrien utilitzar esquemes amb altes dosis de metotrexat. L'ASCT millora el pronòstic, però és limitat donat que sol afectar a pacients grans i amb elevat ECOG (Ponzoni et al., 2007; Hong et al., 2014; Shimada et al., 2009).

Epidemiologia

La seva baixa freqüència fa que no hi hagi dades epidemiològiques, només sèries de casos (Hong et al., 2014; Shimada et al., 2008). Les úniques dades epidemiològiques procedeixen del treball publicat al 2016 per Teras et al. que sí inclou els subtipus de molt baixa incidència i objectiva una incidència <0,1 casos/100.000 persones/any.

Limfoma de cèl·lules B gran ALK positiu (ALK +)

Característiques i tractament

Es considera un síndrome clínic-patològic donat que té diferenciació plasmocel·lular, característiques clíniques, histopatològiques i immunohistoquímiques pròpies. L'afectació primària és principalment nodal amb pèrdua d'expressió del marcador CD20. Habitualment de comportament clínic agressiu, mal pronòstic i pobre resposta a les teràpies actuals. Donada l'habitual negativitat de CD20, el rol del rituximab és incert. Cobra importància l'ús de tractaments del mieloma, degut a la similitud de mecanismes patogenètics (Beltran et al., 2009).

Epidemiologia

És una variant histològica rara amb un escàs nombre de casos reportats a la Literatura. Afecta tant a nens com a adults i l'edat mitjana de presentació és de 38 anys. La seva baixa freqüència fa que només hi hagi sèries de casos a excepció del treball de Teras et al. publicat al 2016 que mostra una incidència <0,1 casos/100.000 persones/any.

No s'objectiven diferències en la supervivència entre adults i nens, ni per sexe. El factor més important associat a la supervivència és l'estadi al diagnòstic. Estadis avançats tenen una mediana de supervivència de 18 mesos (Beltran et al., 2009).

Limfoma plasmablàstic

Característiques i tractament

És un limfoma B amb un elevat índex proliferatiu (>90%). Relacionat amb el EBV i de localització predominantment extraganglionar. Es presenta sobretot com masses de ràpid creixement a la cavitat oral i tracte digestiu. També pot estar en altres localitzacions extranodals com són els sinus nasals, òrbita, pell, os i parts toves. L'afectació nodal és rara (Dong et al., 2005; Castillo et al., 2012a).

També es produeix característicament en estats d'immunodeficiència, sobretot en pacients afectes per HIV, però també en pacients amb trasplantaments previs i sotmesos a tractament amb immunosupressors intensos. Correspon a menys del 10% dels LBDCG en pacients HIV, tot i que també pot aparèixer en pacients HIV negatius. La QT en el règim de CHOP s'ha mostrat poc eficaç amb una supervivència mitja de pocs mesos, per aquesta raó es recomanen règims de QT més intensius i el trasplantament al·logènic esta considerat com una estratègia terapèutica per aquesta malaltia. Es caracteritza per ser CD20 negatiu pel que no estaria indicat el rituximab (Schommers et al., 2013; Castillo et al., 2010, Castillo, 2011).

Epidemiologia

A la Literatura només hi ha sèries de casos. Les úniques dades epidemiològiques procedeixen del treball publicat per Teras et al. 2016 que sí inclou els subtipus de molt baixa incidència i objectiva una incidència <0,1 casos/100.000 persones/any. Presenta un predomini pel sexe masculí (75% dels casos en algunes sèries) amb una edat mediana de presentació de 50 anys.

El pronòstic és pobre amb medianes de supervivència observada entre 6 i 19 mesos sense clares diferències entre els pacients afectats i no afectats per HIV (Castillo et al., 2012a; Schommers et al., 2013; Castillo et al., 2010).

Limfoma de cèl·lula B gran en malaltia de Castleman multicèntrica associat al HHV-8

Característiques i tractament

La malaltia de Castleman, també coneguda com hiperplàsia angiofol·licular o hiperplàsia ganglionar gegant és un grup heterogeni de trastorns limfoproliferatius no neoplàsics dividits en la variant hialí-vascular i la variant de cèl·lules plasmàtiques. Pot produir-se de forma localitzada o multicèntrica habitualment associada a la infecció del HHV-8 però també s'ha descrit associada a la infecció per HIV (Oksenhendler et al., 2002).

Les formes localitzades més freqüents en adults joves entre la tercera i quarta dècada de la vida, solen correspondre a la variant hialí-vascular, són asimptomàtiques en gairebé la meitat dels pacients i sovint són diagnosticades de forma casual. Les formes multicèntriques afecten més a adults de major edat, a la sisena dècada de la vida, solen correspondre a la variant de cèl·lules plasmàtiques i és poden manifestar amb polineuropatia, organomegàlia, endocrinopatia, trastorn proliferatiu de les cèl·lules plasmàtiques amb proteïna monoclonal que pot trobar-se en el torrent sanguini i canvis a la pell amb augment del pèl en la cara i les cames (Síndrome de POEMS) (Herrada et al., 1998). En la forma multicèntrica l'associació amb

LNH i sarcoma de Kaposi és d'un 20-25% dels casos. El LBDCG associat a malaltia de Castleman és freqüent en pacients afectats per HIV i malaltia de Castleman associada a HHV-8 (Oksenhendler et al., 2002; Ogawa et al., 2014).

Les formes localitzades es tracten amb cirurgia i la recuperació sense seqüeles després de l'extirpació quirúrgica sol ser del 90% dels casos i si no és quirúrgic una opció és la RT. Encara que no es considera una lesió neoplàsica, la forma multicèntrica és tractada com a tal, requereix tractament sistèmic, les poliquimioteràpies com el CHOP han tingut bones respostes però estan associades a una toxicitat significativa, l'interferó alfa sol o en combinació amb vinblastina o etopòsit també ha demostrat benefici, l'anticòs monoclonal anti interleucina 6 es pot utilitzar com a teràpia adjuvant, l'àcid retinoic ha tingut respostes en alguns pacients, el rituximab ha donat resultats molt prometedors en pacients afectes per HIV i HHV-8 i l'aciclovir i ganciclovir han estat eficients en varis pacients amb el HHV-8. Es pot aconseguir la remissió, però en el 25% dels casos es produeix la recaiguda i el pronòstic és molt menys favorable. Els limfomes originats en el context de malaltia de Castleman es tracten amb esquemes de QT estàndard, en particular, els pacients amb LBDCG tenen una bona resposta al CHOP o R-CHOP (Soumerai et al., 2014; Chronowski et al., 2001; Avilés-Salas et al., 2017).

Epidemiologia

La seva baixa freqüència fa que la prevalença sigui desconeguda per la falta d'estudis epidemiològics. Únicament l'estudi de Teras et al. publicat al 2016 aporta dades epidemiològiques amb una incidència < 0,1 casos/100.000 persones/any.

Limfoma mediastínic (timus) de cèl·lules B grans

Característiques i tractament

El LBDCG primari de mediastí es presenta habitualment amb massa voluminosa a mediastí anterior (Vitolo et al., 2016). Els símptomes són locals i inclouen dispnea, tos, disfàgia i/o síndrome de vena cava superior en aproximadament el 50% dels casos. L'afectació pericàrdica i/o pleural és freqüent, també pot afectar a nivell extranodal a altres òrgans, com són ronyons, glàndules suprarenals, fetge i ovaris, sobretot en les recurrències. La PET-TAC és imprescindible per definir l'extensió de la malaltia i obtenir una millor definició de la massa residual mediastínica després de tractament sistèmic amb QT.

Els esquemes de QT acceptats són diversos. El tractament estàndard és amb dosis ajustades de rituximab, etopòsid, prednisona, vincristina, ciclofosfamida i doxorubicina (R-EPOCH). El paper de la RT no està clar, però la RT mediastínica de consolidació està indicada després de QT en tots els esquemes excepte en cas de resposta completa per PET-TAC després de dosis ajustades de R-EPOCH (De Sanctis et al., 2008; Dunleavy et al., 2013). Les dosis de RT de consolidació mediastínica acceptades són de 30-36 Gy a 1,5-2 Gy per fracció. Les altes dosis de QT i el ASCT no estan recomanades en cas de resposta completa després de QT. En pacients recaiguts o refractaris, el tractament és similar a altres LBDCG, reinducció amb agents sistèmics seguit d'altres dosis de QT i ASCT. En aquells casos en que la RT no s'hagués donat prèviament, es pot tenir en compte sobretot en recaigudes posttrasplantament i en cas de massa mediastínica voluminosa.

Epidemiologia

Els limfomes primaris de mediastí de cèl·lula B gran representen un 2-3% de tots els LNH i aproximadament un 10% de tots els LBDCG i són més freqüents en dones i durant la tercera i quarta dècada de la vida (Martelli et al., 2017; Vitolo et al., 2016). L'estudi de Teras et al. publicat al 2016 aporta una incidència de 0,1 casos/100.000 persones/any.

Un estudi realitzat als Estats Units a partir de dades del SEER, aporta dades de 400 malalts diagnosticats entre el 2000 i 2012. La incidència anual va ser de 0,4 per milió amb una major incidència en dones que en homes (ratio 3:1), amb un pic d'incidència entre els 30-39 anys per totes les races. Així mateix, es va mostrar un augment d'incidència a tots els grups, per edat, raça i sexe. Aquest augment es va explicar parcialment per un augment en el diagnòstic d'aquest subtipus de limfoma. La supervivència a 5 anys va ser del 85% amb un pitjor pronòstic a mida que augmentava l'edat. Una altre variable pronòstica va ser l'estatus socioeconòmic i l'estadi. Estadis III-IV tenien un 80% més risc de morir comparat amb estadis I-II i l'estatus socioeconòmic, pobresa mitja versus baixa pobresa, va mostrar quasi el doble de risc (Liu et al., 2016).

Limfoma d'efusió primària

Característiques i tractament

És un LBDCG que infiltra les cavitats seroses sense presència de massa tumoral. Es presenta amb una major freqüència en homes joves que són HIV positius o que pateixen la SIDA. Aquest limfoma està també relacionat amb el HHV-8 que es troba de forma endèmica a les àrees mediterrànies i l'Àfrica subsahariana. S'han descrit casos no relacionats amb l'HIV i solen ser pacients d'edat avançada o que pateixen immunodeficiència per altre causa. Està també relacionat amb la infecció de l'EBV. Sol ser resistent a la QT convencional i el tractament no està ben definit. Els pacients HIV positius han de rebre la TARGA juntament amb QT (Carbone et al., 2000; Ceserman et al., 1995; De Sanjosé et al., 2004) .

Epidemiologia

La prevalença és desconeguda donada la seva baixa freqüència i la falta d'estudis epidemiològics. L'únic estudi que aporta dades epidemiològiques és el de Teras et al. publicat al 2016 amb una incidència <0,1 casos/100.000 persones/any. Té un pronòstic desfavorable amb una expectativa de vida mitja de 3-4 mesos després del diagnòstic. En pacients HIV negatius la supervivència lliure de progressió després de QT pot ser major.

2.4.4.6. Limfoma/leucèmia de Burkitt

Característiques i tractament

És un limfoma altament agressiu caracteritzat per tenir un índex mitòtic molt elevat. Per aquest motiu la resposta a la QT sol anar acompanyada d'una gran destrucció cel·lular, amb el conseqüent síndrome de lisi tumoral. Sovint es presenta en localització extranodal o com una leucèmia aguda. Es presenta en estadis avançats en el 70% dels casos, sol haver alts nivells de

lactat deshidrogenasa i afectar al sistema nerviós central. És freqüent el reordenament del gen c-myc i major incidència en pacients afectes per HIV (Jacobson et al., 2014).

El limfoma/leucèmia de Burkitt presenta tres variants clíniques. La variant endèmica d'Àfrica equatorial i Papua Nova Guinea mostra una forta associació amb la infecció pel EBV i predomina l'afectació extranodal, típicament afecta la mandíbula i altres ossos i vísceres abdominals (sobretot ronyó, ovaris, retroperitoneu) i meninges, en predomini de l'edat infantil. La variant esporàdica no endèmica o occidental es diagnostica en tot el món amb menys relació amb el EBV i amb escassa freqüència de l'afectació mandibular i és freqüent l'afectació de vísceres abdominals i la variant associada a la immunodeficiència es relaciona amb la infecció per HIV, similar a la variant no endèmica o occidental (Cohen et al., 2000; Hsu et al., 2000). Cal diferenciar-lo del limfoma burkitt-like, que correspon a la classificació de la WHO al limfoma amb component de difús de cèl·lula B gran i Burkitt.

El tractament d'elecció inclou esquemes de QT intensiva amb rituximab, dosis altes de metotrexat i profilaxis del sistema nerviós central. El control de la malaltia varia si hi ha afectació del sistema nerviós central o hi ha disseminació de la malaltia a moll d'os.

Epidemiologia

El limfoma de Burkitt endèmic és altament prevalent, amb aproximadament 3 a 6 casos per 100.000 nens per any en Àfrica equatorial (Magrath, 2012). La incidència de la variant endèmica associada al EBV augmenta coincidint amb un increment de la infecció per HIV i la malària (Orem et al., 2007). La infecció per HIV s'associa amb un augment del risc del limfoma de Burkitt associat a immunodeficiència i són sovint EBV negatius.

El limfoma de Burkitt esporàdic és rar, i són un 30% dels limfomes pediàtrics i menys d'un 1% dels LNH en adults o amb una incidència < 1 cas/100.000 habitants/any en els diferents estudis publicats a Estats Units i Europa. És més comú en individus més joves, amb un pic d'incidència en pacients pediàtrics i en adults joves, als 30 anys. És més incident en homes, amb una ratio que oscil·la entre 2 i 3,8 en funció dels diferents estudis (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Marcos-Gragera et al., 2006; van Leeuwen et al., 2014, Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015; Armitage et al., 1998).

S'han publicat dades d'incidència del limfoma de Burkitt a la infància i adolescència a Espanya representant el 27,5% de tots els limfomes i la proporció del limfoma de Burkitt entre el total de limfomes varia amb l'edat, d'un 46,1% en casos menors de 5 anys a un 5,4 % en el grup d'edat entre els 15 i 19 anys. La incidència és de 5,2 casos per milió en la infància (0-14 anys) i de 4,6 pel conjunt de casos (0-19 anys) amb un pic sobre el quart any de vida i predomini en el sexe masculí amb una ratio de 3,3 en nens i 6,6 en adolescents (Marcos-Gragera et al., 2018).

Les diferents publicacions epidemiològiques dels limfomes objectiven una supervivència observada a 5 anys del 51% i el 63% i una supervivència relativa a 5 anys entre el 52,9% i el 66%. En algun estudi la supervivència relativa varia del 47% al 63% en funció del sexe i la raça (Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015; Teras et al., 2016; Marcos-Gragera et al., 2011). Les dades de supervivència del limfoma de Burkitt a la infància i adolescència a Espanya mostren una supervivència observada a 5 anys entre el 2001 i el 2005 del 86% i varia en funció de

l'edat, al voltant del 90% entre els 5 i 14 anys i del 78% entre els 0 i 4 anys (Marcos-Gragera et al., 2018).

2.4.4.7. Limfoma de la zona marginal

Característiques i tractament

Els limfomes de la zona marginal (LZM) es classifiquen en 3 subtipus:

- Limfoma esplènic de la zona marginal
- Limfoma de la zona marginal extranodal
- Limfoma de la zona marginal nodal

Limfoma esplènic de la zona marginal

El limfoma esplènic de la zona marginal (LEZM) és una neoplàsia de limfòcits petits i blastes transformats aïllats. El seu nom deriva de l'origen cel·lular en la zona marginal de la melsa. Solen ser de creixement lent i presentar-se amb esplenomegàlia, limfocitosi i citopènies degudes a l'hiperesplenisme. És rar trobar adenopaties.

Les opcions terapèutiques som l'esplenectomia i el rituximab sol o amb combinació amb QT. El rituximab ofereix bones respostes amb poca toxicitat i sembla raonable que s'utilitzi com a primera opció i com alternativa a la esplenectomia (Dreyling et al., 2013; Zucca et al., 2020).

Limfoma de la zona marginal extranodal

El limfoma de la zona marginal extranodal és tracta d'un limfoma del "teixit limfoide associat a mucoses" (MALT) de localització extraganglionar. Es relaciona amb una resposta immune contínua, s'associa molt sovint amb una malaltia autoimmune o infecció microbiana, com és la síndrome de Sjögren en limfomes de glàndules lacrimals, la tiroiditis de Hashimoto en el limfoma de tiroïdes, la gastritis per *Helicobacter pylori* en el limfoma MALT gàstric, la *Chlamidia psittaci* en el limfoma d'annexos oculars, el *Campylobacter jejuni* en el limfoma de budell i la *Borrelia burgdorferi* en el limfoma a pell (Suarez et al., 2006; Mellemkjaer et al., 2008; Smedby et al., 2006; Bende et al., 2009). Aquests LZM poden estar disseminats en un 25% dels casos (Dreyling et al., 2013; Thieblemont et al., 2000; Zucca et al., 2003).

En quan al tractament, els estadis localitzats es poden tractar amb RT en funció de la zona afecta. Els cutanis localitzats sol ser suficient la RT local (Willenze et al., 2013). Si són multifocals el tractament amb RT a baixes dosis, dosis total de 4 Gy amb intenció pal·liativa és una opció. En els limfomes MALT gàstrics localitzats *Helicobacter pylori* positiu el tractament d'elecció és la erradicació de l'*Helicobacter pylori* i si són *Helicobacter pylori* negatius una opció és la RT amb intenció radical. Si estan disseminats el rituximab i la QT podrien ser la millor elecció i no hi ha un estàndard sobre quin és el millor esquema de QT (Zucca et al., 2020)

Limfoma de la zona marginal nodal

El limfoma de la zona marginal nodal (LZMN) presenta semblança morfològica al limfoma MALT o LEZM. Solen ser disseminats incloent en la majoria dels casos adenopaties sistèmiques.

Respecte al tractament d'aquests pacients no hi ha una recomanació i se sol optar pels mateixos principis que pel limfoma fol·licular (Dreyling et al., 2013; Zucca et al., 2020).

Epidemiologia

El LZM és una malaltia poc freqüent, compren aproximadament el 3% de totes les NL (Khalil et al., 2014; Morton et al., 2006). Els LZM localitzats estan representats principalment pels limfomes MALT. Un 25% dels casos es poden presentar de forma disseminada (Raderer et al., 2006; Thieblemont et al., 2000; Zucca et al., 2003). Poden aparèixer a qualsevol localització extraganglionar, una tercera part es presenten a nivell gàstric i 2/3 parts d'aquests estan associats amb la infecció de l'*Helicobacter pylori* (Zucca et al., 2013). Els LZM disseminats estan representats principalment pels LEZM i el LZMN.

La incidència del LZM varia en funció de les diferents publicacions i entre regions i països, i està entre 0,5 i 2,62 casos/100.000 habitants/any amb predomini del limfoma MALT respecte a la resta de subtipus. En publicacions més antigues, la incidència és menor o inexistent donat que el LZM es va incorporar en la codificació a partir de la ICD-O-2. La ratio home/dona oscil·la entre el 0,9 i el 1,7 i la incidència augmenta a mida que augmenta l'edat amb una mediana d'edat de presentació que s'agrupa sobre els 70 anys (Dandoit et al., 2015; Luminari et al., 2007; Smith et al., 2015; Ye et al., 2017; Sant et al., 2010; van Leeuwen et al., 2014; Teras et al., 2016; Morton et al., 2006; Marcos-Gragera et al., 2006).

Les diferents publicacions epidemiològiques dels limfomes objectiven una supervivència observada a 5 anys pel LZM per sobre del 73%, tot i que en alguna publicació és inferior, del 61,2% i la supervivència relativa varia entre el 76% i el 91% en funció de les diferents publicacions (Marcos-Gragera et al., 2011; Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015; Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007).

2.4.4.8. Limfoma fol·licular

Limfoma de centre fol·licular primari cutani

Característiques i tractament

És un limfoma de cèl·lules B de comportament indolent. En els localitzats a nivell cutani el tractament amb RT sol ser suficient. Si l'afectació és multifocal, baixes dosis de RT (4Gy) amb intenció pal·liativa és una opció.

Epidemiologia

Veure epidemiologia del limfoma primari cutani de cèl·lules B grans "leg type". Les úniques dades epidemiològiques provenen d'un treball publicat al 2016 amb una incidència de 0,1 casos per 100.000 persones/any (Teras et al., 2016).

El limfoma de centre fol·licular primari cutani, a l'igual que el limfoma cutani tipus MALT, te una supervivència a 10 anys del 90% (Willenze et al., 2013).

Limfoma fol·licular

Característiques i tractament

El limfoma fol·licular (LF) és un LNH de cèl·lules B. El diagnòstic és a través de biòpsia ganglionar excisional. Es divideix en graus 1,2 i 3 en funció del número de blastes per camp de gran augment. Dins el grau 3 es subdivideix en 3A i 3B, on el 3A es considera juntament amb el grau 1 i 2 limfomes de baix grau i indolents i el 3B es considera i tracta com un limfoma agressiu, com el LBDCG. Per definir l'extensió continua vigent la classificació Ann Arbor. Un factor de risc associat és el tabac (Diver et al., 2012; Diver et al., 2014).

L'IPI per al LF (FLIPI) inclou variables o factors de risc per determinar el pronòstic dels pacients. En un primer temps va sorgir el FLIPI 1 i posteriorment sorgeix el FLIPI 2 on s'incorpora la B2 microglobulina (Taula 12). El nombre de factors de risc ens marcarà el grup de risc, de 0-1 el risc serà baix, de 2 serà intermedi i de 3-5 serà d'alt risc.

Taula 12. Índex Pronòstic Internacional per limfoma fol·licular (FLIPI).

Paràmetre	FLIPI 1	FLIPI 2
Afectació ganglionar	>4 àrees ganglionars afectes	>6 cm de diàmetre a l'àrea ganglionar afecte
Edat	> 60 anys	> 60 anys
Marcadors al sèrum	Lactat deshidrogenasa elevada	B2 microglobulina elevada
Estadi	III-IV	Afectació moll d'os
Hemoglobina	<12g/dl	<12 g/dl

Més d'un 80% dels casos presenten un estadi avançat en el moment del diagnòstic amb afectació del moll d'os en el 50-70% dels casos. En general te un curs indolent però tendeix a recidivar i un 20% dels casos a 5 anys es transformen en un LNH agressiu.

El paper de la RT està limitat als pocs casos que es presenten com a estadis localitzats amb una supervivència lliure de recaiguda d'aproximadament el 50% (Mac Manus et al., 1996). En estadis I-II no bulky esta indicada la RT amb volums tipus "Involved Field" i dosis de 24 Gy com tractament potencialment curatiu, l'esquema de 2 x 2 Gy és una opció en malaltia extensa o bulky i te una intenció pal·liativa (Lowry et al., 2011; Hoskin et al., 2014; Dreyling et al., 2016). En estadis avançats (III-IV) no hi ha tractament curatiu establert. Hi ha un petit percentatge, un 10-20% de regressions espontànies i l'actitud més acceptada és iniciar tractament quan hi ha

síntomes, inclosos els símptomes B, disfunció hematopoètica, malaltia bulky, compressió d'algun òrgan vital, ascites, vessament pleural o progressió ràpida del limfoma (Dreyling et al., 2016). Pel que en pacients asimptomàtics la opció de fer una conducta expectant és l'actitud més acceptada. No s'ha demostrat que fer tractament en aquests casos millora la supervivència (Armitage et al., 2016; Ghilmini et al., 2013; Ardesna et al., 2014).

En pacients asimptomàtics el tractament en monoteràpia amb rituximab no ha demostrat augment en supervivència lliure de malaltia ni en supervivència global. El rituximab sol, normalment com manteniment ha tingut una alta resposta en un estudi randomitzat, en el que el 88% dels pacients que reben rituximab de manteniment no requereixen nous tractaments en un període de 3 anys en comparació amb el 46% dels pacients amb una actitud expectant (Ardesna et al., 2014). Donar inicialment QT i rituximab de manteniment obté resposta de la malaltia però no hi ha evidència clara d'augment de la supervivència (Salles et al., 2011). La decisió de donar tractament es basa en la clínica i factors de risc. En pacients simptomàtics o amb malaltia voluminosa, el tractament recomanat és amb QT i rituximab, amb una millora de la resposta, supervivència lliure de malaltia i supervivència global (Hiddemann et al., 2005; Federico et al., 2013; Vitolo et al., 2013). Hi ha diversos esquemes de QT acceptats, però els 2 més utilitzats a Nord Amèrica són bendamustina amb rituximab i R-CHOP (Rummel et al., 2013; Salles et al., 2011).

En recaigudes de LF s'accepta el ASCT i el trasplantament hematopoètic al·logènic. Els pacients trasplantats en primera o segona recaiguda tenen millor pronòstic que aquells trasplantats més tard en el curs de la malaltia (Kothari et al., 2014; Rohatiner et al., 2007; Khouri et al., 2008). El darrer consens publicat al 2016 inclou les recomanacions de tractament en tumors de baixa i d'alta càrrega (Dreyling et al., 2016).

Epidemiologia

El LF té una incidència entre 1,8 i 3,4 casos/100.000 habitants/any en funció de les diferents publicacions i àrees geogràfiques i sense diferències en funció del sexe. L'edat mediana s'aproxima als 60 anys i augmenta la incidència a mida que augmenta l'edat de forma progressiva i des de la segona i tercera dècada de la vida fins pics màxims a la sisena i setena dècada de la vida amb una ratio home/dona que oscil·la entre el 0,92 i 1,6 (Dandoit et al., 2015; Luminari et al., 2007; Smith et al., 2015; Ye et al., 2017; Sant et al., 2010; Marcos-Gragera et al., 2006; Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Jayasekara et al., 2010).

La supervivència dels pacients amb limfoma de baix grau era de 10 anys abans de l'era de l'anticòs monoclonal com el rituximab (Rosenberg et al., 1985; Johnson et al., 1995). Actualment hi ha hagut una millora de la supervivència amb una mitja de 15 o més anys (Fisher et al., 2005; Swenson et al., 2005). Les diferents publicacions epidemiològiques de limfomes mostren una supervivència observada a 5 anys del 71% i 75,6% i la supervivència relativa entre el 72,8% i el 87% (Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015; Teras et al., 2016; Jayasekara et al., 2010; Luminari et al., 2007). Un estudi objectiva diferències en funció del període de diagnòstic amb augment de la supervivència en els darrers anys (Ye et al., 2017). Un altre estudi objectiva una supervivència relativa a 5 anys a Europa del 71,6 % i varia en funció de les regions, similar en la regions occidentals (71-75%), per sobre de la mitjana europea a l'Europa Central (74,6%) i

més baixa en l'Europa Oriental (60,3%) amb diferències entre països, des del 41% a Bulgària i Letònia al 65% a la República Txeca (De Angelis et al., 2015).

2.4.4.9. Leucèmia de cèl·lules peludes

Característiques i tractament

La leucèmia de cèl·lules peludes (LCP) és una proliferació clonal de cèl·lules B petites amb una morfologia característica de nuclis ovals i abundant citoplasma lleuger amb projeccions en la membrana plasmàtica. Hi ha afectació de sang perifèrica, moll d'os i polpa vermella esplènica. Es caracteritza per esplenomegàlia, pancitopènia i a l'aspirat del moll d'os amb cèl·lules limfocítiques B amb projeccions peludes i fibrosis.

En pacients asimptomàtics no està indicat el tractament i cal fer un seguiment. El tractament s'hauria d'iniciar en pacients simptomàtics, amb malaltia bulky o progressiva, esplenomegàlia simptomàtica, citopènies, davant infeccions recurrents o severes i/o símptomes sistèmics. En cas de tractament s'indiquen anàlegs de les purines o interferó alfa en embaràs (Robak et al., 2015).

Epidemiologia

És una entitat amb una baixa incidència, entre 0,2 i 0,4 casos/100.000 habitants/any amb una mediana d'edat que s'aproxima als 60 anys i amb predomini del sexe masculí amb una ratio compresa entre el 2,77 i el 5,5 (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007, van Leeuwen et al., 2014; Dandoit et al., 2015; Ye et al., 2017; Marcos-Gragera et al., 2006). Als Estats Units és més freqüent entre els americans blancs que entre els afroamericans o asiàtics, també en exposició a herbicides (agent taronja) utilitzat durant la guerra de Vietnam (Grever et al., 2014).

La supervivència és molt favorable, amb una supervivència observada a 5 anys superior al 75% i una supervivència relativa a 5 anys superior al 80-85% i en algun article del 100% (Dandoit et al., 2015; Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007).

2.4.4.10. Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques

Característiques i tractament

Plasmocitoma solitari ossi

Els plasmocitomes solitaris són masses de cèl·lules plasmàtiques localitzades en absència de malaltia sistèmica en el moment del diagnòstic. Hi ha dues entitats patològiques ben diferenciades, el plasmocitoma solitari ossi i l'extraossi. En el primer cas es localitza a l'os. El dolor és el símptoma predominant. Es pot acompanyar d'afectació neurològica per compressió o contigüitat i/o fractures patològiques. El diagnòstic es basa en la verificació histològica de la lesió primitiva i l'absència de malaltia sistèmica (moll d'os amb menys del 10% de cèl·lules plasmàtiques, funció renal i nivells de calcèmia normals i absència d'anèmia). Cal confirmar l'absència d'altres lesions per proves d'imatge.

La RT és el tractament d'elecció i les dosis no poden ser inferiors a 35 Gy. Es recomanen dosis entre 40-50 Gy (Weber et al., 2005). La cirurgia i la QT tenen un paper mal definit. La cirurgia pot tenir un paper simptomàtic com per exemple per estabilitzar la columna. Els plasmocitomes solitaris ossis presenten un índex de transformació a mieloma múltiple a 5-10 anys del 51% i el 72% respectivament (Knobel et al., 2006).

Plasmocitoma extraossi

Es tracta de masses de cèl·lules plasmàtiques localitzades i a diferència del plasmocitoma ossi, aquest no es localitza a l'os. És una entitat rara, en la que les cèl·lules plasmàtiques clonals envaeixen els teixits tous sense que hi hagi malaltia sistèmica. Rarament evoluciona a mieloma múltiple. La localització en la majoria dels casos són al tracte respiratori superior, a l'àrea del cap i coll al voltant del 80%. Els símptomes més freqüents són els relacionats amb l'afectació local.

El tractament d'elecció és la RT amb un control local del 80-100%. La dosis recomanada són entre 40-50 Gy en funció de la mida, si és major o inferior a 5 cm (Weber et al., 2005).

Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques

És una proliferació anormal de cèl·lules plasmàtiques que s'origina al moll de l'os. Aquestes cèl·lules produeixen immunoglobulines, i en el mieloma generalment es produeix de manera contínua i en més quantitat de l'habitual un anticòs o component monoclonal. El component monoclonal es dona en més del 95% dels pacients amb mieloma. El més freqüent és un quadre de dolor ossi per lesions òssies i anèmia, però també hi pot haver afectació renal, hipercalcèmia, hiperviscositat i infeccions. La obesitat és un factor de risc de mieloma (Teras et al., 2014).

Una gammapatia monoclonal de significat indeterminat pot evolucionar a un mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques. La progressió de gammapatia monoclonal de significat indeterminat a mieloma es produeix a un ritme d'un 1% anual però hi ha factors de risc que s'associen a un risc superior de progressió a mieloma, destaca la proporció anormal de cadenes lleugeres lliures en el sèrum, la classe d'immunoglobulina diferent d'immunoglobulina G i la concentració elevada de component monoclonal en sèrum. Alguns pacients presenten mieloma quiescent i són asimptomàtics i progressen a mieloma simptomàtic un 10% per any en els primers 5 anys des de el diagnòstic, 3% per any entre els 5-10 anys i 1,5% per any posteriorment (Kyle et al., 2004; Rajkumar et al., 2014). La leucèmia de cèl·lules plasmàtiques és una variant infreqüent del mieloma i es defineix per presentar $\geq 20\%$ de cèl·lules plasmàtiques en la fórmula leucocitària de sang perifèrica. Té un curs clínic agressiu.

El tractament és sistèmic. Actualment el tractament estàndard inclou fàrmacs com la talidomida, bortezomib, lenalidomida i la dexametasona en combinació i en ocasions i en funció de l'estat general també el melfalan. El trasplantament és una opció en funció de l'edat i comorbiditat.

Epidemiologia

El plasmocitoma solitari constitueix el 5% del total de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques. La majoria són plasmocitomes ossis, els plasmocitomes extramedul·lars són menys freqüents. El mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques és la neoplàsia de cèl·lules plasmàtiques més incident, així en un estudi del grup HAEMACARE mostra una incidència en taxa crua del mieloma de 5,44 casos/100.000 habitants/any, del plasmocitoma solitari ossi de 0,52 i no ens mostra la dada del plasmocitoma extramedul·lar donat que és menys incident (Sant et al., 2010). La incidència de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques està entre 3 i 6 casos/100.000 habitants/any en funció de les diferents publicacions i regions, amb predomini del mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques respecte a la resta de subtipus i és superior en els homes amb una ratio que oscil·la entre el 1,3 i 1,6 i amb una mediana d'edat entre els 70 i 75 anys (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Jayasekara et al., 2010; van Leeuwen et al., 2014; Marcos-Gragera et al., 2006; Sant et al., 2010; Andres et al., 2018; Dandoit et al., 2015).

La supervivència de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques és desfavorable. Les diferents publicacions epidemiològiques mostren una supervivència observada del 37% i una supervivència relativa entre el 31% i el 48% (Dandoit et al., 2015; Teras et al., 2016; Ye et al., 2017; Jayasekara et al., 2010). Un estudi objectiva una supervivència relativa a 5 anys a Europa del 39,2% i varia en funció de l'edat, del 68,6% entre els 15 i 44 anys i del 21,8% en majors de 75 anys, també mostra discretes diferències en funció de les regions, del 31,7% a l'Europa Oriental, del 35,9% al Regne Unit i Irlanda i entre el 39,1% i el 42% a la resta d'Europa (De Angelis et al., 2015).

En els darrers anys hi ha hagut un augment en la supervivència en gran part per la introducció d'altres dosis de QT i l'ASCT i els nous fàrmacs com són la talidomida, el bortezomib i la lenalidomida han aportat un augment de la supervivència (Ye et al., 2017; Harousseau et al., 2009; Hulin et al., 2009; Weber et al., 2007; Wijermans et al., 2010; Richardson et al., 2005; Dimopoulos et al., 2007).

2.4.4.11. Malaltia de cadenes pesades

Característiques i tractament

És una població limfoide B amb producció de component monoclonal d'immunoglobulina en absència de cadenes lleugeres. Alliberen al sèrum quantitats elevades d'immunoglobulines incompletes. Els símptomes i el tractament varien segons el trastorn específic. La malaltia de les cadenes pesades d'immunoglobulina A és la més freqüent i és sol presentar com limfoma abdominal difús i malabsorció. La malaltia de cadenes d'immunoglobulina G és similar a un limfoma agressiu però en ocasions és asimptomàtic, les manifestacions comunes són adenopaties, hepatoesplenomegàlia, febre i infeccions recurrents. La malaltia de les cadenes pesades d'immunoglobulina M causa un quadre clínic similar a la LLC o d'altres trastorns limfoproliferatius, és freqüent l'afectació de la melsa, fetge i ganglis limfàtics abdominals. L'evolució és variable.

Epidemiologia

És una malaltia rara amb una molt baixa incidència, per sota de 0,1 casos/100.000 habitants/any (Teras et al., 2016).

El pronòstic és variable, alguns pacients moren en 1-2 anys i altres tenen remissions que poden persistir molts anys.

2.4.4.12. Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin

Característiques i tractament

El limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin (LCHNH) és una entitat reconeguda per primera vegada a la classificació de la WHO 2008 com un limfoma de cèl·lules B no classificable amb característiques intermèdies entre un LBDCG i un LHc, també anomenat limfoma de la zona gris. Sol tenir una presentació mediastínica però també pot ser de presentació no mediastínica, aquesta darrera molt més infreqüent i es sol donar en gent de més edat. No hi ha un consens sobre el tractament, i se sol optar per règims de QT com en el LBDCG. Si les cèl·lules mostren l'anticòs CD20 cal considerar l'adició de rituximab (Dunleavy et al., 2012; Evens et al., 2015; Pilichowska et al., 2017).

Epidemiologia

Són molt poc freqüents amb una baixa incidència, <1 cas/100.000 habitants/any amb major incidència en homes i sol presentar-se entre la tercera i quarta dècada de la vida (Smith et al., 2015; Teras et al., 2016; Evens et al., 2015; Pilichowska et al., 2017).

2.4.4.13. Limfoma amb component de difús de cèl·lula gran i Burkitt

Característiques i tractament

Al 2008 la WHO inclou aquesta nova categoria de limfoma, referint-se a les característiques morfològiques, immunofenotípiques i citogenètiques, com limfoma de cèl·lules B inclassificable amb característiques intermèdies entre el LBDCG i el limfoma de Burkitt clàssic i és el limfoma Burkitt-like.

Te un curs clínic agressiu, normalment es presenta en nens i adults joves. Generalment s'associa a HIV amb infiltració òssia i del sistema nerviós central. Freqüent la presència de massa bulky. Existeixen factors pronòstics com el reordenament del gen c-myc. L'esquema de QT de primera línia és el R-CHOP. Un cop agafada la remissió complerta, es deu realitzar tractament de consolidació amb esquemes de QT intensiva i posterior ASCT en primera remissió (Sweetenham et al., 1996).

Epidemiologia

La seva baixa freqüència fa que no hi hagi dades epidemiològiques, només sèries de casos (Nomura et al., 2008).

2.4.5. Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures

Definició

Són neoplàsies de cèl·lules T/NK madures. La classificació de la WHO inclou varis subtipus (Taula 13).

Taula 13. Classificació dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures segons la World Health Organization 2008 (WHO 2008) i la seva correspondència amb els codis de la Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, tercera edició (ICD-O-3).

Subtipus	ICD-O-3
Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures	
Micosis Fungoide/Síndrome de Sézary	9700, 9701
Limfoma perifèric de cèl·lules T	
Limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS	9702
Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic	9705
Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	9708
Limfoma anaplàstic de cèl·lules grans ALK+	9714
Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T	9716
Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia	9717
Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	9726
Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	9709
Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	9724
Limfoma Hydroa vacciniforme-like	9725
Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	9827
Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	9719
Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	9831
Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T	9834
Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	9948
Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	9718

NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*; ALK: Anaplàstic lymphoma kinase; EBV: virus Epstein Barr.

Es descriuen les característiques, el tractament i l'epidemiologia dels diferents subtipus de LNH de cèl·lules T/NK madures.

2.4.5.1. Micosis Fungoide/Síndrome de Sézary

Característiques i tractament

La micosis fungoide (MF) és un limfoma de cèl·lules T madures de petita i mitjana mida que infiltra la dermis i l'epidermis. És l'expressió més freqüent del limfoma cutani T

La majoria són en estadis localitzats. Te diferents fases, la primera premicòtica o eritematosa (erupció localitzada, pruíja), la segona amb taques (plaques indurades) i la tercera amb tumors o plaques protuberans. Inicialment es presenta a la pell i pot estar localitzada a pell durant anys i dècades, i en fases més avançades afectar ganglis limfàtics i òrgans interns.

L'estadi és el factor pronòstic més important. A més estadi, pitjor supervivència i en localitzats l'aplicació de tractament temprà no impacta amb la supervivència. La RT s'utilitza en estadis localitzats. Per la resta hi ha diverses opcions terapèutiques (psoralens, radiació ultraviolada A, retinoids, QT tòpica)

La Síndrome de Sézary (SS) és una entitat similar però més rara, es caracteritza per eritrodèrmia, limfadenopaties y presència de cèl·lules neoplàsiques circulants. El tractament d'elecció és sistèmic

Epidemiologia

Després dels limfomes gastrointestinals els limfomes extranodals primaris cutanis en general són el segon grup més freqüent de LNH extranodals amb una incidència estimada anual de 1/100.000 en els països occidentals (Willenze et al., 2013). De tots els limfomes cutanis, els limfomes cutanis de cèl·lules T són els més freqüents.

En el món occidental els limfomes primaris cutanis T representen el 75-80% de tots els limfomes primaris cutanis i la MF és l'expressió més freqüent del limfoma cutani T. En altres països la distribució és diferent, en els països del Sud-est Asiàtic els limfomes cutanis primaris T que no són MF, són molt més freqüents que en els països occidentals, particularment aquells limfomes de cèl·lules NK/T associats al EBV, mentre que els limfomes de cèl·lules B són molt més infreqüents (Tan et al., 2003; Park et al., 2012).

La incidència de la MF/SS va des de 0,12 a 1,9 casos/100.000 habitants/any en funció de les diferents publicacions i varia en funció de les regions i països. Es dona amb més freqüència en homes que en dones amb una ratio entre 1,5 i 2,6 i la incidència augmenta a mida que augmenta l'edat amb una edat mediana entre els 60 i 65 anys (Marcos-Gragera et al., 2006; Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015; Ye et al., 2017).

Les diferents publicacions epidemiològiques dels limfomes objectiven una supervivència observada de la MF/SS a 5 anys superior al 70-75% i una supervivència relativa a 5 anys superior al 80-85%, inclús en algun estudi superior al 95%. (Smith et al., 2015; Dandoit et al., 2015; Luminari et al., 2007). Alguna publicació mostra diferències en funció del sexe i la raça, del 79% al 92% (Teras et al., 2016).

2.4.5.2. Limfoma perifèric de cèl·lules T

Característiques i tractament

Els limfomes perifèrics de cèl·lules T (LPCT), comprenen diferents variants de limfomes que formen part del mateix subgrup. Poden ser nodals o extranodals. El tabac és un factor de risc associat (Wang et al., 2014).

Les guies de la Societat Europea d'Oncologia Mèdica consideren al limfoma cutani de cèl·lules T per separat (Willenze et al., 2013). Pel que alhora de parlar de les característiques i tractament dels LPCT, ho separarem en 2 grups, en un primer grup els LPCT nodals i extranodals no cutanis i en un segon grup els LPCT cutanis

LPCT nodals i extranodals no cutanis:

Limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS

Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic

Limfoma anaplàsic de cèl·lules grans ALK+

Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T

Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia

En el conjunt dels LPCT primaris nodals s'inclouen, el limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS (LPCT NOS), el limfoma anaplàsic de cèl·lules grans (LACG) tant si son ALK+ com ALK negatiu (ALK-) i el limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic (LTAI). A la classificació WHO 2008 el LACG ALK- és una entitat provisional i esta inclòs amb els LPCT NOS. Dins dels LPCT primaris extranodals s'inclouen: el limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T (LHSCT) i el limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia (LTAE) (d'Amore et al., 2015).

En els LPCT nodals el tractament s'adapta a l'IPI. Els factors pronòstics desfavorables de l'IPI per als LPCT són l'edat > 60 anys, mal estat general (ECOG >1), lactat deshidrogenasa sèrica augmentada i afectació del moll d'os. En funció del nombre de variables desfavorables presents tindrem el grup de risc, així doncs, amb 1 variable tenim un risc baix, 2 variables risc intermedi/baix, 3 variables risc intermedi/alt i 4 variables alt risc. Són malalties limfoproliferatives poc freqüents i heterogènies que s'originen de les cèl·lules T perifèriques. Són cèl·lules T madures i principalment ganglionars però també extraganglionars.

El LPCT NOS constitueix una categoria de limfoma de cèl·lula T madura que no es correspon o que no som capaços de definir amb altres entitats específicament definides a la classificació de la WHO.

El LTAI és una neoplàsia perifèrica caracteritzada per afectació sistèmica amb infiltració de ganglis limfàtics i proliferació de vècules endotelials i cèl·lules dendrítiques.

En el LACG les cèl·lules són CD30+, la majoria dels casos expressen la proteïna ALK. Aquest tipus de limfoma s'ha de distingir del limfoma anaplàsic cutani de cèl·lules T CD30+ que forma

part dels trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD30+ com veurem més endavant i d'altres tipus de limfoma T o B de característiques anaplàsiques i/o expressió CD30 (d'Amore et al., 2015). EL LACG ALK+ té millor pronòstic que altres LPCT. Alguns estudis suggereixen que la diferència de pronòstic parcialment és deguda a que cada un està relacionat amb edats diferents, els ALK+ generalment en pacient més jove que altres LPCT i els ALK- també són més freqüents en gent gran (Savage et al., 2008; Sibon et al., 2012). En el grup de pacients ALK+ es produeix freqüentment afectació ganglionar com extranodal i els òrgans extranodals més predominantment afectats són: pell, os, teixits tous, pulmó i fetge, l'afectació intestinal i de sistema nerviós central és rara. La majoria de pacients presenten malaltia avançada i el moll d'os està infiltrat en un nombre elevat de casos.

El LHSCT afecta habitualment a la melsa, fetge i moll d'os. Ha estat associat a malaltia de Crohn.

El LTAE està normalment localitzat a budell prim (ili i jejú), més rarament a estómac, duodè, colon i a localitzacions extraintestinals. S'associa també a malaltia celíaca.

El tractament d'elecció de tots aquests limfomes és sistèmic amb QT i dependrà del tipus de limfoma. En cas de resposta continuar amb ASCT. Només en els casos LACG ALK+ s'accepta no consolidar amb ASCT (d'Amore et al., 2015).

LPCT primaris cutanis:

Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like

Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T

Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS

Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància

Limfoma Hydroa vacciniforme-like

El limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like cursa amb proliferació de cèl·lules T alfa beta i generalment es presenta amb nòduls o lesions subcutànies úniques o múltiples. Es poden tractar amb esteroides sistèmics o altres immunosupressors mentre que si són lesions cutànies solitàries solen tractar-se amb RT amb dosis igual o superiors a 40 Gy. La QT s'utilitza en casos on la malaltia progressa o no respon a altres tractaments. Té bon pronòstic si no s'associa a síndrome hemofagocítica on el pronòstic és molt desfavorable.

El limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T es presenta sovint amb lesions cutànies generalitzades. Pobre resposta a tractament sistèmic. La RT a dosis de 24-30 Gy pot aconseguir control local però la tendència és a recaure (Specht et al., 2015).

El limfoma primari cutani de cèl·lules T, NOS, és quan el patòleg no pot arribar a un diagnòstic més precís. Si es presenta localitzat la cirurgia o RT és una opció de tractament i per la resta de casos haurien de ser tractats amb tractament sistèmic amb QT (Willenze et al., 2013).

Els desordres limfoproliferatius associats al EBV i que afecten a la població pediàtrica són, la malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància i el limfoma Hydroa vacciniforme-like. La malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància afecta a nens i adults joves i pot passar durant la infecció primària aguda del EBV o durant la infecció crònica. Es caracteritza per la proliferació clonal de les cèl·lules T citotòxiques activades pel EBV. Presenta un curs clínic agressiu i s'acompanya de mal pronòstic. Clínicament es caracteritza per una ràpida progressió, amb fallida multiorgànica, sèpsia i en general cursa amb síndrome hemofagocític fulminant. La mort es produeix de dies a setmanes. El limfoma Hydroa vacciniforme-like es caracteritza per ser un limfoma de cèl·lula T cutani EBV positiu. Es mostra en nens i menys freqüentment en adults joves i s'associa a sensibilitat solar cutània, sobretot a la cara. Pot estar associat també a una hipersensibilitat associada a les picades d'insecte. Clínicament presenten edema facial, rash vesiculopapular seguit d'ulceració. Sol ser més freqüent a l'estiu i no només està relacionat amb les àrees exposades al sol. S'associa de forma freqüent amb febre, limfadenopatia i hepatosplenomegàlia. La majoria de pacients són tractats amb immunomoduladors o immunosupressors aconseguint remissions temporals (Quintanilla-Martinez et al., 2013).

Epidemiologia

Els LPCT tenen una incidència entre 0,2 i 1 cas/100.000 habitants/any en funció de l'àrea geogràfica. Dins els LPCT nodals i extranodals no cutanis, els subtipus nodals són més freqüents en pacients caucàsics. Els LPCT NOS són els més freqüents amb una incidència entre 0,3 i 0,4 casos/100.000 habitants/any en funció dels diferents estudis i la resta de subtipus de LPCT solen ser menys habituals. El LPCT predomina en els homes amb una ratio típicament entre 1,4 i 2,3 i la mediana d'edat s'aproxima als 65 anys (Marcos-Gragera et al., 2006; Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015; Ye et al., 2017).

La supervivència observada i relativa a 5 anys de tots els LPCT és desfavorable. La supervivència observada és del 30-40% i la supervivència relativa del 40-45%, pot variar en funció de la raça del 36% al 56% o inclús en algun estudi ser inferior, del 31% (Dandoit et al., 2015; Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007).

Els LPCT NOS tenen una supervivència observada i relativa a 5 anys per sota del 17,6% i 19,7% respectivament (Smith et al., 2015). Els LACG tenen una supervivència observada a 5 anys del 46,5% o inclús més alta segons un estudi italià publicat al 2007, i la supervivència relativa a 5 anys del 50,8%, els LACG ALK+ tenen una millor supervivència observada i relativa, del 75% comparat amb els LACG ALK- per sota del 20% (Smith et al., 2015; Luminari et al., 2007). El LTAE i el LTAI tenen una supervivència observada i relativa a 5 anys pobre, inferior al 25% (Smith et al., 2015). El LHSCT és un dels limfomes de pitjor pronòstic dels LPCT amb una supervivència lliure de malaltia i supervivència global a 5 anys menor del 10% (d'Amore et al., 2015).

Els limfomes primaris cutanis tenen una incidència estimada anual de 1/100.000 i els de cèl·lules T són els més freqüents i dins aquests predomina la MF i amb menys freqüència la resta (Willenze et al., 2013). La baixa incidència dels LPCT cutanis (limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T, limfoma cutani de cèl·lules T, NOS i limfoma subcutani de cèl·lules

T paniculitis-like) fa que només hi hagi sèries de casos a excepció de l'estudi de Teras et al. publicat al 2016 que mostra una incidència <0,1 casos/100.000 habitants/any pel limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like i pel limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T i una incidència de 0,2 casos/100.000 habitants/any pel limfoma cutani de cèl·lules T, NOS. Un estudi objectiva una supervivència global a 5 anys del 91% i del 46% en el limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like en funció de si està associat o no amb la síndrome hemofagocítica (Willenze et al., 2008). En canvi el limfoma cutani de cèl·lules T, NOS te una pobre supervivència a excepció del grup CD4 positiu pleomòrfic de mida petita/mitjana (Willemze et al., 2013). Els desordres limfoproliferatius de cèl·lules T associats al EBV de la infància són molt rars pel que es desconeix la seva incidència en el medi, només l'estudi de Teras et al., publicat al 2016 amb dades del SEER aporta una incidència <0,1 cas/100.000 habitants/any. En tots dos casos, la malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància i el limfoma Hydroa vacciniforme-like, es dona predominantment en Àsia i Amèrica Central i Amèrica del Sud, sobretot Mèxic (Tabata et al., 1995; Magaña et al., 1998).

2.4.5.3. Leucèmia/Linfoma de cèl·lules T de l'adult

Característiques i tractament

La leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult és una neoplàsia de limfòcits T madurs associada a la infecció pel HTLV-1. Hi ha 4 tipus: aguda, subaguda, crònica i limfomatososa.

Es considera una malaltia sistèmica. Cursa amb adenopaties i lesions cutànies. També pot haver hepatoesplenomegàlia o hipercalcèmia. Pot afectar al pulmó, tub digestiu i sistema nerviós central i/o acompanyat de lesions lítiques òssies. El curs sol ser agressiu, tot i que hi ha formes d'evolució que poden estar estables durant anys (Yasunaga et al., 2007).

Epidemiologia

Les àrees del món amb major prevalença d'infecció per HTLV són Japó, Àfrica, Illes del carib i Sud Amèrica (Proietti et al., 2005). El virus s'ha trobat a Japó, Àfrica, Carib i a tots els països llatinoamericans, amb major prevalença a Argentina, Brasil, Colòmbia i Perú. A Brasil s'ha descrit una prevalença del virus de 0,41% amb variacions entre les diferents àries geogràfiques i socioeconòmiques (Galvão-Castro et al., 1997). Un estudi epidemiològic amb dades del SEER mostra una incidència de la leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult <0,1 casos/100.000 habitants/any (Teras et al., 2016).

La incidència és menor del 5% en persones infectades amb el HTLV-1 amb una latència d'aproximadament 30 anys des de la primoinfecció viral. S'ha descrit predominantment en adults amb edat mitjana, el que es relaciona amb el llarg període de latència de la infecció viral i te mal pronòstic amb curta supervivència (Proietti et al., 2005; Shimoyama, 1991; Medina et al., 2013).

2.4.5.4. Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal

Característiques i tractament

El limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal, habitualment expressa el fenotipus NK i se sol associar amb la infecció del EBV. Sol ser de localització en el tracte aerodigestiu superior (foses nasals, nasofaringe, orofaringe, cavitat oral, paladar i sinus paranasals) i pot afectar a altres localitzacions extraganglionars, com són el tracte gastrointestinal, la pell i els testicles. No són habituals les adenopaties. En el cas de presentació nasal es manifesten com massa, obstrucció nasal i en ocasions poden produir extenses lesions destructives. La pell és la segona localització més freqüent després de la cavitat nasal i els pacients generalment presenten múltiples plaques ulcerades i tumors. L'afectació del tracte gastrointestinal sol donar úlceres extenses en la mucosa gàstrica, intestí prim i colon. El pronòstic és dolent. Sol tenir un comportament agressiu amb curs clínic ràpidament progressiu. El limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal localitzat té millor pronòstic que el disseminat i l'extranasal. L'afectació cutània pot ser la primera o segona manifestació de la malaltia (Lima, 2013; Au et al., 2009).

El tractament d'elecció és la QT. En el cas d'afectació del tracte aerodigestiu superior en estadis localitzats està indicada la RT en combinació amb QT i es recomanen dosis mínimes de 45-50 Gy. El pronòstic en estadis localitzats ha millorat com a resultat de la combinació de QT i RT. En casos de malaltia més avançada aquests limfomes mostren un comportament agressiu i sovint són resistent a QT. Els règims de QT que inclouen la L-asparaginasa han mostrat ser més efectius. En el cas del limfoma extranodal de cèl·lules NK/T extranasal i el limfoma extranodal de cèl·lules NK/T nasal estadi avançat cal considerar el trasplantament preferiblement al·logènic (Yamaguchi et al., 2011).

Epidemiologia

És poc freqüent i rar amb una incidència $\leq 0,1$ cas/100.000 habitants/any (Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Marcos-Gragera et al., 2006). Predomina a Àsia i Amèrica Central i Amèrica del Sud (Willemze et al., 2013; Lima, 2013).

2.4.5.5. Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans

Característiques i tractament

Es caracteritza per un increment persistent en el número de limfòcits granulats grans en sang perifèrica. En la majoria dels casos el curs evolutiu és crònic i indolent. Les manifestacions clíniques més freqüents de la leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans (LLGCTG) són aquelles derivades de les citopènies acompanyants, en particular neutropènia amb infeccions recurrents, però també anèmia i esplenomegàlia. S'ha documentat la seva associació a l'artritis reumatoide, així com a altres fenòmens autoimmunes, s'ha descrit també en colitis ulcerosa, síndrome de Sjögren, lupus eritematós sistèmic i esclerosi múltiple (Loughran et al., 1985; Shah et al., 2009; Liu et al., 2011; Lamy et al., 2003).

La indicació més freqüent de tractament són les infeccions recurrents i menys freqüentment l'anèmia, l'esplenomegàlia simptomàtica o l'aparició de símptomes B severos. No hi ha un

tractament estàndard. En pacients asimptomàtics s'opta per l'actitud expectant i en cas de ser simptomàtics s'opta per metotrexat o ciclofosfamida amb o sense prednisona (Lamy et al., 2011).

Epidemiologia

La LLGCTG és la forma més comú en països occidentals. La de cèl·lules NK és més comú a països orientals. La LLGCTG és la forma més freqüent tot i que la incidència és baixa, $\leq 0,2$ casos/100.000 habitants/any (Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014). La majoria de LLGCTG tenen un curs crònic i indolent, amb una supervivència mitjana de 10 anys. El fenotipus NK sol ser més agressiu (Shah et al., 2009; Liu et al., 2011).

2.4.5.6. Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T

Característiques i tractament

La leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T (LPL-T) és una proliferació de prolimfòcits d'estirp cel·lular T. A l'igual que la LPL-B el recompte de prolimfòcits a sang perifèrica és $>55\%$. El 30% dels casos són d'estirp T. Afecten a moll d'os, sang perifèrica, melsa, fetge, ganglis limfàtics i pell. Les adenopaties poden observar-se en la meitat dels pacients amb LPL-T, mentre que són rares en l'estirp B. Una tercera part dels pacients presenten lesions cutànies en forma d'exantemes màculo-papulars generalitzats, nòduls o, més rarament, eritrodèrmia. Pot trobar-se també anèmia i trombocitopènia.

Epidemiologia

Segons algunes publicacions la incidència és $\leq 0,1$ cas/100.000 persones/any (Teras et al., 2016; Morton et al., 2006). La mediana d'edat és de 61 anys. El pronòstic és pobre, amb una supervivència mitjana de 2 anys (Sud et al., 2017; Matutes et al., 1991).

2.4.5.7. Leucèmia de cèl·lules NK agressiva

Característiques i tractament

La leucèmia de cèl·lules NK agressiva és una neoplàsia de cèl·lules madures NK. S'associa a la infecció pel EBV. Es manifesta com una malaltia sistèmica amb invasió multiorgànica, de comportament altament agressiu i alta mortalitat en poques setmanes. Les manifestacions clíniques més freqüents són febre, icterícia, hepatoesplenomegàlia, afectació ganglionar, pancitopènia i disfunció hepàtica. Sol tenir nivell alts de lactat deshidrogenasa i és freqüent la síndrome hemofagocítica al diagnòstic o durant el curs de la malaltia. El tractament consisteix amb QT amb esquemes com els del limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal. El curs natural és fulminant amb fallida multiorgànica i coagulació intravascular disseminada ocasionant la mort en poques setmanes (Lima, 2013).

Epidemiologia

És una malaltia rara. Afecta per igual a homes i dones i habitualment es manifesta en la tercera o quarta dècades de la vida. És més prevalent a Àsia, Amèrica Central i Amèrica del Sud. És infreqüent en països d'Europa i Amèrica del Nord on representen menys del 1% dels LNH amb

una incidència < 0,1 cas/100.000/habitants/any (Teras et al., 2016). Aquesta diferència geogràfica és deguda a la relació amb el EBV. Té un curs agressiu amb elevada mortalitat (Lima, 2013).

2.4.5.8. Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30 +

Característiques i tractament

És un limfoma de cèl·lules T grans CD30+ que es presenta a la pell. Aquests trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD30+ inclouen el limfoma anaplàsic primari cutani de cèl·lules grans i la papulosis limfomatoide. El limfoma anaplàsic primari cutani de cèl·lules grans difereix del LACG per la seva localització preferentment cutània. Els pacients amb limfoma anaplàsic primari cutani de cèl·lules grans generalment presenten lesions solitàries o tumors localitzats ulcerats o nòduls i poden tractar-se amb RT amb dosis al voltant de 40 Gy o mitjançant exèresis quirúrgica i en cas de presentació cutània multifocal millor tractar-se amb baixes dosis de metotrexat, a l'igual que en la papulosis limfomatoide o RT en cas de tumors localitzats. En cas de no resposta a aquests tractaments els retinoids sistèmics o l'interferó alfa són una opció. Hi ha estudis preliminars amb bona resposta al brentuximab. La QT estaria indicada en pacients amb presentació o amb progressió extracutània i en els casos infreqüents de malaltia cutània ràpidament progressiva (Willenze et al., 2013).

Epidemiologia

És el segon grup després de la MF més freqüent de limfomes cutanis primaris, tot i així, és una entitat poc prevalent, en algun estudi la incidència reportada és de 0,1 casos/100.000 habitants/any (Teras et al., 2016). El limfoma anaplàsic primari cutani de cèl·lules grans i la papulosis limfomatoide tenen bon pronòstic, amb supervivències a 10 anys del 90% i 100% respectivament (Bekkenk et al., 2000, Yu et al., 2008; Kempf et al., 2011).

2.5. Neoplàsies limfoides, NOS

Definició

Són limfomes no especificats. Sabem que són NL però no podem dir el subtipus de NL.

Característiques i tractament

Solen ser pacients d'edat avançada i amb pitjor pronòstic.

Epidemiologia

En els estudis epidemiològics sempre hi ha un percentatge de NL, NOS, que varia segons els diferents estudis, $< 1\%$, $\leq 5\%$ o en algun estudi menor d'un 10%. La incidència varia en funció dels diferents estudis, de 0,9 a 4,42 casos/100.000 habitants/any i és major a mida que augmenta l'edat amb una mediana d'edat per sobre dels 70 anys i en les dones les medianes d'edat solen ser superiors a la dels homes (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Marcos-Gragera et al., 2006; Jayasekara et al., 2010; Sant et al., 2010; Ye et al., 2017; Dandoit et al., 2015). En els darrers anys la incidència de les NL, NOS ha disminuït probablement degut a la millora de les tècniques diagnòstiques (Morton et al., 2006; van Leeuwen et al., 2014; Dandoit et al., 2015).

La supervivència observada i la supervivència relativa de les NL, NOS es inferior al 50% a 5 anys (Dandoit et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2011).

2.6. Limfomes primaris del sistema nerviós central

Característiques i tractament

Es localitzen en el sistema nerviós central (SNC). La majoria dels limfomes primaris del sistema nerviós central (LPSNC) són LBDCG. Es codifiquen segons la ICD-O-3 que inclou la WHO. L'edició de la WHO de tumors del SNC publicada al 2007 inclou noves entitats i substituïa a la classificació prèvia, la WHO 2000 (Louis et al., 2007). Actualment han sorgit noves entitats donada l'aparició de paràmetres moleculars donant lloc a la classificació de la WHO 2016 (Louis et al., 2016).

El LPSNC cursa amb dèficits focals neurològics i/o símptomes neuropsiquiàtrics, o derivats de l'augment de la pressió intracraneal. Un 10-20% tenen afectació intraocular i poden ocasionar visió borrosa, disminució de l'agudesesa visual i dolor ocular. La majoria tenen afectació multifocal fins i tot més enllà de les localitzacions objectivades per proves d'imatge (Lai et al., 2002). La disseminació extraneural és rara.

Es recomana la biòpsia estereoatàxica. La resecció quirúrgica no es recomana donada la morbiditat i la falta d'evidència de benefici. El tractament d'elecció és sistèmic amb esquemes que continguin altes dosis de metotrexat (Kim et al., 2020). L'adició d'altres dosis de citarabina pot augmentar la resposta (Ferreri et al., 2009). La RT holocraneal amb dosis de 40-45 Gy en 20-25 fraccions s'ha utilitzat com a consolidació seguit d'altres dosis de metotrexat. La RT ha

estat associada a augment del risc de neurotoxicitat en pacients d'edat (30% per tots els pacients i 40-50% per aquells de més de 60 anys), motiu pel qual la seva indicació ha estat molt discutida sobretot en pacients de més de 60 anys i aquells que tenen una resposta complerta a QT (Omuro et al., 2005). La neurotoxicitat és més baixa amb dosis menors de RT sense comprometre el control de la malaltia, així s'accepten dosis de 23,4 Gy després de resposta complerta a QT. També s'accepten dosis de 30-36 Gy amb menys neurotoxicitat i sense trobar diferències en el control de la malaltia (Morris et al., 2013; Shah et al., 2007; Ferreri et al., 2011). Una alternativa a la RT és el ASCT en pacients joves (Schorb et al., 2016; Ferreri et al., 2016; Kim et al., 2020).

Epidemiologia

Els tumors malignes del SNC tenen una incidència menor de 10 casos/100.000 habitants/any en països occidentals i per tant es poden considerar neoplàsies poc freqüents i el LPSNC representa entre el 2 i el 5% de tots els tumors del SNC (Crocetti et al., 2012; Fuentes-Raspall et al., 2017; Baldi et al., 2011). La incidència del LPSNC a Estats Units és de 1,61 casos per 100.000 habitants/any segons dades del SEER de 1973-1991 i a França de 0,58 casos/100.000 habitants per any en terme de taxa crua i de 0,56 en taxa ajustada per edat a la població estàndard europea (Davis et al., 1998; Baldi et al., 2011).

En els darrers anys hi ha hagut un augment de la incidència (Enblad et al., 2017). El motiu d'aquest augment d'incidència no és ben conegut però probablement sigui degut a una millora dels equips de diagnòstic per la imatge i alhora a un augment en el nombre de biòpsies (Abrigo et al., 2018; Wu et al., 2018). Hi ha factors que influeixen en la incidència com és l'edat, en pacients immunocompetents es dona amb més freqüència per sobre dels 60 anys (Shiels et al., 2016; Enblad et al., 2017). Els pacients trasplantats en tractament immunosupressor i afectes d'HIV i sobretot aquells diagnosticats de SIDA tenen més risc de patir un LPSNC (Shiels et al., 2013; Coté et al., 1996; Shiels et al., 2016). Amb la introducció de la TARGA en els pacients afectes d' HIV disminueix la incidència de LPSNC (Engels et al., 2006; Shiels et al., 2008).

La supervivència és pobre amb una mediana de supervivència de mesos i en els pacients HIV és inferior als pacients no HIV, amb una supervivència observada a 5 anys del 9% en pacients afectes per l'HIV i del 26,2% en pacients immunocompetents (Enblad et al., 2017; Shiels et al., 2016).

Justificació, hipòtesis i objectius

Justificació

Les dades publicades d'incidència i supervivència de limfomes a la Literatura majoritàriament procedeixen d'altres països. No tenim dades d'incidència, tendència i supervivència en el nostre entorn de totes les NL en un període perllongat de temps.

Les diferents classificacions al llarg dels anys han fet difícilós el fet de recollir dades i d'arribar a un consens donat que, a mida que han sortit noves classificacions, aquestes reconeixen noves entitats i variants i incorporen nous conceptes en l'enteniment de les NL.

Aquesta tesi es basa en la recollida de dades de les NL, dels diferent subgrups, tipus i subtipus a la província de Girona entre l'any 1996 i l'any 2015 i hem utilitzat la ICD-O-3.

També inclou la recollida de dades dels limfomes primaris dels sistema nerviós central (LPSNC) a la província de Girona en un període de 20 anys, i a diferència del conjunt de casos l'interval és del 1994 al 2013.

Hipòtesis

En aquesta tesi es formulen un total de quatre hipòtesis.

- 1.** La incidència de totes les neoplàsies limfoides (NL) podria variar en funció del subgrup, sexe i edat. La incidència dels limfomes de Hodgkin (LH) i dels limfomes no Hodgkin (LNH) probablement varia en funció del sexe, edat, subgrup, tipus i subtipus histològics i la incidència de les NL, NOS podria variar en funció del sexe i edat.
- 2.** La tendència de la incidència de les NL al llarg del període d'estudi probablement varia en funció del subgrup i tipus histològic i la supervivència de les NL probablement varia en funció del subgrup, tipus histològic i sexe.
- 3.** La supervivència del limfoma difús de cèl·lula B gran (LBDCG) probablement varia abans i després del 2004 coincidint amb la incorporació del rituximab a nivell assistencial.
- 4.** La incidència dels limfomes primaris del sistema nerviós central (LPSNC) probablement és baixa i la supervivència desfavorable.

Objectius

1. Incidència, tendència i supervivència de totes les neoplàsies limfoides (NL)

- 1.1. Analitzar la incidència de totes les NL i segons sexe i edat.
- 1.2. Calcular la tendència de la incidència de la totalitat de les NL.
- 1.3. Estimar la supervivència de totes les NL, per sexe i subgrups.

2. Incidència, tendència i supervivència dels limfomes de Hodgkin (LH)

- 2.1. Analitzar la incidència de tots els LH i segons tipus i subtipus histològic, sexe i edat.
- 2.2. Calcular la tendència de la incidència del global dels LH i per tipus histològic.
- 2.3. Estimar la supervivència del global dels LH, per tipus histològic i sexe.

3. Incidència, tendència i supervivència dels limfomes no Hodgkin (LNH)

- 3.1. Analitzar la incidència de tots els LNH i segons sexe i edat.
- 3.2. Calcular la tendència de la incidència de la totalitat dels LNH.
- 3.3. Estimar la supervivència del global dels LNH i per sexe.

4. Incidència, tendència i supervivència dels diferents subgrups de limfomes no Hodgkin (LNH)

4.1. Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors

- 4.1.1. Analitzar la incidència de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors i segons tipus histològic, sexe i edat.
- 4.1.2. Calcular la tendència de la incidència de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors i per tipus histològic.
- 4.1.3. Estimar la supervivència de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors, per tipus histològic i sexe.

4.2. LNH de cèl·lules B madures

4.2.1. Analitzar la incidència de tots els LNH de cèl·lules B madures i segons tipus histològic, sexe i edat.

4.2.2. Calcular la tendència de la incidència del global dels LNH de cèl·lules B madures i per tipus histològic.

4.2.3. Estimar la supervivència de tots els LNH de cèl·lules B madures, per tipus histològic i sexe.

4.3. LNH de cèl·lules T/NK madures

4.3.1. Analitzar la incidència del global dels LNH de cèl·lules T/NK madures i segons tipus histològic, sexe i edat.

4.3.2. Calcular la tendència de la incidència del global dels LNH de cèl·lules T/NK madures i per tipus histològic.

4.3.3. Estimar la supervivència de tots els LNH de cèl·lules T/NK madures i per tipus histològic i sexe.

5. Incidència, tendència i supervivència de les neoplàsies limfoides, NOS (NL, NOS)

5.1. Analitzar la incidència de les NL, NOS i segons sexe i edat.

5.2. Calcular la tendència de la incidència de les NL, NOS.

5.3. Estimar la supervivència de les NL, NOS i per sexe.

6. Estimar la supervivència del limfoma difús de cèl·lula B gran (LBDCG) abans i després del 2004 coincidint amb la incorporació del rituximab a nivell assistencial

7. Incidència i supervivència dels limfomes primaris del sistema nerviós central (LPSNC) (1994 - 2013)

7.1. Analitzar la incidència dels LPSNC.

7.2. Estimar la supervivència dels LPSNC.

Metodologia

Metodologia

1. Dades de l'estudi

Les dades d'incidència han estat proporcionades pel Registre de Càncer de Girona (RCG) i les dades de la població les hem obtingut de l'Institut d'Estadística de Catalunya. La població de cobertura del RCG és la província de Girona que inclou les següents comarques: el Gironès, la Selva, l'Alt Empordà, el Baix Empordà, la Cerdanya, la Garrotxa, el Ripollès i el Pla de l'Estany, al nord-est d'Espanya i s'emmarca dins el que es considera Sud d'Europa i àrea Mediterrània (UERC G Can Gir, 2016).

El RCG cobria una població de 738.976 habitants segons el cens del 2015. Les fonts d'informació del registre provenen dels hospitals, dels laboratoris d'anatomia patològica (citologies, biòpsies i necròpsies) i d'hematologia de la regió sanitària de Girona, així com els centres de referència situats fora d'aquesta, incloent centres públics i privats. Es completa la informació amb la proporcionada pels certificats de defunció. La informació del registre és confirmada i actualitzada periòdicament a partir de la revisió de l'historial clínic, l'expertesa d'oncòlegs i patòlegs, i de l'encreuament amb les bases de dades de l'Índice Nacional de defunció". L'exhaustivitat estimada del registre és del 96,3% (Viladiu et al., 2000).

2. Pacients estudiats

S'analitzen les dades a la província de Girona, entre l'any 1996 i l'any 2015 (20 anys) i s'han registrat un total de 4.367 casos de NL a partir del RCG.

3. Classificació utilitzada

La classificació dels limfomes utilitzada en aquesta tesi segueix la proposada per la WHO 2008 i te en compte la morfologia, immunofenotip, i característiques citogenètiques i moleculars. S'ha portat a terme una reclassificació retrospectiva en aquells casos diagnosticats abans del 2008 (Swerdlow et al., 2008).

Entre la classificació publicada per la WHO 2016 i la que hem utilitzat del 2008, s'han incorporat dades de base molecular que no s'han pogut utilitzar en el nostre registre i per tant no han format part de les nostres dades (Swerdlow et al., 2016).

Per la codificació de les NL el RCG ha utilitzat la ICD-O-3, en la que els codis per les malalties hematològiques corresponen a la classificació proposada per la WHO i classifica els tumors topogràficament, per localitzacions i morfològicament per histologia (Fritz et al., 2000)

Aquest estudi s'ha limitat únicament a les NL i s'han exclòs qualsevol altres tipus de neoplàsia hematològica no limfoide. Així mateix, les neoplàsies de cèl·lules dendrítiques i d'histiòcits s'han exclòs, i corresponen als codis següents: 9750, 9751, 9754-9759.

3.1. Classificació morfològica

- Es basa en la histologia.
- Cal diferenciar entre tumors múltiples i transformació. En el cas que hi hagi una nova NL si aquesta és de la mateixa soca cel·lular, cal considerar-la com una transformació i només el primer tumor es considerarà com cas incident, la transformació no deu ser considerada com un nou tumor i no es registrarà com a cas incident. Si la soca cel·lular de la segona NL és diferent de la primera es considerarà un tumor múltiple i en aquest cas, es deuen utilitzar les Regles Internacionals, la ICD-O-3 i les recomanacions de l' "European Network of Cancer Registries" (ENCR) per tumors primaris múltiples pel registre dels casos (Fritz et al., 2000; Tyczynski et al., 2003).

3.2. Classificació topogràfica

- Quan hi ha una única localització ganglionar, s'utilitza el codi C77 amb un número addicional que determina l'òrgan afecte (Taula 14).

Taula 14. Codis de la Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, tercera edició (ICD-O-3), d'acord amb la localització dels ganglis limfàtics.

Topografia dels ganglis limfàtics	Comentaris	Topografia ICD-O-3
Cap, cara i coll		C77.0
Intratoràcic		C77.1
Intraabdominal		C77.2
Aixella o braç		C77.3
Regió engonal o extremitat inferior		C77.4
Pelvis		C77.5
Regions múltiples	Dues o més regions	C77.8
Gangli limfàtic, NOS	Origen en un gangli limfàtic	C77.9

NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

- Quan hi ha afectació de ganglis limfàtics en regions múltiples, codificar C77.8.
- Quan hi hagi afectació de varis òrgans sense moll d'os, el codi és C77.8. El codi topogràfic de varis òrgans no existeix.

- La localització en el moll d'os o òrgan visceral no s'ha d'utilitzar sense tenir la confirmació microscòpica de la biòpsia.
- Limfoma present només a un sol òrgan, codificar la localització en òrgan afecte.
- Limfoma present només en moll d'os, codificar com moll d'os (C42.1).
- Limfoma amb afectació visceral i de ganglis limfàtics, codificar segons la localització visceral.
- Limfoma amb afectació de moll d'os i de ganglis limfàtics, codificar segons moll d'os (C42.1).
- Quan hi hagi afectació en un sol lloc visceral i moll d'os, amb o sense localització ganglionar. Amb diagnòstic histològic d'afectació visceral, codificar localització visceral. Sense diagnòstic histològic d'afectació visceral, codificar localització moll d'os.
- Quan hi hagi afectació extranodal amb o sense afectació ganglionar, codificar segons òrgan d'origen.
- Limfoma amb afectació de varis òrgans i de moll d'os, amb o sense afectació ganglionar, codificar com localització en moll d'os (C42.1)
- Limfoma com una única massa mediastínica, codificar "mediasti" (C38._)
- Alguns teixits limfàtics tenen el seu propi codi, com són:
 - C02.4 Amígdala lingual
 - C09.9 Amígdales palatines
 - C11.1 Amígdales faríngies (adenoides)
 - C14.2 Anell de Waldeyer
 - C17.2 Plaques de Peyer
 - C18.1 Nòduls limfàtics de l'apèndix
 - C37.9 Timus
 - C42.2 Melsa

La classificació de la WHO 2008 divideix el grup de NL segons la histologia en quatre subgrups: 1) el LH, i dins els LNH, 2) la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors, 3) el LNH de cèl·lules B madures i 4) el LNH de cèl·lules T/NK madures. S'ha afegit un cinquè subgrup corresponent a les NL, NOS.

Els diferents articles parlen de subtipus de limfomes. Donat que valorem la incidència, tendència de la incidència i supervivència de totes les NL i no només d'alguns subtipus, els hem agrupat en diferents subgrups, tipus i subtipus per fer més entenedors els resultats. Al conjunt de totes les NL en aquesta tesi és el Grup de NL. Dins el grup de NL hi ha els subgrups ja

definitos en l'anterior paràgraf. Dins dels subgrups hi ha diferents tipus de NL, i dins els tipus tenim els subtipus. Així per exemple dins el grup de les NL el primer subgrup és el LH, dins el subgrup de LH tenim 2 tipus de limfomes, el LHc i el LHpln, el tipus LHc compren diferents subtipus de limfomes, com per exemple el LHc esclerosis nodular (Taula 15).

Taula 15. Exemple de grup, subgrup, tipus i subtipus de neoplàsies limfoides.

Neoplàsies limfoides, total	→ Grup
1) Limfoma de Hodgkin	→ Subgrup
1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic	→ Tipus
1.1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits	→ Subtipus
1.1.2 Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	→ Subtipus
1.1.3 Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	→ Subtipus
1.1.4 Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	→ Subtipus
1.1.5 Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	→ Subtipus
1.2 Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular	→ Tipus 5

Hem definit i estructurat els diferents subgrups, tipus i subtipus d'estudi en base a la classificació de la WHO 2008 i s'han fet algunes reagrupacions, com en el LBDCG i en el LF on els diferents subtipus de cada un d'ells s'han posat dins el tipus corresponent tal i com s'explica posteriorment (Taula 16).

Taula 16. Classificació de les neoplàsies limfoides segons la World Health Organization 2008 (WHO 2008) amb les reagrupacions utilitzades i els corresponents codis de la Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, tercera edició (ICD-O-3).

CLASSIFICACIÓ DE LES NEOPLÀSIES LIMFOIDES SEGONS LA WHO 2008.

Neoplàsies limfoides	ICD-O-3
1. Limfoma de Hodgkin	
1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic	
1.1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits	9651
1.1.2 Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	9663-9667
1.1.3 Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	9652
1.1.4 Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	9653-9655
1.1.5 Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	9650, 9661-9662
1.2 Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular	9659
Limfomes no Hodgkin	
2. Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	9728, 9811-9818, 9836
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	9729, 9837
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	9727, 9835
3. Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures	
3.1 Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	9670, 9823
3.2 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B	9833
3.3 Limfoma del Mantell	9673
3.4 Limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström	9671, 9761
3.5 Limfoma difús de cèl·lula B gran	9678-9680, 9688, 9684, 9712, 9735, 9737, 9738
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	9687, 9826
3.7 Limfoma de la zona marginal	
3.7.1 Limfoma esplènic de la zona marginal	9689
3.7.2 Limfoma de la zona marginal extranodal	9699 (exclou C77.0-C77.9)
3.7.3 Limfoma de la zona marginal nodal	9699 (C77.0-C77.9)
3.8 Limfoma fol·licular	9597, 9690, 9691, 9695, 9698
3.9 Leucèmia de cèl·lules peludes	9940
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques	
3.10.1 Plasmocitoma solitari ossi	9731
3.10.2 Plasmocitoma extraossi	9734
3.10.3 Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	9732, 9733
3.11 Malaltia de cadenes pesades	9762
3.12 Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	9596

Taula 16. Continuació.

Neoplàsies limfoides	ICD-O-3
4. Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures	
4.1 Micosis Fungoide/Síndrome de Sézary	9700, 9701
4.2 Limfoma perifèric de cèl·lules T	
4.2.1 Limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS	9702
4.2.2 Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic	9705
4.2.3 Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	9708
4.2.4 Limfoma anaplàstic de cèl·lules grans ALK+	9714
4.2.5 Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T	9716
4.2.6 Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia	9717
4.2.7 Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	9726
4.2.8 Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	9709
4.2.9 Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	9724
4.2.10 Limfoma Hydroa vacciniforme-like	9725
4.3 Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	9827
4.4 Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	9719
4.5 Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	9831
4.6 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T	9834
4.7 Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	9948
4.8 Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	9718
5. Neoplàsies limfoides, NOS	9590, 9591, 9820, 9970, 9971

NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*; ALK: Anaplàstic lymphoma kinase; EBV: Virus Epstein Barr.

4. Disseny dels subgrups d'estudi en base a la histologia

Subgrup 1. Limfoma de Hodgkin

Subgrup 2. Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors

Subgrup 3. Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures

Ahora d'analitzar els resultats en aquest subgrup hem fet les reagrupacions següents:

- LBDCG: segons la classificació de la WHO 2008 dins el tipus de LBDCG tenim diferents subtipus, amb els seus codis (9678-9680, 9688, 9684, 9712, 9735, 9737, 9738) que s'han analitzat i exposat a la introducció amb petites diferències entre ells, sobretot de localització (Swerdlow et al., 2008). El nombre de casos (N) és petit en alguns d'aquests subtipus, en canvi, si es fa l'anàlisi en conjunt de tots els LBDCG la N augmenta i els resultats són més concloents i a l'anàlisi d'incidència, tendència i supervivència els hem inclòs dins el mateix tipus, el LBDCG.
- LF: segons la classificació de la WHO 2008 tenim dos subtipus amb els seus codis (9597, 9690, 9691, 9695, 9698) també analitzats i exposats a la introducció (Swerdlow et al., 2008). Es diferencien entre ells en que el primari cutani es caracteritza per ser primari a pell, i a l'anàlisi d'incidència, tendència i supervivència els hem inclòs dins el mateix tipus, el LF.
- LZM i neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques: a l'anàlisi d'incidència no hem agrupat els diferents subtipus donat que aquests, tant el LZM amb els seus codis (9689, 9699 exclou C77.0-C77.9 i 9699 amb C77.0-C77.9) com les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques amb els seus codis (9731, 9734, 9732-9733) presenten característiques clíniques, pronòstiques i terapèutiques diferents. Però donat que tant en el primer cas, en que tots tres subtipus són LZM com en el segon cas en que els tres subtipus són neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, si els hem agrupat en l'anàlisi de la taxa específica per grups d'edat, de tendència de la incidència i de la supervivència.
- Limfoma de cèl·lules B inclassificable amb característiques intermèdies entre LBDCG i el limfoma de Burkitt: La ICD-O-3 inclou aquesta entitat amb el seu codi (9680) dins el LBDCG. Pel que l'hem inclòs dins dels LBDCG a l'igual que altres estudis epidemiològics (Fritz et al., 2000; Teras et al., 2016).

Subgrup 4. Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures

Alhora d'analitzar els resultats en aquest subgrup hem fet les reagrupacions següents:

- LNH de cèl·lules T/NK madures: fora de la MF/SS i del LPCT, el nombre de casos de la resta de LNH de cèl·lules T/NK madures es baix sent el de menor nombre de casos amb 1 cas la leucèmia de cèl·lules NK agressiva i el de major nombre la LLGCTG amb 22 casos registrats. Motiu pel qual a l'anàlisi d'incidència no s'han agrupat, s'ha fet per cada tipus, però l'anàlisi de la taxa específica per grups d'edat, de la tendència de la incidència i de la supervivència s'ha fet de tot el subgrup de LNH de cèl·lules T/NK madures i dels 2 tipus amb més casuística, la MF/SS i el LPCT.
- LPCT: en aquest tipus hi ha una gran varietat de subtipus amb els seus codis (9702, 9705, 9708, 9714, 9716, 9717, 9726, 9709, 9724, 9725) amb característiques clíniques i en alguns casos pronòstiques i terapèutiques diferents, pel que hem fet l'anàlisi d'incidència per cada un d'ells, però donat que tots ells són originats dels limfòcits T i algun subtipus té una casuística molt reduïda, els hem agrupat en l'anàlisi de la taxa específica per grups d'edat, de la tendència de la incidència i de la supervivència.

Subgrup 5. Neoplàsies limfoides NOS

Així doncs i en resum, per l'anàlisi hem seguit la classificació de la WHO 2008 per les NL, obviant les neoplàsies de cèl·lules dendrítiques i d'histiòcits i agrupant alguns limfomes, alhora d'obtenir els resultats i la interpretació d'aquests resultats.

5. Anàlisi estadística

5.1. Incidència

Les taxes d'incidència per càncer permeten descriure la freqüència d'aparició de nous casos diagnosticats en una determinada població, així com avaluar la seva evolució al llarg del temps. En general, una taxa es defineix com el nombre de casos diagnosticats que apareixen en una població en un determinat període de temps, i s'expressa per 100.000 persones/any amb l'interval de confiança del 95%.

5.2. Descripció de les diferents taxes calculades

Taxa crua

La taxa crua, de l'anglès *Crude Rate* (CR), o també anomenada taxa bruta, es calcula dividint el nombre d'esdeveniments (casos incidents) entre els individus d'una població de risc durant un període de temps definit (període d'estudi). No són adequades com a base de comparació entre diferents zones o en diferents períodes de temps si les estructures d'edat i població no són les mateixes. (UERCG CanGir, 2016; Jensen et al., 1991; Estève et al., 1994; Breslow et al., 1987).

Taxa específica per grup d'edat

Les taxes específiques per grup d'edat es basen en intervals d'edat (normalment quinquennals, 0-4 anys, 5-9 anys... +85 anys) i es calculen dividint el nombre de casos en un grup d'edat per la població en el mateix grup d'edat (UERCG CanGir, 2016; Jensen et al., 1991; Estève et al., 1994; Breslow et al., 1987).

Taxa ajustada per edat

Les taxes ajustades per edat o l'estandardització de taxes per edat, de l'anglès *Age Standardized Rate* (ASR) permet comparacions entre poblacions amb diferents estructures d'edat. S'entén com el nombre de casos que es produirien en una població amb una estructura d'edat teòrica (UERCG CanGir, 2016; Jensen et al., 1991; Estève et al., 1994; Breslow et al., 1987).

El mètode d'estandardització que s'ha seguit és el mètode directe, que es calcula a partir d'una mitjana ponderada de les taxes específiques per grup d'edat, on cada grup té un pes segons la distribució d'edat de la població de referència. Les ASR són les taxes que s'observarien en les poblacions comparades si aquestes presentessin la mateixa estructura d'edat que la població de referència. Per tal de poder fer comparacions amb diferents poblacions amb diferents estructures d'edat s'ha calculat l'ASR i s'han utilitzat com a poblacions estàndard de referència: l'Europea del 2013 (E13), la d'Estats Units (US) del 2000, la Mundial (W) i l'Europea del 1976 (E76) i alhora de descriure els resultats s'ha explicat únicament l'ASR(E13) (Eurostat, 2013; Klein RJ et al., 2001; Ahmad et al., 2001; Waterhouse JAH et al., 1976).

A la Taula 17 es mostren els pesos de les poblacions de referència E13, US, W, E76.

Taula 17. Pesos de les poblacions de referència Europea 2013 (E13), Estats Units (US), Mundial (W) i Europea 1976 (E76).

Grup d'edat	E13	US	W	E76
0-4	0,05	0,069135	0,12	0,08
5-9	0,055	0,072533	0,1	0,07
10-14	0,055	0,073032	0,09	0,07
15-19	0,055	0,072169	0,09	0,07
20-24	0,06	0,066478	0,08	0,07
25-29	0,06	0,064529	0,08	0,07
30-34	0,065	0,071044	0,06	0,07
35-39	0,07	0,080762	0,06	0,07
40-44	0,07	0,081851	0,06	0,07
45-49	0,07	0,072118	0,06	0,07
50-54	0,07	0,062716	0,05	0,07
55-59	0,065	0,048454	0,04	0,06
60-64	0,06	0,038793	0,04	0,05
65-69	0,055	0,034264	0,03	0,04
70-74	0,05	0,031773	0,02	0,03
75-79	0,04	0,026999	0,01	0,02
80-84	0,025	0,017842	0,005	0,01
≥85	0,025	0,015508	0,005	0,01
Total	1	1	1	1

Taxa acumulada

La taxa acumulada, en anglès *Cumulative Rate* (CumulR) correspon a la suma de les taxes específiques per edat, en un rang d'edat determinat i es presenta com un percentatge. Es presenten les CumulR fins els 74 anys (UERCg CanGir, 2016; Jensen et al., 1991).

Risc acumulat

El risc acumulat, en anglès *Cumulative Risk* (CRisk) és el risc que tindria un individu de desenvolupar un càncer (incidència) en un període de vida definit suposant que el risc en el moment del càlcul es mantingués constant en el temps (UERCg CanGir, 2016; Jensen et al., 1991). S'expressa com una proporció i s'estima a través de les CumulR mitjançant la següent expressió:

$$\text{Risc} = 100 \cdot (1 - e^{(-\frac{\text{CumulR}}{100})})$$

Es presenta el CRisk a la mateixa edat que el CumulR, fins els 74 anys. La baixa precisió del CRisk en els casos en que es inferior a 1,40 es a dir, menys d'1 cas per cada 71,4 habitants, fa que no s'hagi especificat en els resultats en els grups de molt baixa incidència.

Taxa truncada

La taxa truncada, en anglès *Truncated Rate* (TR) és el càlcul de les taxes d'un esdeveniment en grups d'edat específics i obtenir l'indicador específic per a aquest grup, consisteix en seleccionar els grups d'edat pertinents i calcular de nou els pesos mitjançant la població de referència i forçant que sumin la unitat (Jensen et al., 1991; Estève et al., 1994; Breslow et al., 1987; Doll et al., 1967). En aquesta tesi es trunca entre 35-64 anys. S'han utilitzat com a poblacions estàndard de referència la E13, la US, la W i la E76 i alhora de descriure els resultats s'ha explicat únicament la TR(E13).

Raó entre homes i dones

La raó, en anglès *Ratio*, entre les taxes ajustades dels homes i les de les dones s'interpreta com a quants homes per a cada dona tenen l'esdeveniment d'estudi. De la mateixa forma, si fem la raó de les dones entre els homes, interpretarem quantes dones tenen l'esdeveniment d'interès per cada home. S'ajusta a la població de referència i ens permet comparar. S'han utilitzat com a poblacions estàndards de referència la E13, la US, la W i la E76 i alhora de descriure els resultats s'ha explicat únicament la població de referència ASR(E13).

$$\text{Ratio} = \frac{\text{ASR}_{\text{men}}}{\text{ASR}_{\text{women}}}$$

Interval de confiança

S'utilitza per saber la variabilitat. Mostres amb una n gran l'interval de confiança (IC) és estret i mostres amb una n petita l'IC és ampli. Permet comparar i determinar diferències significatives. Si els IC coincideixen no hi ha diferències. Si els IC no coincideixen hi ha diferències significatives. Utilitzem l'IC del 95% (alfa=0,05 error).

5.3. Tendències temporals d'incidència

Tendències temporals

L'anàlisi de tendències avalua l'evolució de les taxes al llarg temps. Per estudiar l'evolució de les taxes d'incidència al llarg del temps s'ha calculat l'estimació del percentatge de canvi anual, de l'anglès *annual percent change* (APC) mitjançant un Model Lineal Generalitzat i considerant una distribució Gaussiana per al logaritme de l'ASR. Hem utilitzat l'ASR(E13).

Així mateix també es calcula l'IC del 95% que ens permet veure si la tendència és estadísticament significativa o no. Si l'IC conté el 0, la tendència no es pot considerar significativa i per tant es considera constant en el temps. Si l'IC no conté el 0, aleshores la tendència augmenta (si $APC > 0$) o disminueix (si $APC < 0$) (Esteban et al., 2011; Esteban et al., 2013; McCullagh et al., 1989).

Per avaluar si hi ha canvis significatius durant el període de les tendències APC (significació del 0,05), s'ha utilitzat un model log-lineal a través del software Jointpoint (versió 4.3.1.0). En alguns casos les tendències s'han obtingut canviant les ASR per 0,000001 quan en algun moment l'ASR ha estat zero.

Per interpretar les tendències s'ha de tenir en compte si en el període d'estudi s'han aplicat canvis en els sistemes de codificació, detecció, diagnòstic o tractament que expliquin les tendències observades de l'esdeveniment estudiat (Jensen et al., 1991; Estève et al., 1994).

5.4. Programari utilitzat

L'extracció de les dades del RCG s'ha fet mitjançant el servidor d'aplicacions Citrix a data de 04/09/2018 el processament d'aquest mitjançant SQL server.

Els càlculs s'han realitzat utilitzant directament l'aplicació web *Regstattools* fent servir el programari RStudio, de lliure accés, pel tractament de dades (Esteban et al., 2013).

Regstattools és una aplicació on-line que es compon de diferents mòduls i eines estadístiques que permeten obtenir diferents indicadors epidemiològics. Està format pel mòdul *Statistical Analysis of Rates and Trends* (SART) que s'integra amb els mòduls *Web-Assisted Estimation of the Relative Survival* (WAERS) i contribució dels canvis demogràfics en la incidència. En els anàlisis ens hem centrat en SART.

El mòdul SART està compost per quatre eines estadístiques: descriptiva, estimació de l'APC, casos esperats i la raó d'incidència i mortalitat estandarditzades, dels quals hem utilitzat els dos primers.

L'eina estadística descriptiva, permet el càlcul de taules descriptives que contenen el nombre de casos per grup (pel període o anualment), el seu percentatge, la mitjana i la mediana d'edat en el moment del diagnòstic, la CR, l'ASR (segons la població estàndard proporcionada per l'usuari), la TR de l'ASR, el CumuLR i el CRisk. A més si s'ha fet l'anàlisi diferenciat per sexe et presenta la raó entre homes i dones o vici versa.

L'estimació de l'APC calcula les tendències temporals. El resultat d'APC s'introdueix al software Jointpoint per avaluar si hi ha canvis significatius en les tendències.

5.5. Supervivència

L'anàlisi de supervivència es defineix com el percentatge de casos que sobreviuen un temps determinat des del moment del diagnòstic de la malaltia fins la data d'èxitus, i si l'individu és viu, fins el tancament del seguiment. Aquest estudi inclou des de l'1 de gener del 1996 fins el 31 de desembre del 2015, 20 anys de seguiment. D'aquest anàlisi s'exclouen tots els casos diagnosticats únicament per certificat de defunció, de l'anglès *death certificate only* (DCO), o be, procedents d'un diagnòstic d'autòpsia. Els resultats s'expressen com a supervivència observada (SO) i supervivència relativa (SR).

Supervivència observada

La SO és la supervivència que tenen els individus d'estudi, sense tenir en compte si es moren per altres causes. Es sol utilitzar en estudis clínics per estudiar efectes de l'edat, s'estima utilitzant el mètode Kaplan-Meier (Estève et al., 1994).

Supervivència relativa

La SR calcula el quocient entre la SO dels pacients i la supervivència esperada (SE) de la cohort d'estudi. La SE s'obté en funció de la mortalitat de la població de referència, que s'ha calculat utilitzant el mètode de Ederer II (Ederer et al., 1959). S'ha de tenir en compte que aquesta taxa varia segons: el període del calendari, l'edat i l'àrea geogràfica. Així doncs, la SR assumeix que els pacients únicament poden morir degut a la malaltia d'estudi, és a dir, sense tenir en compte la mortalitat per altres causes.

Programes utilitzats

Per tal de calcular la SO i la SR i el seu IC s'ha utilitzat la plataforma WebSurvCa (Clèries et al., 2018). Pel tractament de les dades i l'elaboració de gràfics s'ha fet servir el programari de RStudio, de lliure accés, a partir dels paquets: survival, survminer, ggfortify, ggplot2 (R Core Team, 2017; Therneau, 2015; Kassambara et al., 2018; Tang et al., 2016; Wickham, 2016).

6. Limfomes primaris del SNC (LPSNC)

S'analitzen les dades a la província de Girona dels casos registrats de LPSNC en un període comprès des de l'1 de gener del 1994 al 31 de desembre del 2013 (20 anys), que és diferent de la resta de l'estudi per les NL. En aquest cas s'han inclòs les neoplàsies d'histiòcits que es consideren neoplàsies hematològiques.

Per la codificació d'aquests casos el RCG ha utilitzat la ICD-O-3 i la classificació de la WHO 2008 (Fritz et al., 2000; Swerdlow et al., 2008).

S'ha analitzat la incidència per la població de referència ASR(E13) i s'ha estimat la supervivència dels LPSNC a 1 any, 3 anys i 5 anys, tant del global dels LPSNC com per sexes, per grups d'edat i per període de diagnòstic. Per l'anàlisi de la supervivència han quedat exclosos aquells casos que s'han diagnosticat per DCO o per autòpsia.

Resultats

Resultats

Es presenten els resultats obtinguts d'incidència, tendència de la incidència i supervivència de totes les NL a la província de Girona (Espanya) des de l'any 1996 fins el 2015.

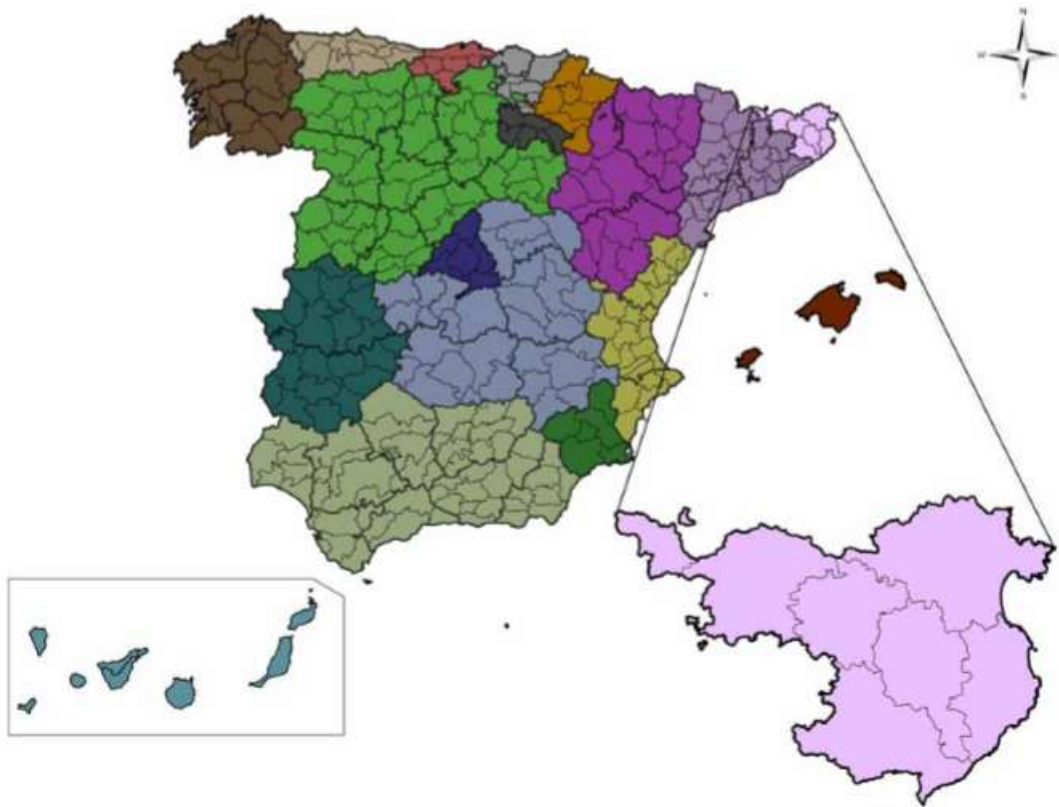


Figura 2. Àrea d'estudi, província de Girona (Ministerio de agricultura, alimentación y medio ambiente. Madrid, 2012).

Resultats del global de les neoplàsies limfoides

1. Incidència, tendència i supervivència de totes les neoplàsies limfoides (NL)

1.1. Anàlisi de la incidència de totes les NL i segons sexe i edat

S'han registrat un total de 4.367 casos de NL, 2.506 (57,38%) són homes i 1.861 (42,61%) són dones.

La incidència és de 33,42 casos per 100.000 habitants/any en termes de CR i de 37,08 en ASR(E13).

Per sexes, en homes la incidència en CR és de 38,24 casos per 100.000 habitants/any i en ASR(E13) de 45,71 i en dones, la CR és de 28,56 casos per 100.000 habitants/any i en ASR(E13) de 29,73. La ratio homes/dones és de 1,54 en ASR(E13), en homes IC 95% (43,91- 47,58), i en dones IC 95% (28,38 - 31,13), sent significatiu.

L'edat mitjana del total de NL és de 63,2 anys (61,8 anys en homes i 65 anys en dones). El 50% del total estan per sobre dels 67,6 anys. Per sexes, el 50% dels homes estan per sobre dels 66,1 anys i el 50% de les dones per sobre dels 69,6 anys.

La CumulR és de 2,19, 2,63 en homes i 1,76 en dones. El CRisk és de 2,17, 2,60 en homes i 1,74 en dones, pel que un de cada 46 habitants farà una NL a l'edat de 74 anys, un de cada 38,4 homes i una de cada 57,4 dones.

La TR(E13) és de 31,21 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 37,69 i en dones 24,52.

Es mostren les dades d'incidència de les NL en global (Taula 18) i per homes i dones (Taula 19). En aquestes taules s'han omès els IC i la ratio que es poden consultar a les taules 21, 22, 26, 27, 31 i 32.

Taula 18. Incidència global de les neoplàsies limfoides. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	CumulR	CRisk	ASR(E13)	TR(E13)
NL	4.367	100	218	63,2	67,6	33,42	2,19	2,17	37,08	31,21

N: número de casos; NL: neoplàsies limfoides; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR(E13): taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013.

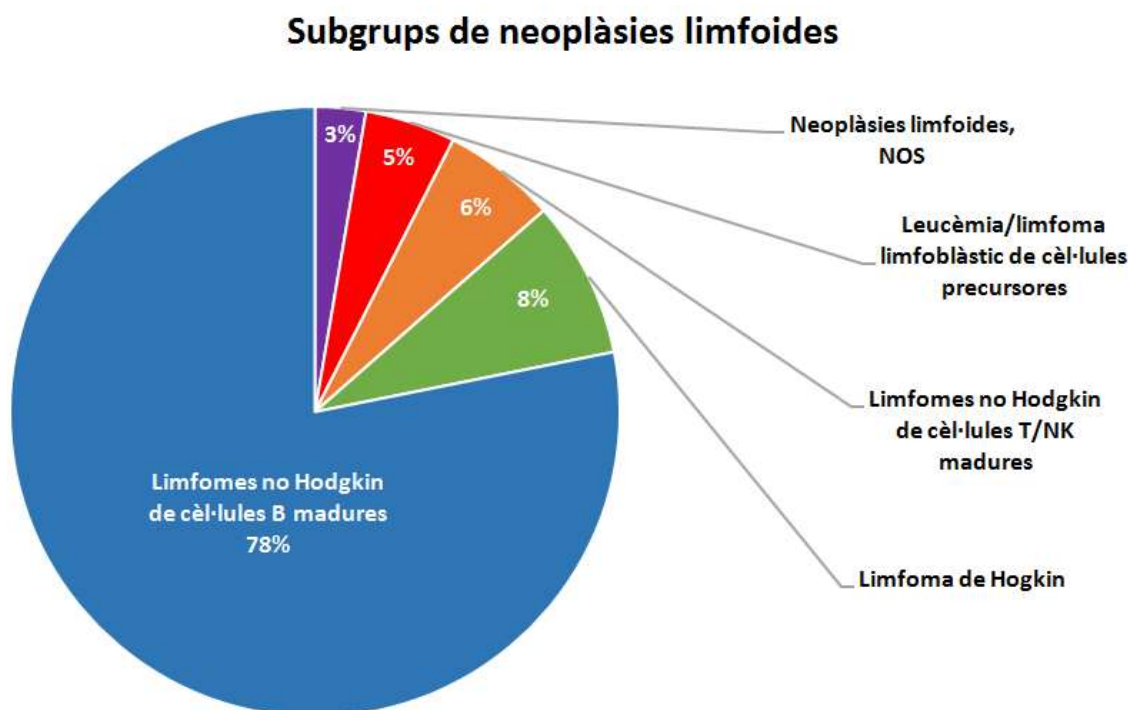
Taula 19. Incidència de les neoplàsies limfoides per homes i dones. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	CumulR	CRisk	ASR(E13)	TR(E13)
Homes	2.506	57,38	125	61,8	66,1	38,24	2,63	2,60	45,71	37,69
Dones	1.861	42,61	93	65,0	69,6	28,56	1,76	1,74	29,73	24,52

N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013.

L'anàlisi d'incidència de les NL i de les taxes estandarditzades d'ambdós sexes i per separat, homes i dones, per les diferents poblacions de referència (E13, US, W i E76) juntament amb la resta de NL es mostra a les Taules 21-35.

Dels diferents subgrups de NL, el LNH de cèl·lules B madures és el més freqüent amb un 78,15% dels casos, seguit del LH amb un 8,34% dels casos, en tercer lloc el LNH de cèl·lules T/NK madures amb un 6,02% dels casos, en quart lloc la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors amb un 4,81% dels casos i la menor incidència pel subgrup de les NL, NOS amb un 2,68% dels casos (Figura 3).



NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Figura 3. Distribució dels subgrups de neoplàsies limfoides. Girona 1996 – 2015.

S'estudia la taxa específica per grups d'edat del total de les NL.

Existeix un augment progressiu de la incidència a mida que augmenta l'edat, especial a partir dels 40 anys i fins un pic màxim cap als 85 anys. També s'observa un augment a les primeres dècades de la vida que correspon a les NL de la infància i adolescència. A partir dels 85 anys hi ha un descens (Figura 4).

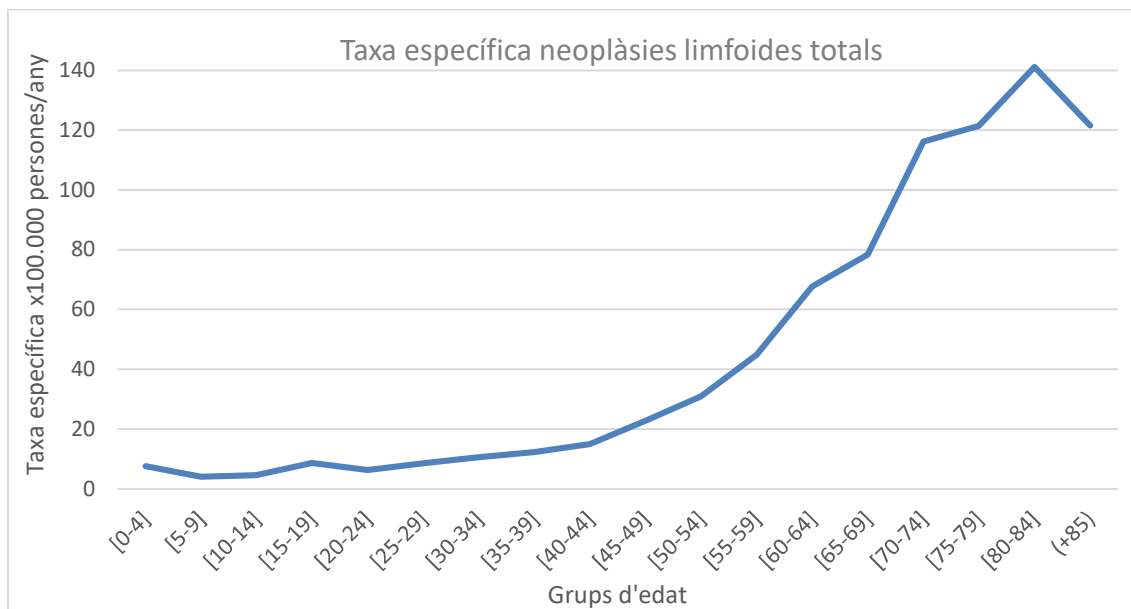
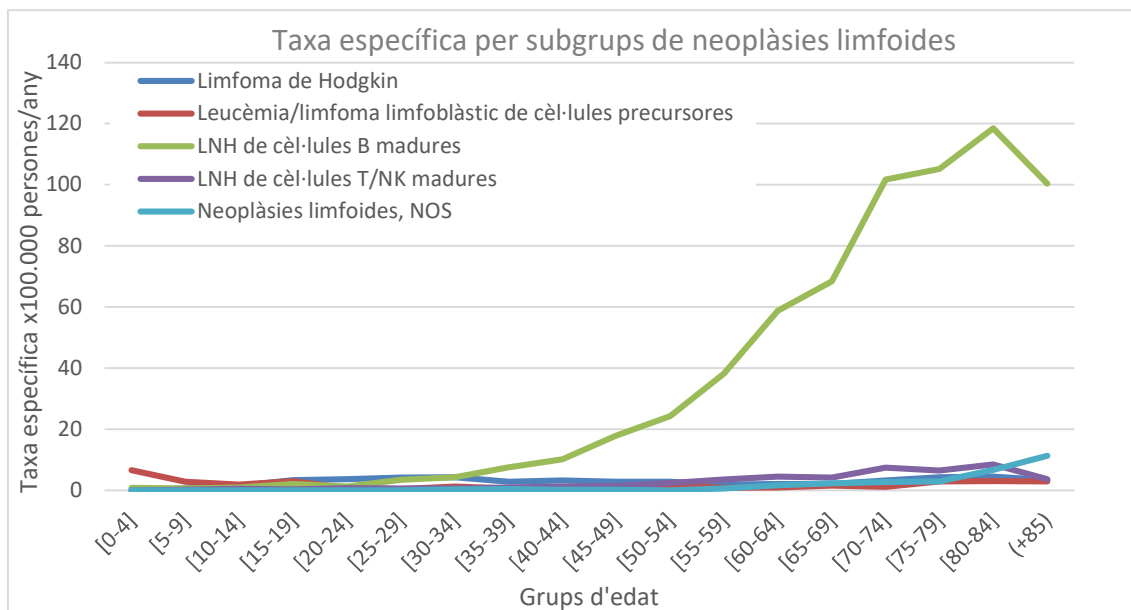


Figura 4. Taxa específica per grups d'edat del global de les neoplàsies limfoides. Girona 1996 –2015.

Es mostra la taxa específica per grups d'edat dels diferents subgrups de NL.

S'observa un augment de la incidència a mida que avança l'edat, més manifest a partir de la quarta dècada de la vida i més evident en el LNH de cèl·lules B madures (Figura 5).



LNH: Limfomes no Hodgkin;
 NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Figura 5. Taxa específica per grups d'edat dels subgrups de neoplàsies limfoides. Girona 1996 –2015.

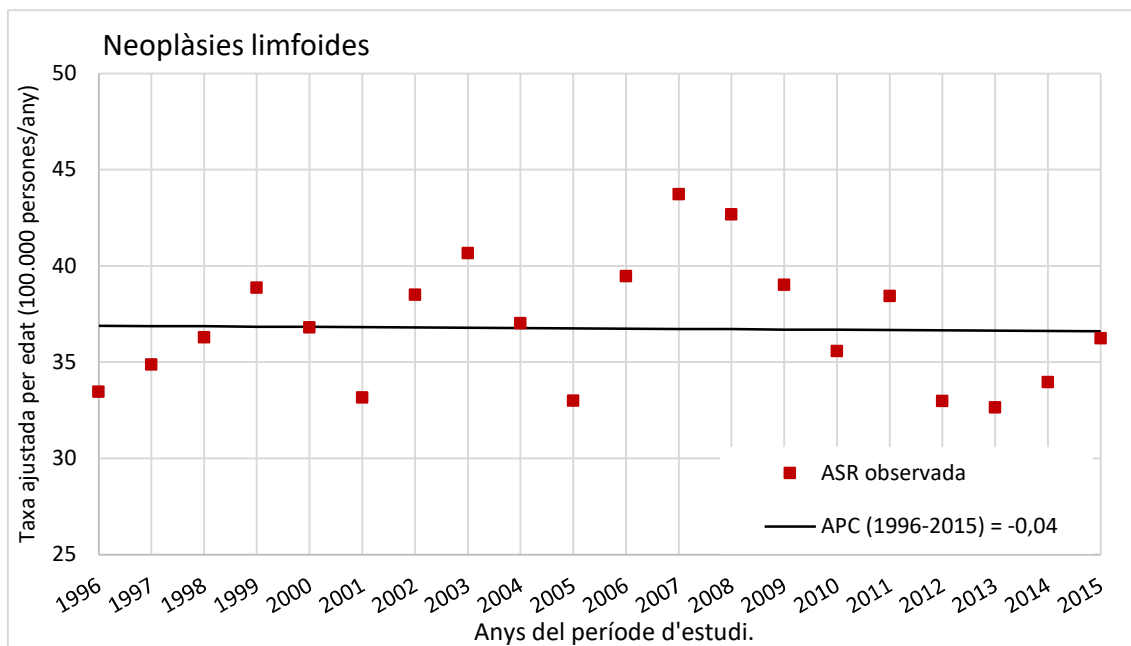
S'ha de tenir en compte que en la Figura 5 hem fet servir la mateixa escala independentment de la incidència de cada subgrup de NL. Atès que el subgrup de LNH de cèl·lules B madures representa el 78,15% (N: 3.413) de totes les NL, no s'aprecien els pics que poden presentar altres subgrups.

Motiu pel qual, hem analitzat la taxa específica per grups d'edat pels diferents subgrups de NL canviant l'escala i s'ha adequat a la incidència per grup d'edat. Aquestes dades es mostren a la Figura 15 de l'apartat 2.1, a la Figura 26 de l'apartat 4.1.1, a la Figura 32 de l'apartat 4.2.1, a la Figura 47 de l'apartat 4.3.1 i a la Figura 54 de l'apartat 5.1.

1.2. Càlcul de la tendència de la incidència de la totalitat de les NL

No s'han observat diferències estadísticament significatives al llarg del període d'estudi i es manté constant amb un APC igual a 0 amb el seu IC 95% (-0,8; 0,7).

La representació de la tendència en ASR(E13) es mostra a la Figura 6.



ASR: taxa ajustada per edat, de l'anglès *age standardized rate*;
 APC: percentatge de canvi anual, de l'anglès *annual percent change*.

Figura 6. Tendència de la incidència del global de les neoplàsies limfoides i el seu resultat del percentatge de canvi anual. Girona 1996 – 2015.

S'ha estudiat la tendència dels diferents subgrups de NL en ASR(E13), on l'únic valor d'APC estadísticament significatiu és el descens de la tendència de les NL, NOS, (APC -7,4*, IC: -11,2; -3,3) (Taula 20).

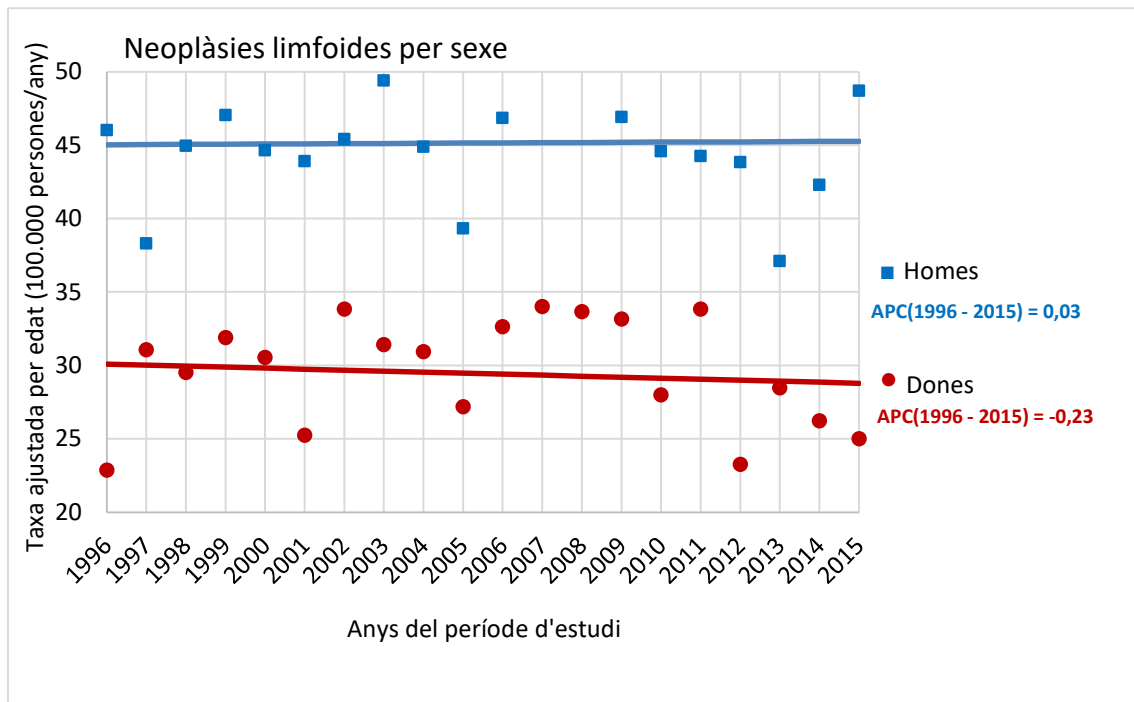
Taula 20. Tendència de la incidència del global de les neoplàsies limfoides i dels limfomes no Hodgkin, i per subgrups. Girona 1996 – 2015.

	N	APC	IC del 95%
Neoplàsies limfoides	4.367	0	(-0,8; 0,7)
Limfoma de Hodgkin	364	0,7	(-1,4; 2,9)
Limfomes no Hodgkin	3.886	0,3	(-0,5; 1,1)
Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	210	-1,6	(-4,2; 1,1)
Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures	3.413	0,2	(-0,7; 1,0)
Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures	263	1,6	(-2,1; 5,4)
Neoplàsies limfoides, NOS	117	-7,4*	(-11,2; -3,3)

N: nombre de casos del període;
 APC: percentatge de canvi anual, de l'anglès *annual percent change*;
 IC: interval de confiança;
 NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*;
 * estadísticament significatiu.

Les tendències del global de les NL per sexe són constants en el temps tant en homes (APC: 0; IC: -0,8; 0,8) com en dones (APC: -0,2; IC: -1,3; 0,8). Resultats no inclosos a cap taula.

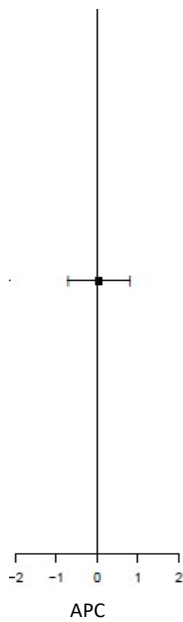
La representació de les tendències en ASR(E13) per sexe es mostra en la Figura 7 i l'IC en la Figura 8.



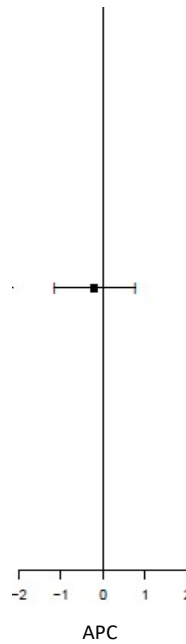
APC: percentatge de canvi anual, de l'anglès *annual percent change*.

Figura 7. Tendències de les incidències de les neoplàsies limfoides per sexes. En blau els valors per homes i el seu resultat del percentatge de canvi anual i en vermell els valors per les dones i el seu resultat del percentatge de canvi anual. Girona 1996 - 2015.

APC per homes. Període 1996 - 2015



APC per dones. Període 1996 - 2015



APC: percentatge de canvi anual, de l'anglès *annual percent change*.

Figura 8. Interval de confiança de la tendència de la incidència de totes les neoplàsies limfoides per sexe. Girona 1996 - 2015.

1.3. Estimació de la supervivència de totes les NL, per sexe i subgrups

La SO de totes les NL a 5 anys és del 54,4% amb IC 95% (52,8% - 56,0%) i la SR a 5 anys del 61,7% amb IC 95% (59,9% - 63,5%). Per sexe, la SO a 5 anys en els homes és del 52,9% (IC 95%: 50,8% - 55,0%) i en les dones del 56,4% (IC 95%: 54,0% - 58,9%) i la SR a 5 anys en els homes és del 61,1% (IC 95%: 58,7% - 63,7%) i en les dones del 62,4% (IC 95%: 59,8% - 65,1%), sense diferències estadísticament significatives entre homes i dones pels IC (Taula 37).

En la Figura 9 es representa la SO del total de les NL a 5 anys.

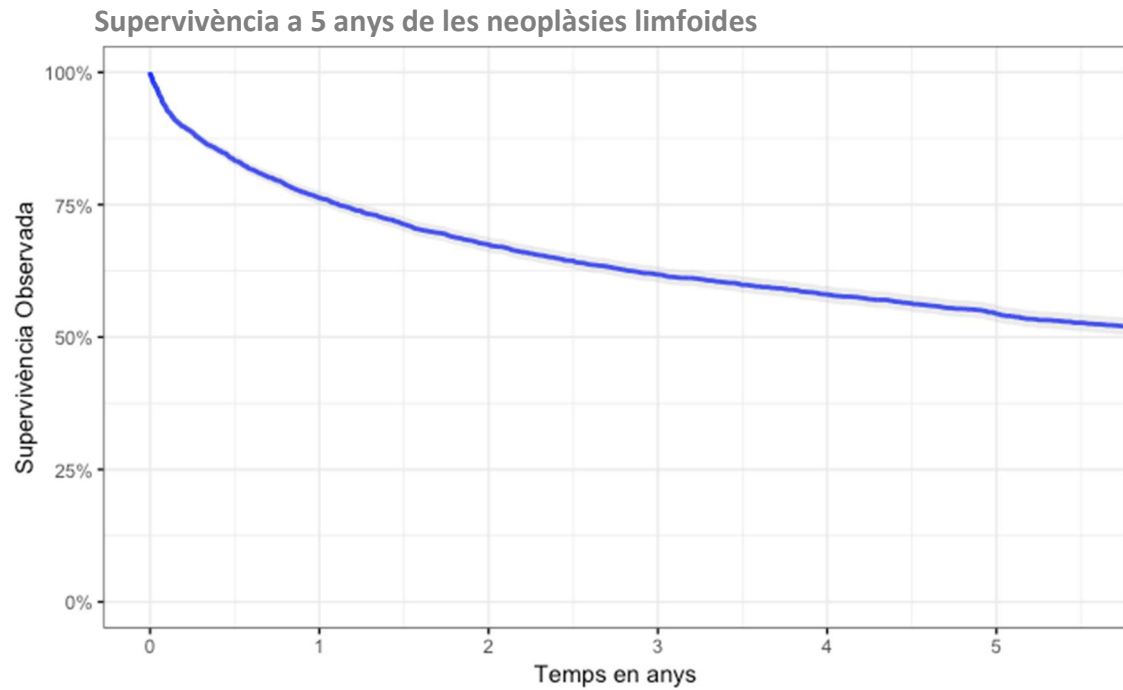


Figura 9. Supervivència observada a 5 anys del global de les neoplàsies limfoides. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

Es representa la corba de supervivència de tot el període de seguiment. La Figura 10 mostra la SO a 20 anys, juntament amb l'IC del 95%. La SO mediana és de 6 anys i el 25% del total de les NL sobreviuen al cap de 20 anys.

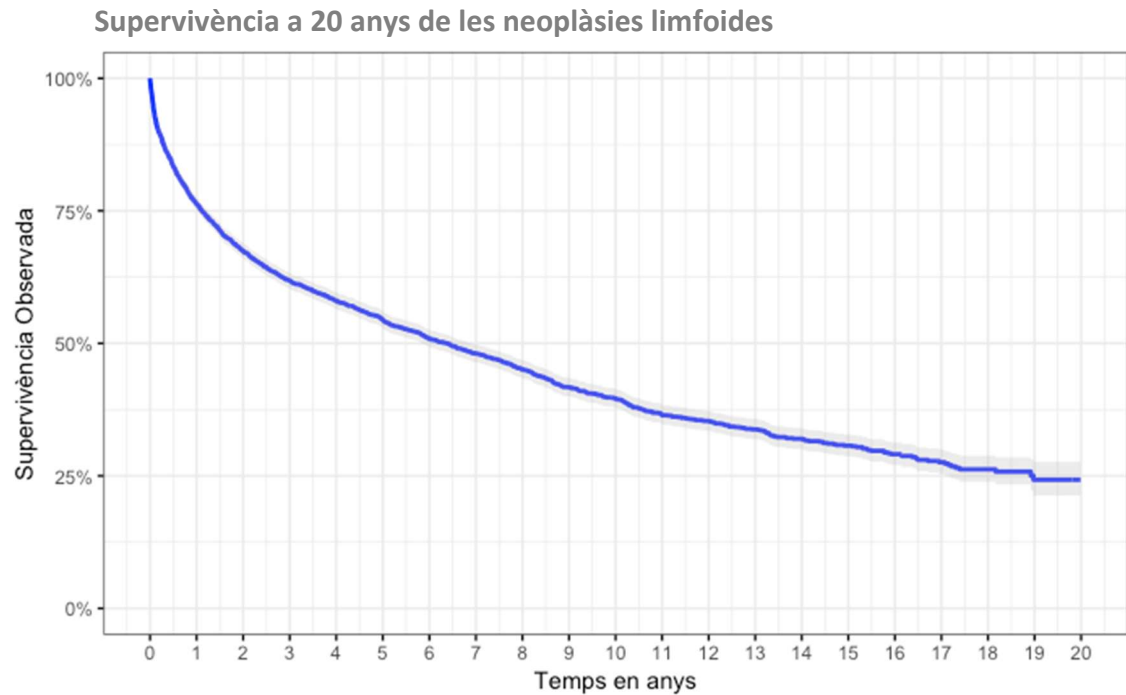
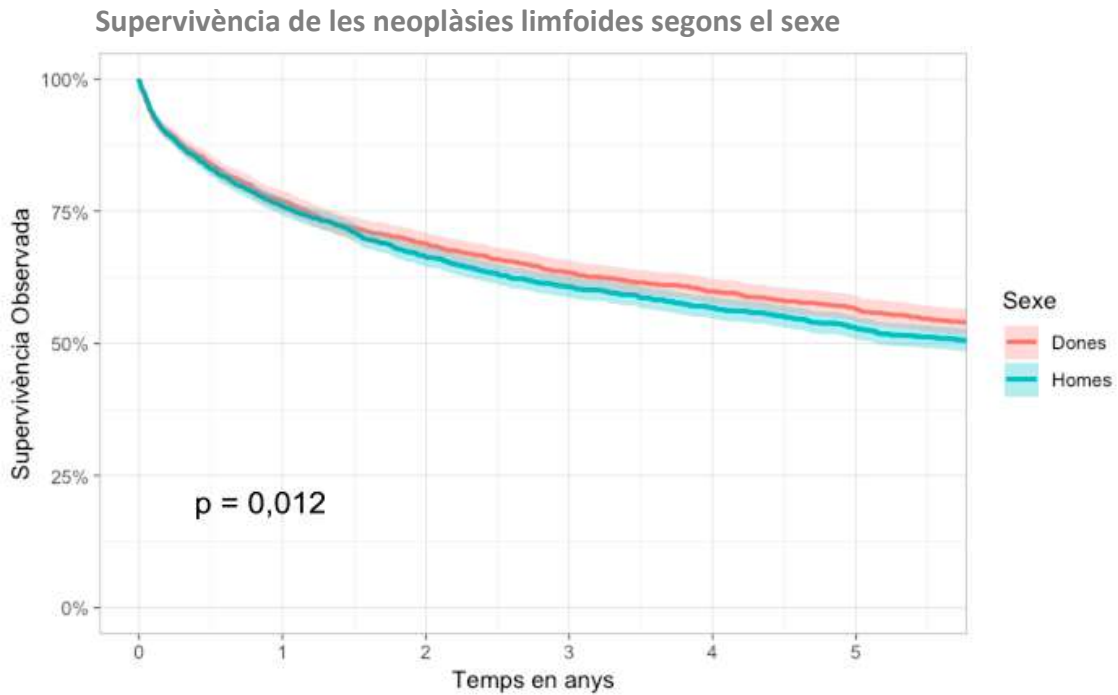


Figura 10. Supervivència observada a 20 anys del global de les neoplàsies limfoides. Ombrejat l' Interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

La SO en funció del sexe presenta diferències en les seves corbes amb una $p = 0,012$ (Figura 11), superior en les dones respecte als homes. Tot i això, la SO a 5 anys [Homes: 52,9% (IC: 50,8% - 55,0%); Dones: 56,4% (IC: 54,0% - 58,9%)], s'observa que els intervals es solapen, perquè la diferència es detecta al llarg del seguiment i no en un moment determinat a 5 anys (Taula 37).



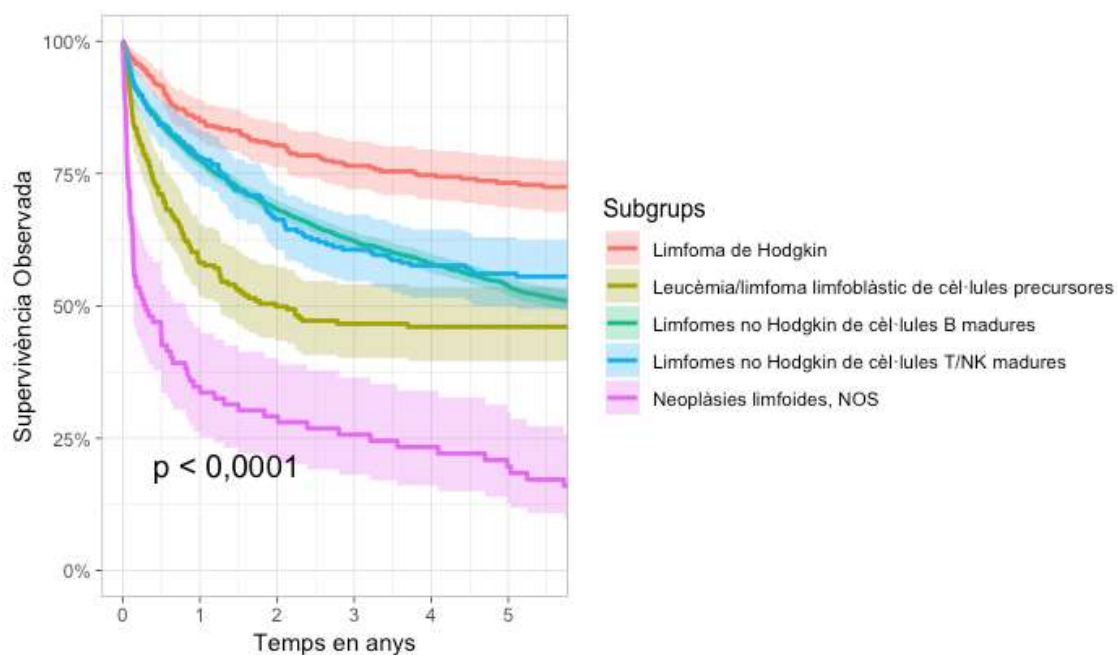
P-valor: *log rank test* ($\alpha = 0,05$) comparant les corbes de supervivència.

Figura 11. Supervivència observada a 5 anys per sexe del global de les neoplàsies limfoides. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

La supervivència a 5 anys per subgrups de NL, en sentit decreixent: el LH amb una SO del 73,2% (IC: 68,6% - 78,2%) i SR del 75,6% (IC: 70,8% - 80,7%), els LNH de cèl·lules T/NK madures amb una SO del 56,1% (IC: 50,0% - 62,9%) i SR del 64,3% (IC: 57,3% - 72,2%), els LNH de cèl·lules B madures amb una SO del 53,7% (IC: 51,9% - 55,5%) i SR del 61,8% (IC: 59,8% - 63,9%), la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors amb una SO del 45,8% (IC: 39,4% - 53,3%) i SR del 46,4% (IC: 39,8% - 53,9%) i la pitjor supervivència és per les NL, NOS amb una SO del 19,7% (IC: 13,0% - 29,8%) i SR del 26,4% (IC: 17,4% - 39,9%) (Taula 37).

En la Figura 12 es representa la SO a 5 anys dels diferents subgrups de NL amb l'IC del 95%.

Supervivència segons el subgrup de neoplàsia limfoide



NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*;

P-valor: *log rank test* ($\alpha = 0,05$) comparant les corbes de supervivència.

Figura 12. Supervivència observada a 5 anys dels subgrups de neoplàsies limfoides. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

Els valors de la SO i SR a 5 anys pel global i per sexes amb els seus IC (95%) de cada subgrup histològic i dels principals tipus dins de cada subgrup histològic de NL es mostren a la Taula 37 juntament amb el nombre de casos analitzats.

Recull de taules d'incidència, tendència i supervivència observada i relativa del conjunt de NL

Es mostra l'anàlisi de la incidència de totes les NL, dels diferents subgrups histològics i pels diferents tipus i subtipus dins de cada subgrup histològic amb les reagrupacions utilitzades tal i com es mostra i es descriu a Metodologia, Taula 16 i apartat "4. Disseny dels subgrups d'estudi en base a la histologia". Es mostren els valors per ambdós sexes i separats per sexes (Taules 21, 26 i 31)

Les taxes estandarditzades de la incidència d'ambdós sexes i per separat, homes i dones, per les diferents poblacions de referència (E13, US, W i E76) es mostren a les Taules 22-25, 27-30 i 32-35.

Les tendències de la incidència de totes les NL, dels diferents subgrups i dels tipus més importants es mostren a la Taula 36. La tendència s'ha calculat utilitzant la població estàndard de referència E13.

Les dades de SO i SR a 5 anys amb els seus IC del 95% de les NL, dels diferents subgrups i tipus més importants per ambdós sexes i per separat, homes i dones, es mostren a la Taula 37.

La representació de la SO i SR a 5 anys per ambdós sexes de les NL, dels diferents subgrups i tipus més importants amb l'IC del 95% es mostra a les Figures 13 i 14.

Taula 21. Incidència de les neoplàsies limfoides per ambdós sexes. Taxa crua (CR) amb interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa acumulada (CumulR) i risc acumulat (CRisk)*. Girona 1996-2015.

	Codis ICD-O-3	N	%	N anual	Edat mitjana	Edat mediana	CR	(IC del 95%)	CumulR	CRisk
Neoplàsies limfoides, total		4.367	100,00	218	63,2	67,6	33,42	(32,43 - 34,41)	2,19	2,17
1) Limfoma de Hodgkin		364	8,34	18	43,8	39,7	2,79	(2,5 - 3,08)	0,19	0,19
1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic		336	92,31	17	43,7	39,1	2,57	(2,3 - 2,84)	0,17	0,17
1.1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits	9651	21	6,25	1	40,1	34,4	0,16	(0,1 - 0,24)	0,01	0,01
1.1.2 Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	9663-9667	214	63,69	11	41,1	36,7	1,64	(1,42 - 1,86)	0,11	0,11
1.1.3 Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	9652	66	19,64	3	48,6	46,4	0,51	(0,39 - 0,63)	0,03	0,03
1.1.4 Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	9653-9655	5	1,49	0	49,5	52,5	0,04	(0,01 - 0,09)	0	0
1.1.5 Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	9650,9661-9662	30	8,93	2	52,7	53,3	0,23	(0,16 - 0,33)	0,01	0,01
1.2 Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular	9659	28	7,69	1	44,6	43,8	0,21	(0,14 - 0,3)	0,02	0,02
Limfomes no Hodgkin		3.886	88,99	194	64,7	68,6	29,74	(28,8 - 30,68)	1,96	1,94
2) Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors		210	4,81	10	34	25	1,61	(1,39 - 1,83)	0,12	0,12
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	9728, 9811-9818, 9836	138	65,71	7	30	18,2	1,06	(0,88 - 1,24)	0,09	0,09
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	9729, 9837	46	21,90	2	25,4	20	0,35	(0,25 - 0,45)	0,03	0,03
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	9727, 9835	26	12,38	1	70,2	80	0,2	(0,13 - 0,29)	0,01	0,01
3) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures		3.413	78,15	171	66,8	69,7	26,12	(25,24 - 27)	1,7	1,69
3.1 Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	9670, 9823	751	22,00	38	71,1	72,4	5,75	(5,34 - 6,16)	0,35	0,35
3.2 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B	9833	0	0	0	-	-	-	-	-	-
3.3 Limfoma del Mantell	9673	105	3,08	5	66,8	68,1	0,8	(0,65 - 0,95)	0,06	0,06
3.4 Limfoma limfoplasmàtic/macroglobulinèmia de Waldenström	9671, 9761	128	3,75	6	71,2	73,5	0,98	(0,81 - 1,15)	0,06	0,06
3.5 Limfoma difús de cèl·lula B gran	9678-9680,9688, 9684, 9712, 9735, 9737,9738	733	21,48	37	63,6	66,3	5,61	(5,2 - 6,02)	0,36	0,36
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	9687, 9826	60	1,76	3	38,4	37,9	0,46	(0,34 - 0,58)	0,04	0,04
3.7 Limfoma de la zona marginal		339	9,93	17	65,8	68,7	2,59	(2,31 - 2,87)	0,18	0,18
3.7.1 Limfoma esplènic de la zona marginal	9689	67	19,76	3	65,3	69,2	0,51	(0,39 - 0,63)	0,04	0,04
3.7.2 Limfoma de la zona marginal extranodal	9699 (exclouent C77,0-C77,9)	243	71,68	12	65,3	68	1,86	(1,63 - 2,09)	0,13	0,13
3.7.3 Limfoma de la zona marginal nodal	9699 (C77,0-C77,9)	29	8,55	1	70,3	75,8	0,22	(0,15 - 0,32)	0,01	0,01
3.8 Limfoma fol·licular	9597, 9690, 9691, 9695, 9698	441	12,92	22	60,9	62,1	3,37	(3,06 - 3,68)	0,26	0,26
3.9 Leucèmia de cèl·lules peludes	9940	32	0,94	2	60,8	58,8	0,24	(0,16 - 0,32)	0,02	0,02
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques		820	24,03	41	71,2	72,7	6,27	(5,84 - 6,7)	0,38	0,38
3.10.1 Plasmocitoma solitari ossi	9731	36	4,39	2	67,6	69	0,28	(0,19 - 0,37)	0,02	0,02
3.10.2 Plasmocitoma extraossi	9734	13	1,59	1	74	76,9	0,1	(0,05 - 0,17)	0	0
3.10.3 Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	9732-9733	771	94,02	39	71,3	72,8	5,9	(5,48 - 6,32)	0,36	0,36
3.11 Malaltia de cadenes pesades	9762	0	0	0	-	-	-	-	-	-
3.12 Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	9596	4	0,12	0	46,2	44,5	0,03	(0,01 - 0,08)	0	0
4) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures		263	6,02	13	61,7	64,7	2,01	(1,77 - 2,25)	0,14	0,14
4.1 Micosis Fungoïde/ Síndrome de Sézary	9700, 9701	81	30,80	4	62,6	64,2	0,62	(0,48 - 0,76)	0,04	0,04
4.2 Limfoma perifèric de cèl·lules T		130	49,43	6	60,5	65	0,99	(0,82 - 1,16)	0,07	0,07
4.2.1 Limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS	9702	60	46,15	3	60,8	64,2	0,46	(0,34 - 0,58)	0,03	0,03
4.2.2 Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic	9705	29	22,31	1	70,9	70,6	0,22	(0,15 - 0,32)	0,01	0,01
4.2.3 Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	9708	2	1,54	0	42,5	42	0,02	(0 - 0,07)	0	0
4.2.4 Limfoma anaplàstic de cèl·lules grans ALK+	9714	18	13,85	1	43,6	37	0,14	(0,08 - 0,22)	0,01	0,01
4.2.5 Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T	9716	3	2,31	0	37,5	42,5	0,02	(0 - 0,06)	0	0
4.2.6 Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia	9717	1	0,77	0	62,5	62,5	0,01	(0 - 0,06)	0	0
4.2.7 Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	9726	0	0	0	-	-	-	-	-	-
4.2.8 Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	9709	16	12,31	1	68,8	73	0,12	(0,07 - 0,19)	0,01	0,01
4.2.9 Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	9724	0	0	0	-	-	-	-	-	-
4.2.10 Limfoma Hydroa vacciniforme-like	9725	1	0,77	0	17,5	17,5	0,01	(0 - 0,06)	0	0
4.3 Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	9827	3	1,14	0	70,8	82,5	0,02	(0 - 0,06)	0	0
4.4 Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	9719	11	4,18	1	61,1	66,2	0,08	(0,04 - 0,14)	0,01	0,01
4.5 Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	9831	22	8,37	1	65,5	65	0,17	(0,11 - 0,26)	0,01	0,01
4.6 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T	9834	3	1,14	0	67,5	62,5	0,02	(0 - 0,06)	0	0
4.7 Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	9948	1	0,38	0	22,5	22,5	0,01	(0 - 0,06)	0	0
4.8 Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	9718	12	4,56	1	61,2	70	0,09	(0,05 - 0,16)	0	0
5) Neoplàsies limfoides, NOS	9590, 9591, 9820, 9970, 9971	117	2,68	6	74	77,9	0,9	(0,74 - 1,06)	0,04	0,04

* CR: de l'anglès *Crude Rate* x 100.000 persones/any; CumulR: de l'anglès *Cumulative Rate* (percentatge) acumulat fins als 74 anys d'edat; CRisk: de l'anglès *Cumulative Risk*, risc de desenvolupar la causa específica a la mateixa edat que el CumulR. ICD-O: Classificació Internacional de Malalties per Oncologia; N: Número de casos; NOS: no especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Taula 22. Incidència de les neoplàsies limfoides per ambdós sexes. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard d'Europa 2013 [ASR (E13)], interval de confiança del 95% (IC del 95%) i taxa truncada (TR)*. Girona 1996 -2015.

	Codis ICD-O-3	N	%	ASR(E13)	(IC del 95%)	TR(E13)
Neoplàsies limfoides, total		4.367	100,00	37,08	(35,98 - 38,21)	31,21
1) Limfoma de Hodgkin		364	8,34	2,72	(2,44 - 3,02)	2,59
1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic		336	92,31	2,5	(2,24 - 2,79)	2,27
1.1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits	9651	21	6,25	0,15	(0,09 - 0,23)	0,13
1.1.2 Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	9663-9667	214	63,69	1,56	(1,36 - 1,79)	1,42
1.1.3 Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	9652	66	19,64	0,51	(0,39 - 0,65)	0,48
1.1.4 Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	9653-9655	5	1,49	0,04	(0,01 - 0,09)	0,04
1.1.5 Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	9650,9661-9662	30	8,93	0,24	(0,16 - 0,35)	0,2
1.2 Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular	9659	28	7,69	0,22	(0,15 - 0,32)	0,32
Limfomes no Hodgkin		3.886	88,99	33,35	(32,3 - 34,42)	28,19
2) Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors		210	4,81	1,64	(1,42 - 1,88)	0,83
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	9728, 9811-9818, 9836	138	65,71	1,08	(0,91 - 1,28)	0,65
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	9729, 9837	46	21,90	0,34	(0,25 - 0,46)	0,12
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	9727, 9835	26	12,38	0,22	(0,14 - 0,32)	0,07
3) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures		3.413	78,15	29,5	(28,51 - 30,51)	25,15
3.1 Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	9670, 9823	751	22,00	6,62	(6,15 - 7,11)	4,65
3.2 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B	9833	0	0	-	-	-
3.3 Limfoma del Mantell	9673	105	3,08	0,92	(0,75 - 1,12)	0,86
3.4 Limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström	9671, 9761	128	3,75	1,13	(0,94 - 1,34)	0,73
3.5 Limfoma difús de cèl·lula B gran	9678-9680,9688, 9684, 9712, 9735, 9737,9738	733	21,48	6,18	(5,74 - 6,65)	5,97
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	9687, 9826	60	1,76	0,47	(0,36 - 0,61)	0,47
3.7 Limfoma de la zona marginal		339	9,93	2,92	(2,62 - 3,25)	2,49
3.7.1 Limfoma esplènic de la zona marginal	9689	67	19,76	0,58	(0,45 - 0,74)	0,45
3.7.2 Limfoma de la zona marginal extranodal	9699 (excloent C77,0-C77,9)	243	71,68	2,09	(1,83 - 2,37)	1,92
3.7.3 Limfoma de la zona marginal nodal	9699 (C77,0-C77,9)	29	8,55	0,25	(0,17 - 0,36)	0,12
3.8 Limfoma fol·licular	9597, 9690, 9691, 9695, 9698	441	12,92	3,74	(3,4 - 4,11)	4,87
3.9 Leucèmia de cèl·lules peludes	9940	32	0,94	0,26	(0,18 - 0,37)	0,29
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques		820	24,03	7,22	(6,73 - 7,73)	4,79
3.10.1 Plasmocitoma solitari ossi	9731	36	4,39	0,31	(0,22 - 0,43)	0,29
3.10.2 Plasmocitoma extraossi	9734	13	1,59	0,12	(0,07 - 0,2)	0,09
3.10.3 Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	9732-9733	771	94,02	6,79	(6,32 - 7,29)	4,41
3.11 Malaltia de cadenes pesades	9762	0	0	-	-	-
3.12 Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	9596	4	0,12	0,03	(0,01 - 0,08)	0,02
4) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures		263	6,02	2,22	(1,96 - 2,51)	2,21
4.1 Micosis Fungoide/ Síndrome de Sézary	9700, 9701	81	30,80	0,69	(0,55 - 0,86)	0,78
4.2 Limfoma perifèric de cèl·lules T		130	49,43	1,09	(0,91 - 1,3)	0,96
4.2.1 Limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS	9702	60	46,15	0,5	(0,38 - 0,65)	0,52
4.2.2 Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic	9705	29	22,31	0,26	(0,17 - 0,37)	0,2
4.2.3 Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	9708	2	1,54	0,01	(0 - 0,05)	0,02
4.2.4 Limfoma anaplàstic de cèl·lules grans ALK+	9714	18	13,85	0,14	(0,08 - 0,22)	0,08
4.2.5 Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T	9716	3	2,31	0,02	(0 - 0,07)	0,04
4.2.6 Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia	9717	1	0,77	0,01	(0 - 0,05)	0,02
4.2.7 Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	9726	0	0	-	-	-
4.2.8 Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	9709	16	12,31	0,13	(0,07 - 0,22)	0,08
4.2.9 Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	9724	0	0	-	-	-
4.2.10 Limfoma Hydroa vacciniforme-like	9725	1	0,77	0,01	(0 - 0,05)	0
4.3 Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	9827	3	1,14	0,02	(0 - 0,07)	0,02
4.4 Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	9719	11	4,18	0,09	(0,04 - 0,17)	0,08
4.5 Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	9831	22	8,37	0,19	(0,12 - 0,29)	0,24
4.6 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T	9834	3	1,14	0,03	(0,01 - 0,08)	0,05
4.7 Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	9948	1	0,38	0,01	(0 - 0,05)	0
4.8 Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	9718	12	4,56	0,1	(0,05 - 0,18)	0,1
5) Neoplàsies limfoides, NOS	9590, 9591, 9820, 9970, 9971	117	2,68	1,01	(0,83 - 1,21)	0,43

* ASR(E13): de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*, les taxes ajustades s'expressen x 100.000 persones/any. TR: de l'anglès *Truncated Rate* expressat x 100.000 persones/any segons l'interval d'edat de 35-64 anys. ICD-O: Classificació Internacional de Malalties per Oncologia; N: Número de casos; NOS: de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Taula 23. Incidència de les neoplàsies limfoides per ambdós sexes. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard d'Estats Units [ASR (US)], interval de confiança del 95% (IC del 95%) i taxa truncada (TR)*. Girona 1996 - 2015.

	Codis ICD-O-3	N	%	ASR(US)	(IC del 95%)	TR(US)
Neoplàsies limfoides, total		4.367	100.00	28.15	(27.31 - 29.01)	27.56
1) Limfoma de Hodgkin		364	8.34	2.64	(2.37 - 2.94)	2.67
1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic		336	92.31	2.44	(2.18 - 2.72)	2.38
1.1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits	9651	21	6.25	0.15	(0.09 - 0.24)	0.13
1.1.2 Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	9663-9667	214	63.69	1.57	(1.36 - 1.8)	1.52
1.1.3 Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	9652	66	19.64	0.47	(0.36 - 0.61)	0.5
1.1.4 Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	9653-9655	5	1.49	0.03	(0.01 - 0.09)	0.04
1.1.5 Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	9650,9661-9662	30	8.93	0.21	(0.14 - 0.31)	0.18
1.2 Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular	9659	28	7.69	0.21	(0.14 - 0.31)	0.29
Limfomes no Hodgkin		3.886	88.99	24.82	(24.04 - 25.63)	24.52
2) Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors		210	4.81	1.74	(1.51 - 2)	0.79
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	9728, 9811-9818, 9836	138	65.71	1.18	(0.99 - 1.4)	0.62
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	9729, 9837	46	21.90	0.4	(0.29 - 0.54)	0.11
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	9727, 9835	26	12.38	0.16	(0.1 - 0.24)	0.05
3) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures		3.413	78.15	21.37	(20.65 - 22.11)	21.76
3.1 Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	9670, 9823	751	22.00	4.55	(4.23 - 4.89)	3.78
3.2 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B	9833	0	0	-	-	-
3.3 Limfoma del Mantell	9673	105	3.08	0.66	(0.54 - 0.81)	0.73
3.4 Limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström	9671, 9761	128	3.75	0.78	(0.65 - 0.93)	0.6
3.5 Limfoma difús de cèl·lula B gran	9678-9680,9688, 9684, 9712, 9735, 9737,9738	733	21.48	4.68	(4.34 - 5.04)	5.34
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	9687, 9826	60	1.76	0.48	(0.36 - 0.63)	0.47
3.7 Limfoma de la zona marginal		339	9.93	2.13	(1.91 - 2.38)	2.23
3.7.1 Limfoma esplènic de la zona marginal	9689	67	19.76	0.42	(0.32 - 0.54)	0.4
3.7.2 Limfoma de la zona marginal extranodal	9699 (excloent C77.0-C77.9)	243	71.68	1.54	(1.35 - 1.75)	1.72
3.7.3 Limfoma de la zona marginal nodal	9699 (C77.0-C77.9)	29	8.55	0.18	(0.12 - 0.27)	0.11
3.8 Limfoma fol·licular	9597, 9690, 9691, 9695, 9698	441	12.92	2.87	(2.61 - 3.16)	4.35
3.9 Leucèmia de cèl·lules peludes	9940	32	0.94	0.21	(0.14 - 0.3)	0.29
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques		820	24.03	4.97	(4.63 - 5.33)	3.96
3.10.1 Plasmocitoma solitari ossi	9731	36	4.39	0.22	(0.15 - 0.31)	0.25
3.10.2 Plasmocitoma extraossi	9734	13	1.59	0.08	(0.04 - 0.15)	0.07
3.10.3 Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	9732-9733	771	94.02	4.67	(4.34 - 5.02)	3.64
3.11 Malaltia de cadenes pesades	9762	0	0	-	-	-
3.12 Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	9596	4	0.12	0.03	(0.01 - 0.09)	0.02
4) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures		263	6.02	1.71	(1.51 - 1.94)	1.97
4.1 Micosis Fungoide/ Síndrome de Sézary	9700, 9701	81	30.80	0.52	(0.41 - 0.65)	0.69
4.2 Limfoma perifèric de cèl·lules T		130	49.43	0.85	(0.71 - 1.02)	0.86
4.2.1 Limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS	9702	60	46.15	0.39	(0.3 - 0.51)	0.48
4.2.2 Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic	9705	29	22.31	0.18	(0.12 - 0.26)	0.15
4.2.3 Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	9708	2	1.54	0.01	(0 - 0.06)	0.02
4.2.4 Limfoma anaplàsic de cèl·lules grans ALK+	9714	18	13.85	0.13	(0.08 - 0.21)	0.08
4.2.5 Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T	9716	3	2.31	0.02	(0 - 0.07)	0.04
4.2.6 Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia	9717	1	0.77	0.01	(0 - 0.05)	0.02
4.2.7 Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	9726	0	0	-	-	-
4.2.8 Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	9709	16	12.31	0.1	(0.06 - 0.17)	0.07
4.2.9 Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	9724	0	0	-	-	-
4.2.10 Limfoma Hydroa vacciniforme-like	9725	1	0.77	0.01	(0 - 0.06)	0
4.3 Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	9827	3	1.14	0.02	(0 - 0.07)	0.02
4.4 Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	9719	11	4.18	0.07	(0.03 - 0.14)	0.08
4.5 Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	9831	22	8.37	0.14	(0.09 - 0.22)	0.19
4.6 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T	9834	3	1.14	0.02	(0 - 0.07)	0.03
4.7 Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	9948	1	0.38	0.01	(0 - 0.06)	0
4.8 Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	9718	12	4.56	0.08	(0.04 - 0.15)	0.09
5) Neoplàsies limfoides, NOS	9590, 9591, 9820, 9970, 9971	117	2.68	0.69	(0.57 - 0.83)	0.36

* ASR (US): de l'anglès *United States age standardized rate*, les taxes ajustades s'expressen x 100.000 persones/any. TR: de l'anglès *Truncated Rate* expressat x 100.000 persones/any segons l'interval d'edat de 35-64 anys. ICD-O: Classificació Internacional de Malalties per Oncologia; N: Número de casos; NOS: de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Taula 24. Incidència de les neoplàsies limfoides per ambdós sexes. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard mundial [ASR(W)], interval de confiança del 95% (IC del 95%) i taxa truncada (TR)*. Girona 1996 - 2015.

	Codis ICD-O-3	N	%	ASR(W)	(IC del 95%)	TR(W)
Neoplàsies limfoides, total		4.367	100,00	20,58	(19,88 - 21,31)	29,19
1) Limfoma de Hodgkin		364	8,34	2,4	(2,14 - 2,7)	2,64
1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic		336	92,31	2,19	(1,94 - 2,48)	2,33
1.1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits	9651	21	6,25	0,14	(0,08 - 0,24)	0,13
1.1.2 Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	9663-9667	214	63,69	1,46	(1,25 - 1,7)	1,48
1.1.3 Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	9652	66	19,64	0,4	(0,3 - 0,54)	0,5
1.1.4 Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	9653-9655	5	1,49	0,03	(0,01 - 0,1)	0,04
1.1.5 Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	9650,9661-9662	30	8,93	0,17	(0,11 - 0,27)	0,19
1.2 Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular	9659	28	7,69	0,2	(0,13 - 0,31)	0,31
Limfomes no Hodgkin		3.886	88,99	17,81	(17,17 - 18,48)	26,15
2) Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors		210	4,81	2,05	(1,74 - 2,4)	0,8
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	9728, 9811-9818, 9836	138	65,71	1,47	(1,21 - 1,78)	0,63
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	9729, 9837	46	21,90	0,47	(0,33 - 0,65)	0,11
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	9727, 9835	26	12,38	0,1	(0,05 - 0,19)	0,06
3) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures		3.413	78,15	14,5	(13,96 - 15,06)	23,28
3.1 Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	9670, 9823	751	22,00	2,84	(2,62 - 3,09)	4,13
3.2 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B	9833	0	0	-	-	-
3.3 Limfoma del Mantell	9673	105	3,08	0,46	(0,37 - 0,58)	0,8
3.4 Limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström	9671, 9761	128	3,75	0,47	(0,38 - 0,59)	0,66
3.5 Limfoma difús de cèl·lula B gran	9678-9680, 9688, 9684, 9712, 9735, 9737, 9738	733	21,48	3,32	(3,06 - 3,61)	5,65
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	9687, 9826	60	1,76	0,5	(0,37 - 0,67)	0,47
3.7 Limfoma de la zona marginal		339	9,93	1,47	(1,31 - 1,66)	2,36
3.7.1 Limfoma esplènic de la zona marginal	9689	67	19,76	0,29	(0,22 - 0,39)	0,43
3.7.2 Limfoma de la zona marginal extranodal	9699 (excloent C77,0-C77,9)	243	71,68	1,07	(0,93 - 1,24)	1,81
3.7.3 Limfoma de la zona marginal nodal	9699 (C77,0-C77,9)	29	8,55	0,1	(0,06 - 0,18)	0,11
3.8 Limfoma fol·licular	9597, 9690, 9691, 9695, 9698	441	12,92	2,16	(1,95 - 2,4)	4,56
3.9 Leucèmia de cèl·lules peludes	9940	32	0,94	0,14	(0,09 - 0,23)	0,28
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques		820	24,03	3,09	(2,86 - 3,35)	4,35
3.10.1 Plasmocitoma solitari ossi	9731	36	4,39	0,15	(0,1 - 0,23)	0,27
3.10.2 Plasmocitoma extraossi	9734	13	1,59	0,04	(0,02 - 0,11)	0,08
3.10.3 Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	9732-9733	771	94,02	2,9	(2,68 - 3,15)	4,01
3.11 Malaltia de cadenes pesades	9762	0	0	-	-	-
3.12 Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	9596	4	0,12	0,03	(0,01 - 0,1)	0,02
4) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures		263	6,02	1,26	(1,1 - 1,46)	2,07
4.1 Micosis Fungoide/ Síndrome de Sézary	9700, 9701	81	30,80	0,38	(0,3 - 0,5)	0,72
4.2 Limfoma perifèric de cèl·lules T		130	49,43	0,64	(0,52 - 0,79)	0,9
4.2.1 Limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS	9702	60	46,15	0,28	(0,21 - 0,39)	0,5
4.2.2 Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic	9705	29	22,31	0,12	(0,08 - 0,2)	0,17
4.2.3 Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	9708	2	1,54	0,01	(0 - 0,07)	0,02
4.2.4 Limfoma anaplàsic de cèl·lules grans ALK+	9714	18	13,85	0,13	(0,07 - 0,23)	0,08
4.2.5 Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T	9716	3	2,31	0,02	(0 - 0,09)	0,04
4.2.6 Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia	9717	1	0,77	0,01	(0 - 0,07)	0,02
4.2.7 Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	9726	0	0	-	-	-
4.2.8 Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	9709	16	12,31	0,06	(0,03 - 0,13)	0,08
4.2.9 Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	9724	0	0	-	-	-
4.2.10 Limfoma Hydroa vacciniforme-like	9725	1	0,77	0,01	(0 - 0,08)	0
4.3 Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	9827	3	1,14	0,01	(0 - 0,07)	0,02
4.4 Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	9719	11	4,18	0,06	(0,03 - 0,14)	0,07
4.5 Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	9831	22	8,37	0,1	(0,06 - 0,18)	0,22
4.6 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T	9834	3	1,14	0,01	(0 - 0,07)	0,04
4.7 Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	9948	1	0,38	0,01	(0 - 0,08)	0
4.8 Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	9718	12	4,56	0,06	(0,03 - 0,14)	0,1
5) Neoplàsies limfoides, NOS	9590, 9591, 9820, 9970, 9971	117	2,68	0,38	(0,31 - 0,49)	0,4

* ASR(W): de l'anglès *world age standardized rate*, les taxes ajustades s'expressen x 100.000 persones/any, TR: de l'anglès *Truncated Rate* expressat x 100.000 persones/any segons l'interval d'edat de 35-64 anys. ICD-O: Classificació Internacional de Malalties per Oncologia; N: Número de casos; NOS: de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Taula 25. Incidència de les neoplàsies limfoides per ambdós sexes. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard d'Europa 1976 [ASR(E76)], interval de confiança del 95% (IC del 95%) i taxa truncada (TR)*. Girona 1996 - 2015.

	Codis ICD-O-3	N	%	ASR(E76)	(IC del 95%)	TR(E76)
Neoplàsies limfoides, total		4.367	100,00	27,01	(26,18 - 27,87)	30,11
1) Limfoma de Hodgkin		364	8,34	2,58	(2,31 - 2,87)	2,61
1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic		336	92,31	2,36	(2,11 - 2,64)	2,3
1.1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits	9651	21	6,25	0,15	(0,09 - 0,24)	0,13
1.1.2 Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	9663-9667	214	63,69	1,53	(1,33 - 1,76)	1,44
1.1.3 Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	9652	66	19,64	0,45	(0,35 - 0,58)	0,49
1.1.4 Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	9653-9655	5	1,49	0,03	(0,01 - 0,09)	0,04
1.1.5 Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	9650,9661-9662	30	8,93	0,2	(0,13 - 0,3)	0,19
1.2 Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular	9659	28	7,69	0,21	(0,14 - 0,31)	0,31
Limfomes no Hodgkin		3.886	88,99	23,85	(23,07 - 24,66)	27,09
2) Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors		210	4,81	1,76	(1,52 - 2,03)	0,83
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	9728, 9811-9818, 9836	138	65,71	1,23	(1,03 - 1,46)	0,64
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	9729, 9837	46	21,90	0,4	(0,29 - 0,54)	0,12
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	9727, 9835	26	12,38	0,13	(0,08 - 0,21)	0,06
3) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures		3.413	78,15	20,42	(19,71 - 21,15)	24,12
3.1 Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	9670, 9823	751	22,00	4,25	(3,94 - 4,59)	4,39
3.2 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B	9833	0	0	-	-	-
3.3 Limfoma del Mantell	9673	105	3,08	0,65	(0,53 - 0,8)	0,82
3.4 Limfoma limfoplasmaic/macroglobulinèmia de Waldenström	9671, 9761	128	3,75	0,71	(0,59 - 0,86)	0,69
3.5 Limfoma difús de cèl·lula B gran	9678-9680,9688, 9684, 9712, 9735, 9737,9738	733	21,48	4,49	(4,16 - 4,85)	5,77
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	9687, 9826	60	1,76	0,48	(0,36 - 0,63)	0,47
3.7 Limfoma de la zona marginal		339	9,93	2,06	(1,84 - 2,31)	2,42
3.7.1 Limfoma esplènic de la zona marginal	9689	67	19,76	0,41	(0,32 - 0,53)	0,43
3.7.2 Limfoma de la zona marginal extranodal	9699 (excloent C77,0-C77,9)	243	71,68	1,5	(1,31 - 1,71)	1,87
3.7.3 Limfoma de la zona marginal nodal	9699 (C77,0-C77,9)	29	8,55	0,16	(0,11 - 0,24)	0,12
3.8 Limfoma fol·licular	9597, 9690, 9691, 9695, 9698	441	12,92	2,93	(2,66 - 3,23)	4,72
3.9 Leucèmia de cèl·lules peludes	9940	32	0,94	0,2	(0,13 - 0,29)	0,3
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques		820	24,03	4,61	(4,28 - 4,96)	4,53
3.10.1 Plasmocitoma solitari ossi	9731	36	4,39	0,22	(0,15 - 0,31)	0,28
3.10.2 Plasmocitoma extraossi	9734	13	1,59	0,07	(0,04 - 0,13)	0,08
3.10.3 Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	9732-9733	771	94,02	4,32	(4,01 - 4,66)	4,17
3.11 Malaltia de cadenes pesades	9762	0	0	-	-	-
3.12 Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	9596	4	0,12	0,03	(0,01 - 0,09)	0,02
4) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures		263	6,02	1,67	(1,47 - 1,9)	2,14
4.1 Micosis Fungoide/ Síndrome de Sézary	9700, 9701	81	30,80	0,52	(0,41 - 0,66)	0,75
4.2 Limfoma perifèric de cèl·lules T		130	49,43	0,83	(0,69 - 1)	0,93
4.2.1 Limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS	9702	60	46,15	0,38	(0,29 - 0,5)	0,51
4.2.2 Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic	9705	29	22,31	0,17	(0,11 - 0,26)	0,19
4.2.3 Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	9708	2	1,54	0,01	(0 - 0,06)	0,02
4.2.4 Limfoma anaplàsic de cèl·lules grans ALK+	9714	18	13,85	0,13	(0,08 - 0,22)	0,08
4.2.5 Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T	9716	3	2,31	0,02	(0 - 0,07)	0,04
4.2.6 Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia	9717	1	0,77	0,01	(0 - 0,06)	0,02
4.2.7 Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	9726	0	0	-	-	-
4.2.8 Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	9709	16	12,31	0,09	(0,05 - 0,16)	0,08
4.2.9 Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	9724	0	0	-	-	-
4.2.10 Limfoma Hidroa vacciniforme-like	9725	1	0,77	0,01	(0 - 0,06)	0
4.3 Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	9827	3	1,14	0,01	(0 - 0,06)	0,02
4.4 Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	9719	11	4,18	0,07	(0,03 - 0,14)	0,08
4.5 Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	9831	22	8,37	0,14	(0,09 - 0,22)	0,22
4.6 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T	9834	3	1,14	0,02	(0 - 0,07)	0,04
4.7 Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	9948	1	0,38	0,01	(0 - 0,06)	0
4.8 Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	9718	12	4,56	0,07	(0,03 - 0,14)	0,1
5) Neoplàsies limfoides, NOS	9590, 9591, 9820, 9970, 9971	117	2,68	0,58	(0,47 - 0,71)	0,4

* ASR(E76): de l'anglès *European age standardized rate*, les taxes ajustades s'expressen x 100.000 persones/any. TR: de l'anglès *Truncated Rate* expressat x 100.000 persones/any segons l'interval d'edat de 35-64 anys. ICD-O: Classificació Internacional de Malalties per Oncologia; N: Número de casos; NOS: de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Taula 26. Incidència de les neoplàsies limfoides pels homes. Taxa crua (CR) amb interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa acumulada (CumulR) i risc acumulat (CRisk)*. Girona 1996-2015.

Codis ICD-O-3	N	%	N anual	Edat mitjana	Edat mediana	CR	(IC del 95%)	CumulR	CRisk	
Neoplàsies limfoides, total	2.506	100,00	125	61,8	66,1	38,24	(36,74 - 39,74)	2,63	2,60	
1) Limfoma de Hodgkin	222	8,86	11	42,9	40,0	3,39	(2,94 - 3,84)	0,24	0,24	
1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic	203	91,44	10	43,2	39,9	3,10	(2,67 - 3,53)	0,21	0,21	
1.1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits	9651	18	8,87	1	34,4	0,27	(0,16 - 0,43)	0,02	0,02	
1.1.2 Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	9663-9667	113	55,67	6	41,9	1,72	(1,4 - 2,04)	0,12	0,12	
1.1.3 Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	9652	47	23,15	2	46,6	0,72	(0,51 - 0,93)	0,05	0,05	
1.1.4 Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	9653-9655	5	2,46	0	49,5	0,08	(0,03 - 0,19)	0,00	0,00	
1.1.5 Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	9650,9661-9662	20	9,85	1	48,8	0,31	(0,19 - 0,48)	0,02	0,02	
1.2 Limfoma de Hodgkin predominant limfocític nodular	9659	19	8,56	1	39,9	0,29	(0,17 - 0,45)	0,02	0,02	
Limfomes no Hodgkin	2.223	88,71	111	63,5	67,3	33,92	(32,51 - 35,33)	2,35	2,32	
2) Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	126	5,03	6	31,8	19,7	1,92	(1,58 - 2,26)	0,15	0,15	
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	9728, 9811-9818, 9836	77	61,11	4	27,0	1,17	(0,91 - 1,43)	0,10	0,10	
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	9729, 9837	36	28,57	2	25,8	0,55	(0,37 - 0,73)	0,04	0,04	
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	9727, 9835	13	10,32	1	76,7	0,20	(0,11 - 0,34)	0,01	0,01	
3) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures	1.912	76,30	96	65,9	68,5	29,17	(27,86 - 30,48)	2,00	1,98	
3.1 Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	9670, 9823	442	23,12	22	70,6	6,74	(6,11 - 7,37)	0,45	0,45	
3.2 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B	9833	0	0	0	-	-	-	-	-	
3.3 Limfoma del Mantell	9673	83	4,34	4	64,7	1,27	(1 - 1,54)	0,10	0,10	
3.4 Limfoma limfoplasmàtic/macroglobulinèmia de Waldenström	9671, 9761	81	4,24	4	72,3	1,24	(0,97 - 1,51)	0,08	0,08	
3.5 Limfoma difús de cèl·lula B gran	9678-9680, 9688, 9684, 9712, 9735, 9737, 9738	405	21,18	20	62,0	6,18	(5,58 - 6,78)	0,42	0,42	
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	9687, 9826	39	2,04	2	40,1	0,60	(0,41 - 0,79)	0,04	0,04	
3.7 Limfoma de la zona marginal	167	8,73	8	64,7	67,7	2,55	(2,16 - 2,94)	0,18	0,18	
3.7.1 Limfoma esplènic de la zona marginal	9689	37	22,16	2	66,6	0,56	(0,38 - 0,74)	0,05	0,05	
3.7.2 Limfoma de la zona marginal extranodal	9699 (exclouent C77.0-C77.9)	120	71,86	6	64,0	1,83	(1,5 - 2,16)	0,12	0,12	
3.7.3 Limfoma de la zona marginal nodal	9699 (C77.0-C77.9)	10	5,99	0	66,5	0,15	(0,07 - 0,28)	0,01	0,01	
3.8 Limfoma fol·licular	9597, 9690, 9691, 9695, 9698	224	11,72	11	59,0	3,42	(2,97 - 3,87)	0,27	0,27	
3.9 Leucèmia de cèl·lules peludes	9940	28	1,46	1	60,2	0,43	(0,29 - 0,62)	0,03	0,03	
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques	441	23,06	22	70,4	71,9	6,73	(6,1 - 7,36)	0,44	0,44	
3.10.1 Plasmocitoma solitari ossi	9731	23	5,22	1	68,2	0,35	(0,22 - 0,52)	0,02	0,02	
3.10.2 Plasmocitoma extraossi	9734	8	1,81	0	77,5	0,12	(0,05 - 0,24)	0,00	0,00	
3.10.3 Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	9732-9733	410	92,97	20	70,4	71,8	(65,6 - 68,7)	0,42	0,42	
3.11 Malaltia de cadenes pesades	9762	0	0	0	-	-	-	-	-	
3.12 Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	9596	2	0,10	0	47,5	0,03	(0 - 0,11)	0,00	0,00	
4) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures	185	7,38	9	60,8	63,9	2,82	(2,41 - 3,23)	0,20	0,20	
4.1 Micosis Fungoide/ Síndrome de Sézary	9700, 9701	58	31,35	3	60,8	0,88	(0,65 - 1,11)	0,07	0,07	
4.2 Limfoma perifèric de cèl·lules T	95	51,35	5	60,4	65,8	1,45	(1,16 - 1,74)	0,10	0,10	
4.2.1 Limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS	9702	42	44,21	2	61,0	0,64	(0,45 - 0,83)	0,04	0,04	
4.2.2 Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic	9705	21	22,11	1	70,6	0,32	(0,2 - 0,49)	0,02	0,02	
4.2.3 Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	9708	0	0	0	-	-	-	-	-	
4.2.4 Limfoma anaplàsic de cèl·lules grans ALK+	9714	16	16,84	1	46,9	0,24	(0,14 - 0,39)	0,02	0,02	
4.2.5 Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T	9716	3	3,16	0	37,5	0,05	(0,01 - 0,15)	0,00	0,00	
4.2.6 Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia	9717	0	0	0	-	-	-	-	-	
4.2.7 Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	9726	0	0	0	-	-	-	-	-	
4.2.8 Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	9709	12	12,63	1	67,9	0,18	(0,09 - 0,32)	0,01	0,01	
4.2.9 Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	9724	0	0	0	-	-	-	-	-	
4.2.10 Limfoma Hydroa vacciniforme-like	9725	1	1,05	0	17,5	0,02	(0 - 0,11)	0,00	0,00	
4.3 Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	9827	1	0,54	0	82,5	0,02	(0 - 0,11)	0,00	0,00	
4.4 Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	9719	7	3,78	0	58,2	0,11	(0,04 - 0,23)	0,00	0,00	
4.5 Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	9831	15	8,11	1	63,2	0,23	(0,13 - 0,38)	0,02	0,02	
4.6 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T	9834	0	0	0	-	-	-	-	-	
4.7 Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	9948	1	0,54	0	22,5	0,02	(0 - 0,11)	0,00	0,00	
4.8 Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	9718	8	4,32	0	65,0	0,12	(0,05 - 0,24)	0,00	0,00	
5) Neoplàsies limfoides, NOS	9590, 9591, 9820, 9970, 9971	61	2,43	3	69,6	73,1	0,93	(0,7 - 1,16)	0,05	0,05

* CR: de l'anglès *Crude Rate* x 100.000 persones/any; CumulR: de l'anglès *Cumulative Rate* (percentatge) acumulat fins als 74 anys d'edat; CRisk: de l'anglès *Cumulative Risk*, risc de desenvolupar la causa específica a la mateixa edat que el CumulR. ICD-O: Classificació Internacional de Malalties per Oncologia; N: Número de casos; NOS: de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Taula 27. Incidència de les neoplàsies limfoides pels homes. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard d'Europa 2013 [ASR(E13)], interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa truncada (TR)*, raó entre homes i dones (Ratio) fent servir la població de referència. Girona 1996 - 2015.

	Codis ICD-O-3	N	%	ASR(E13)	(IC del 95%)	TR(E13)	Ratio	
Neoplàsies limfoides total		2.506	100,00	45,71	(43,91 - 47,58)	37,69	1,54	
1) Limfoma de Hodgkin		222	8,86	3,33	(2,9 - 3,82)	3,26	1,59	
1.1	Limfoma de Hodgkin clàssic	203	91,44	3,04	(2,63 - 3,51)	2,86	1,55	
1.1.1	Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits	9651	18	8,87	(0,15 - 0,42)	0,21	6,25	
1.1.2	Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	9663-9667	113	55,67	(1,36 - 2,02)	1,51	1,13	
1.1.3	Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	9652	47	23,15	(0,53 - 0,98)	0,76	2,57	
1.1.4	Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	9653-9655	5	2,46	(0,03 - 0,21)	0,08	-	
1.1.5	Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	9650,9661-9662	20	9,85	(0,2 - 0,53)	0,31	2,06	
1.2	Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular	9659	19	8,56	(0,17 - 0,48)	0,39	2,07	
Limfomes no Hodgkin		2.223	88,71	41,18	(39,46 - 42,97)	33,89	1,54	
2) Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors		126	5,03	1,99	(1,65 - 2,39)	0,97	1,53	
2.1	Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	9728, 9811-9818, 9836	77	61,11	(0,94 - 1,52)	0,68	1,25	
2.2	Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	9729, 9837	36	28,57	(0,37 - 0,75)	0,2	3,53	
2.3	Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	9727, 9835	13	10,32	(0,14 - 0,46)	0,09	1,37	
3) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures		1.912	76,30	35,9	(34,28 - 37,58)	29,88	1,48	
3.1	Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	9670, 9823	442	23,12	8,74	(7,94 - 9,61)	5,68	1,77
3.2	Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B	9833	0	0	-	-	-	
3.3	Limfoma del Mantell	9673	83	4,34	1,53	(1,22 - 1,91)	1,57	4,37
3.4	Limfoma limfoplasmàtic/macroglobulinèmia de Waldenström	9671, 9761	81	4,24	1,62	(1,28 - 2,03)	0,78	2,16
3.5	Limfoma difús de cèl·lula B gran	9678-9680, 9688, 9684, 9712, 9735, 9737, 9738	405	21,18	7,3	(6,59 - 8,07)	7,34	1,4
3.6	Limfoma/leucèmia de Burkitt	9687, 9826	39	2,04	0,63	(0,44 - 0,88)	0,67	1,91
3.7	Limfoma de la zona marginal		167	8,73	3,06	(2,61 - 3,58)	2,65	1,09
3.7.1	Limfoma esplènic de la zona marginal	9689	37	22,16	0,7	(0,49 - 0,98)	0,52	1,46
3.7.2	Limfoma de la zona marginal extranodal	9699 (excloent C77,0-C77,9)	120	71,86	2,18	(1,8 - 2,62)	2,1	1,07
3.7.3	Limfoma de la zona marginal nodal	9699 (C77,0-C77,9)	10	5,99	0,18	(0,08 - 0,35)	0,03	0,6
3.8	Limfoma fol·licular	9597, 9690, 9691, 9695, 9698	224	11,72	3,86	(3,36 - 4,42)	5,16	1,07
3.9	Leucèmia de cèl·lules peludes	9940	28	1,46	0,48	(0,32 - 0,71)	0,48	6,86
3.10	Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques		441	23,06	8,63	(7,84 - 9,49)	5,53	1,41
3.10.1	Plasmocitoma solitari ossi	9731	23	5,22	0,44	(0,28 - 0,68)	0,32	2,1
3.10.2	Plasmocitoma extraossi	9734	8	1,81	0,18	(0,08 - 0,36)	0,09	2,25
3.10.3	Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	9732-9733	410	92,97	8,01	(7,25 - 8,84)	5,12	1,38
3.11	Malaltia de cadenes pesades	9762	0	0	-	-	-	-
3.12	Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	9596	2	0,10	0,04	(0,01 - 0,16)	0	1,33
4) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures		185	7,38	3,29	(2,83 - 3,82)	3,05	2,59	
4.1	Micosis Fungoide/ Síndrome de Sézary	9700, 9701	58	31,35	1,03	(0,78 - 1,35)	1,13	2,78
4.2	Limfoma perifèric de cèl·lules T		95	51,35	1,68	(1,35 - 2,07)	1,27	2,95
4.2.1	Limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS	9702	42	44,21	0,73	(0,52 - 1,01)	0,72	2,52
4.2.2	Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic	9705	21	22,11	0,42	(0,26 - 0,65)	0,22	3,23
4.2.3	Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	9708	0	0	-	-	-	-
4.2.4	Limfoma anaplàstic de cèl·lules grans ALK+	9714	16	16,84	0,25	(0,14 - 0,43)	0,15	8,33
4.2.5	Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T	9716	3	3,16	0,04	(0,01 - 0,16)	0,07	-
4.2.6	Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia	9717	0	0	-	-	-	-
4.2.7	Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	9726	0	0	-	-	-	-
4.2.8	Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	9709	12	12,63	0,22	(0,11 - 0,4)	0,11	3,14
4.2.9	Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	9724	0	0	-	-	-	-
4.2.10	Limfoma Hydroa vacciniforme-like	9725	1	1,05	0,02	(0 - 0,13)	0	-
4.3	Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	9827	1	0,54	0,02	(0 - 0,13)	0	0,67
4.4	Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	9719	7	3,78	0,13	(0,05 - 0,29)	0,12	1,86
4.5	Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	9831	15	8,11	0,27	(0,15 - 0,46)	0,37	2,25
4.6	Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T	9834	0	0	-	-	-	-
4.7	Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	9948	1	0,54	0,01	(0 - 0,12)	0	-
4.8	Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	9718	8	4,32	0,14	(0,06 - 0,3)	0,15	2,33
5) Neoplàsies limfoides, NOS		9590, 9591, 9820, 9970, 9971	61	2,43	1,19	(0,9 - 1,55)	0,54	1,42

* ASR(E13): de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*, les taxes ajustades s'expressen x 100.000 persones/any. TR: de l'anglès *Truncated Rate* expressat x 100.000 persones/any segons l'interval d'edat de 35-64 anys. ICD-O: Classificació Internacional de Malalties per Oncologia; N: Número de casos; NOS: de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Taula 28. Incidència de les neoplàsies limfoides pels homes. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard d'Estats Units [ASR(US)], interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa truncada (TR)*, raó entre homes i dones (Ratio) fent servir la població de referència. Girona 1996 - 2015.

Codis ICD-O-3	N	%	ASR(US)	(IC del 95%)	TR(US)	Ratio
Neoplàsies limfoides, total	2.506	100,00	34,7	(33,34 - 36,11)	33,46	1,55
1) Limfoma de Hodgkin	222	8,86	3,24	(2,82 - 3,71)	3,38	1,6
1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic	203	91,44	2,94	(2,54 - 3,39)	3,01	1,53
1.1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits	9651	18	8,87	(0,15 - 0,43)	0,22	8,67
1.1.2 Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	9663-9667	113	55,67	(1,35 - 1,99)	1,64	1,09
1.1.3 Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	9652	47	23,15	(0,49 - 0,9)	0,79	2,58
1.1.4 Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	9653-9655	5	2,46	(0,02 - 0,18)	0,07	-
1.1.5 Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	9650,9661-9662	20	9,85	(0,18 - 0,48)	0,29	2,31
1.2 Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular	9659	19	8,56	(0,17 - 0,47)	0,36	2,42
Limfomes no Hodgkin	2.223	88,71	30,63	(29,36 - 31,95)	29,59	1,55
2) Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	126	5,03	2,13	(1,77 - 2,55)	0,92	1,58
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	9728, 9811-9818, 9836	77	61,11	(1,06 - 1,7)	0,66	1,32
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	9729, 9837	36	28,57	(0,42 - 0,86)	0,19	3,39
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	9727, 9835	13	10,32	(0,1 - 0,32)	0,07	1,2
3) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures	1.912	76,30	25,96	(24,8 - 27,17)	25,93	1,48
3.1 Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	9670, 9823	442	23,12	(5,41 - 6,56)	4,57	1,74
3.2 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B	9833	0	0	-	-	-
3.3 Limfoma del Mantell	9673	83	4,34	(0,87 - 1,38)	1,35	4,58
3.4 Limfoma limfoplasmàtic/macroglobulinèmia de Waldenström	9671, 9761	81	4,24	(0,86 - 1,37)	0,61	2,02
3.5 Limfoma difús de cèl·lula B gran	9678-9680,9688, 9684, 9712, 9735, 9737,9738	405	21,18	(5,02 - 6,13)	6,6	1,42
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	9687, 9826	39	2,04	(0,45 - 0,87)	0,65	1,8
3.7 Limfoma de la zona marginal		167	8,73	(1,92 - 2,63)	2,37	1,1
3.7.1 Limfoma esplènic de la zona marginal	9689	37	22,16	(0,35 - 0,7)	0,47	1,39
3.7.2 Limfoma de la zona marginal extranodal	9699 (excloent C77.0-C77.9)	120	71,86	(1,34 - 1,95)	1,86	1,1
3.7.3 Limfoma de la zona marginal nodal	9699 (C77.0-C77.9)	10	5,99	(0,06 - 0,26)	0,04	0,62
3.8 Limfoma fol·licular	9597, 9690, 9691, 9695, 9698	224	11,72	(2,64 - 3,45)	4,72	1,11
3.9 Leucèmia de cèl·lules peludes	9940	28	1,46	(0,26 - 0,57)	0,49	7,8
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques		441	23,06	(5,4 - 6,53)	4,58	1,41
3.10.1 Plasmocitoma solitari ossi	9731	23	5,22	(0,19 - 0,48)	0,29	2,07
3.10.2 Plasmocitoma extraossi	9734	8	1,81	(0,05 - 0,25)	0,07	2
3.10.3 Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	9732-9733	410	92,97	(4,99 - 6,08)	4,22	1,38
3.11 Malaltia de cadenes pesades	9762	0	0	-	-	-
3.12 Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	9596	2	0,10	(0 - 0,13)	0	1
4) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures	185	7,38	2,53	(2,18 - 2,93)	2,74	2,64
4.1 Micosis Fungoide/ Síndrome de Sézary	9700, 9701	58	31,35	(2,64 - 3,45)	4,72	2,89
4.2 Limfoma perifèric de cèl·lules T		95	51,35	(0,26 - 0,57)	0,49	2,95
4.2.1 Limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS	9702	42	44,21	(0,4 - 0,77)	0,64	2,43
4.2.2 Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic	9705	21	22,11	(0,17 - 0,44)	0,18	3,11
4.2.3 Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	9708	0	0	-	-	-
4.2.4 Limfoma anaplàsic de cèl·lules grans ALK+	9714	16	16,84	(0,13 - 0,39)	0,15	5,75
4.2.5 Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T	9716	3	3,16	(0,01 - 0,15)	0,08	-
4.2.6 Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia	9717	0	0	-	-	-
4.2.7 Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	9726	0	0	-	-	-
4.2.8 Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	9709	12	12,63	(0,09 - 0,31)	0,11	3,4
4.2.9 Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	9724	0	0	-	-	-
4.2.10 Limfoma Hydroa vacciniforme-like	9725	1	1,05	(0 - 0,12)	0	-
4.3 Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	9827	1	0,54	(0 - 0,1)	0	0,33
4.4 Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	9719	7	3,78	(0,04 - 0,24)	0,11	2,2
4.5 Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	9831	15	8,11	(0,11 - 0,35)	0,32	2,5
4.6 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T	9834	0	0	-	-	-
4.7 Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	9948	1	0,54	(0 - 0,11)	0	-
4.8 Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	9718	8	4,32	(0,05 - 0,23)	0,15	1,83
5) Neoplàsies limfoides, NOS	9590, 9591, 9820, 9970, 9971	61	2,43	(0,64 - 1,09)	0,49	1,53

* ASR(US): de l'anglès *United States age standardized rate*, les taxes ajustades s'expressen x 100.000 persones/any. TR: de l'anglès *Truncated Rate* expressat x 100.000 persones/any segons l'interval d'edat de 35-64 anys. ICD-O: Classificació Internacional de Malalties per Oncologia; N: Número de casos; NOS: de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Taula 29. Incidència de les neoplàsies limfoides pels homes. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard mundial [ASR(W)], interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa truncada (TR)*, raó entre homes i dones (Ratio) fent servir la població de referència. Girona 1996 - 2015.

	Codis ICD-O-3	N	%	ASR(W)	(IC del 95%)	TR(W)	Ratio
Neoplàsies limfoides, total		2.506	100,00	25,04	(23,95 - 26,19)	35,42	1,53
1) Limfoma de Hodgkin		222	8,86	2,91	(2,51 - 3,38)	3,33	1,56
1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic		203	91,44	2,61	(2,23 - 3,05)	2,94	1,48
1.1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits [†]	9651	18	8,87	0,26	(0,15 - 0,45)	0,21	1,3
1.1.2 Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	9663-9667	113	55,67	1,48	(1,2 - 1,83)	1,58	1,03
1.1.3 Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	9652	47	23,15	0,58	(0,42 - 0,82)	0,78	2,76
1.1.4 Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	9653-9655	5	2,46	0,06	(0,02 - 0,19)	0,07	-
1.1.5 Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	9650,9661-9662	20	9,85	0,24	(0,13 - 0,43)	0,3	2,4
1.2 Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular	9659	19	8,56	0,3	(0,17 - 0,51)	0,38	3
Limfomes no Hodgkin		2.223	88,71	21,65	(20,65 - 22,71)	31,57	1,53
2) Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors		126	5,03	2,49	(2,02 - 3,04)	0,92	1,58
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	9728, 9811-9818, 9836	77	61,11	1,69	(1,3 - 2,17)	0,66	1,36
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	9729, 9837	36	28,57	0,72	(0,49 - 1,04)	0,18	3,27
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	9727, 9835	13	10,32	0,08	(0,04 - 0,21)	0,08	0,62
3) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures		1.912	76,30	17,34	(16,51 - 18,22)	27,8	1,46
3.1 Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	9670, 9823	442	23,12	3,64	(3,29 - 4,05)	5,05	1,69
3.2 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B	9833	0	0	-	-	-	-
3.3 Limfoma del Mantell	9673	83	4,34	0,79	(0,62 - 1,02)	1,46	5,64
3.4 Limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström	9671, 9761	81	4,24	0,63	(0,49 - 0,83)	0,69	1,8
3.5 Limfoma difús de cèl·lula B gran	9678-9680,9688, 9684, 9712, 9735, 9737,9738	405	21,18	3,91	(3,51 - 4,37)	6,99	1,42
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	9687, 9826	39	2,04	0,62	(0,42 - 0,9)	0,66	1,63
3.7 Limfoma de la zona marginal		167	8,73	1,54	(1,3 - 1,84)	2,52	1,09
3.7.1 Limfoma esplènic de la zona marginal	9689	37	22,16	0,34	(0,24 - 0,51)	0,5	1,31
3.7.2 Limfoma de la zona marginal extranodal	9699 (excloent C77,0-C77,9)	120	71,86	1,12	(0,92 - 1,39)	1,98	1,1
3.7.3 Limfoma de la zona marginal nodal	9699 (C77,0-C77,9)	10	5,99	0,08	(0,03 - 0,21)	0,04	0,62
3.8 Limfoma fol·licular	9597, 9690, 9691, 9695, 9698	224	11,72	2,28	(1,98 - 2,64)	4,91	1,12
3.9 Leucèmia de cèl·lules peludes	9940	28	1,46	0,26	(0,17 - 0,42)	0,48	8,67
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques		441	23,06	3,63	(3,28 - 4,04)	5,04	1,39
3.10.1 Plasmocitoma solitari ossi	9731	23	5,22	0,2	(0,12 - 0,35)	0,31	1,82
3.10.2 Plasmocitoma extraossi	9734	8	1,81	0,05	(0,02 - 0,17)	0,08	1,25
3.10.3 Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	9732-9733	410	92,97	3,38	(3,04 - 3,78)	4,66	1,37
3.11 Malaltia de cadenes pesades	9762	0	0	-	-	-	-
3.12 Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	9596	2	0,10	0,03	(0 - 0,17)	0	1
4) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures		185	7,38	1,82	(1,54 - 2,16)	2,85	2,53
4.1 Micosis Fungoide/ Síndrome de Sézary	9700, 9701	58	31,35	0,57	(0,42 - 0,78)	1,04	3,17
4.2 Limfoma perifèric de cèl·lules T		95	51,35	0,94	(0,75 - 1,2)	1,2	2,69
4.2.1 Limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS	9702	42	44,21	0,4	(0,28 - 0,59)	0,68	2,35
4.2.2 Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic	9705	21	22,11	0,17	(0,1 - 0,32)	0,19	2,83
4.2.3 Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	9708	0	0	-	-	-	-
4.2.4 Limfoma anaplàstic de cèl·lules grans ALK+	9714	16	16,84	0,2	(0,11 - 0,37)	0,15	4
4.2.5 Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T	9716	3	3,16	0,04	(0,01 - 0,17)	0,08	-
4.2.6 Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia	9717	0	0	-	-	-	-
4.2.7 Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	9726	0	0	-	-	-	-
4.2.8 Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	9709	12	12,63	0,09	(0,04 - 0,22)	0,11	3
4.2.9 Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	9724	0	0	-	-	-	-
4.2.10 Limfoma Hydroa vacciniforme-like	9725	1	1,05	0,03	(0 - 0,17)	0	-
4.3 Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	9827	1	0,54	0	-	0	0
4.4 Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	9719	7	3,78	0,08	(0,03 - 0,23)	0,11	2
4.5 Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	9831	15	8,11	0,15	(0,08 - 0,3)	0,35	3
4.6 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T	9834	0	0	-	-	-	-
4.7 Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	9948	1	0,54	0,02	(0 - 0,15)	0	-
4.8 Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	9718	8	4,32	0,06	(0,02 - 0,19)	0,15	1,2
5) Neoplàsies limfoides, NOS	9590, 9591, 9820, 9970, 9971	61	2,43	0,48	(0,36 - 0,67)	0,52	1,71

* ASR(W): de l'anglès *world age standardized rate*, les taxes ajustades s'expressen x 100.000 persones/any. TR: de l'anglès *Truncated Rate* expressat x 100.000 persones/any segons l'interval d'edat de 35-64 anys. ICD-O: Classificació Internacional de Malalties per Oncologia; N: Número de casos; NOS: de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Taula 30. Incidència de les neoplàsies limfoides pels homes. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard d'Europa 1976 [ASR(E76)], interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa truncada (TR)*, raó entre homes i dones (Ratio) fent servir la població de referència. Girona 1996 - 2015.

	Codis ICD-O-3	N	%	ASR(E76)	(IC del 95%)	TR(E76)	Ratio
Neoplàsies limfoides, total		2.506	100,00	32,96	(31,65 - 34,32)	36,39	1,53
1) Limfoma de Hodgkin		222	8,86	3,15	(2,74 - 3,61)	3,3	1,59
1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic		203	91,44	2,85	(2,46 - 3,29)	2,91	1,53
1.1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits	9651	18	8,87	0,26	(0,15 - 0,43)	0,21	8,67
1.1.2 Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	9663-9667	113	55,67	1,59	(1,31 - 1,93)	1,54	1,07
1.1.3 Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	9652	47	23,15	0,65	(0,47 - 0,88)	0,77	2,71
1.1.4 Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	9653-9655	5	2,46	0,07	(0,02 - 0,18)	0,08	-
1.1.5 Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	9650,9661-9662	20	9,85	0,28	(0,17 - 0,45)	0,31	2,33
1.2 Limfoma de Hodgkin predominant limfocític nodular	9659	19	8,56	0,3	(0,18 - 0,48)	0,38	2,5
Limfomes no Hodgkin		2.223	88,71	29,1	(27,87 - 30,38)	32,58	1,52
2) Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors		126	5,03	2,14	(1,77 - 2,57)	0,97	1,55
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	9728, 9811-9818, 9836	77	61,11	1,39	(1,09 - 1,75)	0,69	1,31
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	9729, 9837	36	28,57	0,61	(0,42 - 0,86)	0,2	3,39
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	9727, 9835	13	10,32	0,14	(0,07 - 0,26)	0,08	1
3) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures		1.912	76,30	24,52	(23,41 - 25,68)	28,64	1,46
3.1 Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	9670, 9823	442	23,12	5,5	(4,99 - 6,06)	5,35	1,71
3.2 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B	9833	0	0	-	-	-	-
3.3 Limfoma del Mantell	9673	83	4,34	1,11	(0,88 - 1,39)	1,51	5,29
3.4 Limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström	9671, 9761	81	4,24	0,98	(0,77 - 1,24)	0,73	1,96
3.5 Limfoma difús de cèl·lula B gran	9678-9680, 9688, 9684, 9712, 9735, 9737, 9738	405	21,18	5,29	(4,78 - 5,85)	7,09	1,41
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	9687, 9826	39	2,04	0,62	(0,44 - 0,86)	0,66	1,77
3.7 Limfoma de la zona marginal		167	8,73	2,15	(1,83 - 2,52)	2,56	1,08
3.7.1 Limfoma esplènic de la zona marginal	9689	37	22,16	0,48	(0,34 - 0,68)	0,5	1,37
3.7.2 Limfoma de la zona marginal extranodal	9699 (excloent C77,0-C77,9)	120	71,86	1,55	(1,28 - 1,87)	2,03	1,08
3.7.3 Limfoma de la zona marginal nodal	9699 (C77,0-C77,9)	10	5,99	0,12	(0,06 - 0,24)	0,03	0,63
3.8 Limfoma fol·licular	9597, 9690, 9691, 9695, 9698	224	11,72	3,06	(2,67 - 3,5)	5,03	1,1
3.9 Leucèmia de cèl·lules peludes	9940	28	1,46	0,36	(0,24 - 0,54)	0,49	7,2
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques		441	23,06	5,43	(4,92 - 5,99)	5,22	1,39
3.10.1 Plasmocitoma solitari ossi	9731	23	5,22	0,29	(0,18 - 0,45)	0,3	1,81
3.10.2 Plasmocitoma extraossi	9734	8	1,81	0,09	(0,04 - 0,2)	0,08	1,5
3.10.3 Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	9732-9733	410	92,97	5,05	(4,56 - 5,59)	4,84	1,37
3.11 Malaltia de cadenes pesades	9762	0	0	-	-	-	-
3.12 Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	9596	2	0,10	0,03	(0 - 0,13)	0	1
4) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures		185	7,38	2,44	(2,09 - 2,84)	2,97	2,57
4.1 Micosis Fungoide/ Síndrome de Sézary	9700, 9701	58	31,35	0,78	(0,59 - 1,03)	1,1	3
4.2 Limfoma perifèric de cèl·lules T		95	51,35	1,24	(1 - 1,53)	1,25	2,76
4.2.1 Limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS	9702	42	44,21	0,55	(0,39 - 0,76)	0,7	2,39
4.2.2 Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic	9705	21	22,11	0,27	(0,17 - 0,43)	0,21	3
4.2.3 Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	9708	0	0	-	-	-	-
4.2.4 Limfoma anaplàstic de cèl·lules grans ALK+	9714	16	16,84	0,23	(0,13 - 0,39)	0,16	5,75
4.2.5 Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T	9716	3	3,16	0,04	(0,01 - 0,14)	0,07	-
4.2.6 Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia	9717	0	0	-	-	-	-
4.2.7 Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	9726	0	0	-	-	-	-
4.2.8 Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	9709	12	12,63	0,13	(0,06 - 0,25)	0,11	3,25
4.2.9 Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	9724	0	0	-	-	-	-
4.2.10 Limfoma Hydroa vacciniforme-like	9725	1	1,05	0,02	(0 - 0,12)	0	-
4.3 Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	9827	1	0,54	0,01	(0 - 0,09)	0	0,5
4.4 Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	9719	7	3,78	0,09	(0,03 - 0,21)	0,12	1,8
4.5 Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	9831	15	8,11	0,21	(0,12 - 0,36)	0,36	2,62
4.6 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T	9834	0	0	-	-	-	-
4.7 Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	9948	1	0,54	0,02	(0 - 0,11)	0	-
4.8 Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	9718	8	4,32	0,1	(0,04 - 0,21)	0,15	2
5) Neoplàsies limfoides, NOS	9590, 9591, 9820, 9970, 9971	61	2,43	0,71	(0,54 - 0,93)	0,51	1,58

* ASR(E76): de l'anglès *European age standardized rate*, les taxes ajustades s'expressen x 100.000 persones/any, TR: de l'anglès *Truncated Rate* expressat x 100.000 persones/any segons l'interval d'edat de 35-64 anys, ICD-O: Classificació Internacional de Malalties per Oncologia; N: Número de casos; NOS: de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Taula 31. Incidència de les neoplàsies limfoides per les dones. Taxa crua (CR) amb interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa acumulada (CumulR) i risc acumulat (CRisk)*. Girona 1996-2015.

Codis ICD-O-3	N	%	N anual	Edat mitjana	Edat mediana	CR	(IC del 95%)	CumulR	CRisk	
Neoplàsies limfoides, total	1.861	100,00	93	65,0	69,6	28,56	(27,26 - 29,86)	1,76	1,74	
1) Limfoma de Hodgkin	142	7,63	7	45,1	39,2	2,18	(1,82 - 2,54)	0,14	0,14	
1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic	133	93,66	7	44,4	38,1	2,04	(1,69 - 2,39)	0,13	0,13	
1.1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits	9651	3	2,26	0	74,2	82,5	0,05	(0,01 - 0,15)	0,00	0,00
1.1.2 Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	9663-9667	101	75,94	5	40,2	34,8	1,55	(1,25 - 1,85)	0,11	0,11
1.1.3 Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	9652	19	14,29	1	53,6	51,2	0,29	(0,17 - 0,45)	0,02	0,02
1.1.4 Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	9653-9655	0	0	0	-	-	-	-	-	-
1.1.5 Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	9650,9661-9662	10	7,52	0	60,5	67,5	0,15	(0,07 - 0,28)	0,01	0,01
1.2 Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular	9659	9	6,34	0	54,7	60,8	0,14	(0,06 - 0,27)	0,01	0,01
Limfomes no Hodgkin	1.663	89,36	83	66,3	70,3	25,52	(24,29 - 26,75)	1,59	1,58	
2) Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	84	4,51	4	37,3	33,0	1,29	(1,01 - 1,57)	0,10	0,10	
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	9728, 9811-9818, 9836	61	72,62	3	33,8	31,9	0,94	(0,7 - 1,18)	0,08	0,08
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	9729, 9837	10	11,90	0	24,0	17,0	0,15	(0,07 - 0,28)	0,01	0,01
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	9727, 9835	13	15,48	1	63,7	78,8	0,20	(0,11 - 0,34)	0,01	0,01
3) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures	1.501	80,66	75	68,0	70,9	23,04	(21,87 - 24,21)	1,41	1,40	
3.1 Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	9670, 9823	309	20,59	15	71,7	73,4	4,74	(4,21 - 5,27)	0,26	0,26
3.2 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B	9833	0	0	0	-	-	-	-	-	-
3.3 Limfoma del Mantell	9673	22	1,47	1	74,5	75,0	0,34	(0,21 - 0,51)	0,02	0,02
3.4 Limfoma limfoplasmàctic/macroglobulinèmia de Waldenström	9671, 9761	47	3,13	2	69,2	73,8	0,72	(0,51 - 0,93)	0,04	0,04
3.5 Limfoma difús de cèl·lula B gran	9678-9680, 9688, 9684, 9712, 9735, 9737, 9738	328	21,85	16	65,5	69,4	5,03	(4,49 - 5,57)	0,31	0,31
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	9687, 9826	21	1,40	1	35,4	32,5	0,32	(0,2 - 0,49)	0,03	0,03
3.7 Limfoma de la zona marginal		172	11,46	9	66,8	69,3	2,64	(2,25 - 3,03)	0,18	0,18
3.7.1 Limfoma esplènic de la zona marginal	9689	30	17,44	2	63,8	68,0	0,46	(0,31 - 0,66)	0,03	0,03
3.7.2 Limfoma de la zona marginal extranodal	9699 (exclouent C77,0-C77,9)	123	71,51	6	66,7	69,2	1,89	(1,56 - 2,22)	0,13	0,13
3.7.3 Limfoma de la zona marginal nodal	9699 (C77,0-C77,9)	19	11,05	1	72,2	76,5	0,29	(0,17 - 0,45)	0,01	0,01
3.8 Limfoma fol·licular	9597, 9690, 9691, 9695, 9698	217	14,46	11	62,8	63,8	3,33	(2,89 - 3,77)	0,25	0,25
3.9 Leucèmia de cèl·lules peludes	9940	4	0,27	0	65,0	64,5	0,06	(0,02 - 0,15)	0,00	0,00
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques		379	25,25	19	72,1	73,7	5,82	(5,23 - 6,41)	0,32	0,32
3.10.1 Plasmocitoma solitari ossi	9731	13	3,43	1	66,7	66,2	0,20	(0,11 - 0,34)	0,01	0,01
3.10.2 Plasmocitoma extraossi	9734	5	1,32	0	68,5	72,5	0,08	(0,03 - 0,19)	0,00	0,00
3.10.3 Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	9732-9733	361	95,25	18	72,3	73,8	5,54	(4,97 - 6,11)	0,31	0,31
3.11 Malaltia de cadenes pesades	9762	0	0	0	-	-	-	-	-	-
3.12 Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	9596	2	0,13	0	45,0	44,5	0,03	(0 - 0,11)	0,00	0,00
4) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures	78	4,19	4	63,9	66,4	1,20	(0,93 - 1,47)	0,09	0,09	
4.1 Micosis Fungoïde/ Síndrome de Sézary	9700, 9701	23	29,49	1	67,3	70,6	0,35	(0,22 - 0,52)	0,02	0,02
4.2 Limfoma perifèric de cèl·lules T		35	44,87	2	60,9	63,8	0,54	(0,36 - 0,72)	0,04	0,04
4.2.1 Limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS	9702	18	51,43	1	60,6	65,0	0,28	(0,17 - 0,44)	0,02	0,02
4.2.2 Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic	9705	8	22,86	0	71,9	67,0	0,12	(0,05 - 0,24)	0,01	0,01
4.2.3 Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	9708	2	5,71	0	42,5	42,0	0,03	(0 - 0,11)	0,00	0,00
4.2.4 Limfoma anaplàstic de cèl·lules grans ALK+	9714	2	5,71	0	17,5	17,0	0,03	(0 - 0,11)	0,00	0,00
4.2.5 Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T	9716	0	0	0	-	-	-	-	-	-
4.2.6 Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia	9717	1	2,86	0	62,5	62,5	0,02	(0 - 0,11)	0,00	0,00
4.2.7 Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	9726	0	0	0	-	-	-	-	-	-
4.2.8 Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	9709	4	11,43	0	71,2	72,5	0,06	(0,02 - 0,15)	0,01	0,01
4.2.9 Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	9724	0	0	0	-	-	-	-	-	-
4.2.10 Limfoma Hydroa vacciniforme-like	9725	0	0	0	-	-	-	-	-	-
4.3 Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	9827	2	2,56	0	65,0	64,5	0,03	(0 - 0,11)	0,00	0,00
4.4 Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	9719	4	5,13	0	66,2	67,5	0,06	(0,02 - 0,15)	0,01	0,01
4.5 Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	9831	7	8,97	0	70,4	71,2	0,11	(0,04 - 0,23)	0,01	0,01
4.6 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T	9834	3	3,85	0	67,5	62,5	0,05	(0,01 - 0,15)	0,00	0,00
4.7 Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	9948	0	0	0	-	-	-	-	-	-
4.8 Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	9718	4	5,13	0	53,8	59,5	0,06	(0,02 - 0,15)	0,00	0,00
5) Neoplàsies limfoides, NOS	9590, 9591, 9820, 9970, 9971	56	3,01	3	78,8	82,1	0,86	(0,63 - 1,09)	0,03	0,03

* CR: de l'anglès *Crude Rate* x 100.000 persones/any; CumulR: de l'anglès *Cumulative Rate* (percentatge) acumulat fins als 74 anys d'edat; CRisk: de l'anglès *Cumulative Risk*, risc de desenvolupar la causa específica a la mateixa edat que el CumulR. ICD-O: Classificació Internacional de Malalties per Oncologia; N: Número de casos; NOS: de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Taula 32. Incidència de les neoplàsies limfoides per les dones. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard d'Europa 2013 [ASR(E13)], interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa truncada (TR)*, raó entre dones i homes (Ratio) fent servir la població de referència. Girona 1996 - 2015.

	Codis ICD-O-3	N	%	ASR(E13)	(IC del 95%)	TR(E13)	Ratio (D/H)
Neoplàsies limfoides, total		1.861	100,00	29,73	(28,38 - 31,13)	24,52	0,65
1) Limfoma de Hodgkin		142	7,63	2,1	(1,77 - 2,48)	1,87	0,63
1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic		133	93,66	1,96	(1,64 - 2,33)	1,63	0,64
1.1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits	9651	3	2,26	0,04	(0,01 - 0,13)	0,04	0,16
1.1.2 Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	9663-9667	101	75,94	1,47	(1,19 - 1,79)	1,32	0,89
1.1.3 Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	9652	19	14,29	0,28	(0,17 - 0,45)	0,19	0,39
1.1.4 Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	9653-9655	0	0	-	-	-	-
1.1.5 Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	9650,9661-9662	10	7,52	0,16	(0,08 - 0,3)	0,08	0,48
1.2 Limfoma de Hodgkin predominant limfocític nodular	9659	9	6,34	0,14	(0,06 - 0,27)	0,24	0,48
Limfomes no Hodgkin		1.663	89,36	26,79	(25,51 - 28,12)	22,33	0,65
2) Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors		84	4,51	1,3	(1,04 - 1,62)	0,68	0,65
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	9728, 9811-9818, 9836	61	72,62	0,96	(0,73 - 1,24)	0,61	0,8
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	9729, 9837	10	11,90	0,15	(0,07 - 0,28)	0,03	0,28
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	9727, 9835	13	15,48	0,19	(0,1 - 0,33)	0,05	0,73
3) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures		1.501	80,66	24,22	(23 - 25,49)	20,29	0,67
3.1 Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	9670, 9823	309	20,59	4,95	(4,41 - 5,54)	3,6	0,57
3.2 Leucèmia proliferativa de cèl·lules B	9833	0	0	-	-	-	-
3.3 Limfoma del Mantell	9673	22	1,47	0,35	(0,22 - 0,54)	0,13	0,23
3.4 Limfoma limfoplasmàctic/macroglobulinèmia de Waldenström	9671, 9761	47	3,13	0,75	(0,55 - 1)	0,68	0,46
3.5 Limfoma difús de cèl·lula B gran	9678-9680, 9688, 9684, 9712, 9735, 9737, 9738	328	21,85	5,22	(4,66 - 5,83)	4,55	0,72
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	9687, 9826	21	1,40	0,33	(0,2 - 0,51)	0,27	0,52
3.7 Limfoma de la zona marginal		172	11,46	2,81	(2,4 - 3,27)	2,33	0,92
3.7.1 Limfoma esplènic de la zona marginal	9689	30	17,44	0,48	(0,32 - 0,69)	0,37	0,69
3.7.2 Limfoma de la zona marginal extranodal	9699 (excloent C77.0-C77.9)	123	71,51	2,03	(1,68 - 2,43)	1,74	0,93
3.7.3 Limfoma de la zona marginal nodal	9699 (C77.0-C77.9)	19	11,05	0,3	(0,18 - 0,47)	0,22	1,67
3.8 Limfoma fol·licular	9597, 9690, 9691, 9695, 9698	217	14,46	3,6	(3,13 - 4,12)	4,55	0,93
3.9 Leucèmia de cèl·lules peludes	9940	4	0,27	0,07	(0,02 - 0,18)	0,09	0,15
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques		379	25,25	6,11	(5,51 - 6,77)	4,03	0,71
3.10.1 Plasmocitoma solitari ossi	9731	13	3,43	0,21	(0,11 - 0,37)	0,26	0,48
3.10.2 Plasmocitoma extraossi	9734	5	1,32	0,08	(0,02 - 0,2)	0,09	0,44
3.10.3 Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	9732-9733	361	95,25	5,81	(5,22 - 6,45)	3,69	0,73
3.11 Malaltia de cadenes pesades	9762	0	0	-	-	-	-
3.12 Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	9596	2	0,13	0,03	(0 - 0,12)	0,05	0,75
4) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures		78	4,19	1,27	(1 - 1,59)	1,35	0,39
4.1 Micosis Fungoide/ Síndrome de Sézary	9700, 9701	23	29,49	0,37	(0,23 - 0,56)	0,41	0,36
4.2 Limfoma perifèric de cèl·lules T		35	44,87	0,57	(0,39 - 0,8)	0,64	0,34
4.2.1 Limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS	9702	18	51,43	0,29	(0,17 - 0,46)	0,32	0,4
4.2.2 Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic	9705	8	22,86	0,13	(0,05 - 0,26)	0,18	0,31
4.2.3 Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	9708	2	5,71	0,03	(0 - 0,12)	0,04	-
4.2.4 Limfoma anaplàstic de cèl·lules grans ALK+	9714	2	5,71	0,03	(0 - 0,12)	0	0,12
4.2.5 Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T	9716	0	0	-	-	-	-
4.2.6 Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia	9717	1	2,86	0,02	(0 - 0,1)	0,05	-
4.2.7 Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	9726	0	0	-	-	-	-
4.2.8 Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	9709	4	11,43	0,07	(0,02 - 0,18)	0,05	0,32
4.2.9 Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	9724	0	0	-	-	-	-
4.2.10 Limfoma Hydroa vacciniforme-like	9725	0	0	-	-	-	-
4.3 Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	9827	2	2,56	0,03	(0 - 0,11)	0,03	1,5
4.4 Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	9719	4	5,13	0,07	(0,02 - 0,18)	0,05	0,54
4.5 Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	9831	7	8,97	0,12	(0,05 - 0,25)	0,09	0,44
4.6 Leucèmia proliferativa de cèl·lules T	9834	3	3,85	0,05	(0,01 - 0,15)	0,09	-
4.7 Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	9948	0	0	-	-	-	-
4.8 Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	9718	4	5,13	0,06	(0,01 - 0,17)	0,04	0,43
5) Neoplàsies limfoides, NOS	9590, 9591, 9820, 9970, 9971	56	3,01	0,84	(0,63 - 1,1)	0,32	0,71

* ASR(E13): de l'anglès *European 2013 age standardized rate*, les taxes ajustades s'expressen x 100.000 persones/any. TR: de l'anglès *Truncated Rate* expressat x 100.000 persones/any segons l'interval d'edat de 35-64 anys. ICD-O: Classificació Internacional de Malalties per Oncologia; N: Número de casos; NOS: de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Taula 33. Incidència de les neoplàsies limfoides per les dones. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard d'Estats Units [ASR(US)], interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa truncada (TR)*, raó entre dones i homes (Ratio) fent servir la població de referència. Girona 1996 - 2015.

Codis ICD-O-3	N	%	ASR(US)	(IC del 95%)	TR(US)	Ratio (DH)
Neoplàsies limfoides, total	1.861	100,00	22,38	(21,35 - 23,46)	21,4	0,64
1) Limfoma de Hodgkin	142	7,63	2,03	(1,7 - 2,41)	1,93	0,63
1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic	133	93,66	1,92	(1,6 - 2,3)	1,71	0,65
1.1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits	9651	3	2,26	(0 - 0,13)	0,04	0,12
1.1.2 Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	9663-9667	101	75,94	(1,22 - 1,84)	1,39	0,91
1.1.3 Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	9652	19	14,29	(0,15 - 0,43)	0,2	0,39
1.1.4 Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	9653-9655	0	0	-	-	-
1.1.5 Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	9650,9661-9662	10	7,52	(0,06 - 0,26)	0,07	0,43
1.2 Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular	9659	9	6,34	(0,05 - 0,25)	0,22	0,41
Limfomes no Hodgkin	1.663	89,36	19,79	(18,83 - 20,8)	19,25	0,65
2) Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	84	4,51	1,35	(1,07 - 1,69)	0,65	0,63
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	9728, 9811-9818, 9836	61	72,62	(0,77 - 1,33)	0,58	0,76
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	9729, 9837	10	11,90	(0,08 - 0,34)	0,04	0,3
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	9727, 9835	13	15,48	(0,07 - 0,29)	0,04	0,83
3) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures	1.501	80,66	17,49	(16,6 - 18,43)	17,44	0,67
3.1 Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	9670, 9823	309	20,59	(3,05 - 3,86)	2,98	0,58
3.2 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B	9833	0	0	-	-	-
3.3 Limfoma del Mantell	9673	22	1,47	(0,15 - 0,38)	0,1	0,22
3.4 Limfoma limfoplasmàctic/macroglobulinèmia de Waldenström	9671, 9761	47	3,13	(0,39 - 0,74)	0,58	0,5
3.5 Limfoma difús de cèl·lula B gran	9678-9680,9688, 9684, 9712, 9735, 9737,9738	328	21,85	(3,48 - 4,37)	4,03	0,7
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	9687, 9826	21	1,40	(0,21 - 0,55)	0,27	0,56
3.7 Limfoma de la zona marginal		172	11,46	(1,74 - 2,39)	2,09	0,91
3.7.1 Limfoma esplènic de la zona marginal	9689	30	17,44	(0,24 - 0,53)	0,34	0,72
3.7.2 Limfoma de la zona marginal extranodal	9699 (excloent C77,0-C77,9)	123	71,51	(1,22 - 1,77)	1,57	0,91
3.7.3 Limfoma de la zona marginal nodal	9699 (C77,0-C77,9)	19	11,05	(0,13 - 0,35)	0,18	1,62
3.8 Limfoma fol·licular	9597, 9690, 9691, 9695, 9698	217	14,46	(2,36 - 3,11)	3,96	0,9
3.9 Leucèmia de cèl·lules peludes	9940	4	0,27	(0,01 - 0,15)	0,08	0,13
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques		379	25,25	(3,78 - 4,67)	3,32	0,71
3.10.1 Plasmocitoma solitari ossi	9731	13	3,43	(0,08 - 0,28)	0,21	0,48
3.10.2 Plasmocitoma extraossi	9734	5	1,32	(0,02 - 0,17)	0,07	0,5
3.10.3 Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	9732-9733	361	95,25	(3,58 - 4,44)	3,04	0,72
3.11 Malaltia de cadenes pesades	9762	0	0	-	-	-
3.12 Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	9596	2	0,13	(0,01 - 0,12)	0,03	1
4) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures	78	4,19	0,96	(0,75 - 1,22)	1,16	0,38
4.1 Micosis Fungoide/ Síndrome de Sézary	9700, 9701	23	29,49	(0,17 - 0,43)	0,36	0,35
4.2 Limfoma perifèric de cèl·lules T		35	44,87	(0,3 - 0,63)	0,54	0,34
4.2.1 Limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS	9702	18	51,43	(0,14 - 0,38)	0,31	0,41
4.2.2 Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic	9705	8	22,86	(0,04 - 0,2)	0,13	0,32
4.2.3 Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	9708	2	5,71	(0 - 0,13)	0,04	-
4.2.4 Limfoma anaplàsic de cèl·lules grans ALK+	9714	2	5,71	(0 - 0,15)	0	0,17
4.2.5 Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T	9716	0	0	-	-	-
4.2.6 Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia	9717	1	2,86	(0 - 0,1)	0,03	-
4.2.7 Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	9726	0	0	-	-	-
4.2.8 Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	9709	4	11,43	(0,02 - 0,15)	0,03	0,29
4.2.9 Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	9724	0	0	-	-	-
4.2.10 Limfoma Hydroa vacciniforme-like	9725	0	0	-	-	-
4.3 Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	9827	2	2,56	(0,01 - 0,13)	0,04	3
4.4 Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	9719	4	5,13	(0,01 - 0,15)	0,04	0,45
4.5 Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	9831	7	8,97	(0,03 - 0,19)	0,07	0,4
4.6 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T	9834	3	3,85	(0 - 0,13)	0,07	-
4.7 Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	9948	0	0	-	-	-
4.8 Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	9718	4	5,13	(0,01 - 0,18)	0,04	0,55
5) Neoplàsies limfoides, NOS	9590, 9591, 9820, 9970, 9971	56	3,01	(0,41 - 0,74)	0,23	0,65

* ASR(US): de l'anglès *United States age standardized rate*, les taxes ajustades s'expressen x 100.000 persones/any. TR: de l'anglès *Truncated Rate* expressat x 100.000 persones/any segons l'interval d'edat de 35-64 anys. ICD-O: Classificació Internacional de Malalties per Oncologia; N: Número de casos; NOS: de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Taula 34. Incidència de les neoplàsies limfoides per les dones. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard mundial [ASR(W)], interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa truncada (TR)*, raó entre dones i homes (Ratio) fent servir la població de referència. Girona 1996 - 2015.

	Codis ICD-O-3	N	%	ASR(W)	(IC del 95%)	TR(W)	Ratio (D/H)
Neoplàsies limfoides, total		1.861	100,00	16,33	(15,45 - 17,27)	22,73	0,65
1) Limfoma de Hodgkin		142	7,63	1,86	(1,53 - 2,26)	1,91	0,64
1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic		133	93,66	1,76	(1,44 - 2,15)	1,68	0,67
1.1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits	9651	3	2,26	0,02	(0 - 0,15)	0,04	0,08
1.1.2 Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	9663-9667	101	75,94	1,44	(1,15 - 1,8)	1,36	0,97
1.1.3 Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	9652	19	14,29	0,21	(0,11 - 0,4)	0,2	0,36
1.1.4 Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	9653-9655	0	0	-	-	-	-
1.1.5 Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	9650,9661-9662	10	7,52	0,1	(0,04 - 0,25)	0,08	0,42
1.2 Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular	9659	9	6,34	0,1	(0,04 - 0,25)	0,24	0,33
Limfomes no Hodgkin		1.663	89,36	14,19	(13,38 - 15,06)	20,55	0,66
2) Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors		84	4,51	1,58	(1,2 - 2,05)	0,67	0,63
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	9728, 9811-9818, 9836	61	72,62	1,24	(0,91 - 1,66)	0,6	0,73
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	9729, 9837	10	11,90	0,22	(0,1 - 0,44)	0,04	0,31
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	9727, 9835	13	15,48	0,13	(0,05 - 0,32)	0,04	1,62
3) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures		1.501	80,66	11,88	(11,2 - 12,62)	18,62	0,69
3.1 Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	9670, 9823	309	20,59	2,15	(1,88 - 2,48)	3,21	0,59
3.2 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B	9833	0	0	-	-	-	-
3.3 Limfoma del Mantell	9673	22	1,47	0,14	(0,08 - 0,28)	0,12	0,18
3.4 Limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström	9671, 9761	47	3,13	0,35	(0,24 - 0,53)	0,63	0,56
3.5 Limfoma difús de cèl·lula B gran	9678-9680, 9688, 9684, 9712, 9735, 9737, 9738	328	21,85	2,76	(2,43 - 3,15)	4,25	0,71
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	9687, 9826	21	1,40	0,38	(0,22 - 0,63)	0,27	0,61
3.7 Limfoma de la zona marginal		172	11,46	1,41	(1,19 - 1,7)	2,19	0,92
3.7.1 Limfoma esplènic de la zona marginal	9689	30	17,44	0,26	(0,17 - 0,43)	0,35	0,76
3.7.2 Limfoma de la zona marginal extranodal	9699 (excloent C77,0-C77,9)	123	71,51	1,02	(0,83 - 1,27)	1,65	0,91
3.7.3 Limfoma de la zona marginal nodal	9699 (C77,0-C77,9)	19	11,05	0,13	(0,07 - 0,27)	0,19	1,62
3.8 Limfoma fol·licular	9597, 9690, 9691, 9695, 9698	217	14,46	2,04	(1,76 - 2,39)	4,19	0,89
3.9 Leucèmia de cèl·lules peludes	9940	4	0,27	0,03	(0,01 - 0,16)	0,08	0,12
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques		379	25,25	2,61	(2,32 - 2,96)	3,64	0,72
3.10.1 Plasmocitoma solitari ossi	9731	13	3,43	0,11	(0,06 - 0,25)	0,22	0,55
3.10.2 Plasmocitoma extraossi	9734	5	1,32	0,04	(0,01 - 0,17)	0,08	0,8
3.10.3 Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	9732-9733	361	95,25	2,47	(2,19 - 2,81)	3,34	0,73
3.11 Malaltia de cadenes pesades	9762	0	0	-	-	-	-
3.12 Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	9596	2	0,13	0,03	(0 - 0,16)	0,04	1
4) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures		78	4,19	0,72	(0,55 - 0,96)	1,25	0,4
4.1 Micosis Fungoide/ Síndrome de Sézary	9700, 9701	23	29,49	0,18	(0,11 - 0,34)	0,39	0,32
4.2 Limfoma peritèric de cèl·lules T		35	44,87	0,35	(0,23 - 0,55)	0,59	0,37
4.2.1 Limfoma de cèl·lules T peritèriques NOS	9702	18	51,43	0,17	(0,1 - 0,33)	0,31	0,42
4.2.2 Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic	9705	8	22,86	0,06	(0,02 - 0,2)	0,16	0,35
4.2.3 Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	9708	2	5,71	0,02	(0 - 0,15)	0,04	-
4.2.4 Limfoma anaplàsic de cèl·lules grans ALK+	9714	2	5,71	0,05	(0,01 - 0,2)	0	0,25
4.2.5 Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T	9716	0	0	-	-	-	-
4.2.6 Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia	9717	1	2,86	0,01	(0 - 0,14)	0,04	-
4.2.7 Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	9726	0	0	-	-	-	-
4.2.8 Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	9709	4	11,43	0,03	(0,01 - 0,16)	0,04	0,33
4.2.9 Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	9724	0	0	-	-	-	-
4.2.10 Limfoma Hydroa vacciniiforme-like	9725	0	0	-	-	-	-
4.3 Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	9827	2	2,56	0,01	(0 - 0,14)	0,04	-
4.4 Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	9719	4	5,13	0,04	(0,01 - 0,17)	0,04	0,5
4.5 Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	9831	7	8,97	0,05	(0,02 - 0,18)	0,08	0,33
4.6 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T	9834	3	3,85	0,03	(0,01 - 0,16)	0,08	-
4.7 Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	9948	0	0	-	-	-	-
4.8 Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	9718	4	5,13	0,05	(0,01 - 0,2)	0,04	0,83
5) Neoplàsies limfoides, NOS	9590, 9591, 9820, 9970, 9971	56	3,01	0,28	(0,2 - 0,44)	0,27	0,58

* ASR(W): de l'anglès *world age standardized rate*, les taxes ajustades s'expressen x 100.000 persones/any. TR: de l'anglès *Truncated Rate* expressat x 100.000 persones/any segons l'interval d'edat de 35-64 anys. ICD-O: Classificació Internacional de Malalties per Oncologia; N: Número de casos; NOS: de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Taula 35. Incidència de les neoplàsies limfoides per les dones. Taxes ajustades per edat segons la població estàndard d'Europa 1976 [ASR(E76)], interval de confiança del 95% (IC del 95%), taxa truncada (TR)*, raó entre dones i homes (Ratio) fent servir la població de referència. Girona 1996 - 2015.

Codis ICD-O-3	N	%	ASR(E76)	(IC del 95%)	TR(E76)	Ratio (D/H)	
Neoplàsies limfoides, total	1.861	100,00	21,55	(20,51 - 22,64)	23,59	0,65	
1) Limfoma de Hodgkin	142	7,63	1,98	(1,65 - 2,36)	1,88	0,63	
1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic	133	93,66	1,86	(1,54 - 2,23)	1,66	0,65	
1.1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic ric en limfòcits	9651	3	2,26	0,03 (0,01 - 0,13)	0,04	0,12	
1.1.2 Limfoma de Hodgkin clàssic esclerosis nodular	9663-9667	101	75,94	1,48 (1,2 - 1,82)	1,34	0,93	
1.1.3 Limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta	9652	19	14,29	0,24 (0,14 - 0,4)	0,2	0,37	
1.1.4 Limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica	9653-9655	0	0	-	-	-	
1.1.5 Limfoma de Hodgkin clàssic, NOS	9650,9661-9662	10	7,52	0,12 (0,05 - 0,25)	0,07	0,43	
1.2 Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular	9659	9	6,34	0,12 (0,05 - 0,25)	0,23	0,4	
Limfomes no Hodgkin	1.663	89,36	19,11	(18,13 - 20,14)	21,42	0,66	
2) Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	84	4,51	1,38	(1,08 - 1,74)	0,67	0,64	
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	9728, 9811-9818, 9836	61	72,62	1,06 (0,8 - 1,38)	0,6	0,76	
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	9729, 9837	10	11,90	0,18 (0,09 - 0,34)	0,03	0,3	
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	9727, 9835	13	15,48	0,14 (0,07 - 0,28)	0,04	1	
3) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures	1.501	80,66	16,78	(15,88 - 17,73)	19,47	0,68	
3.1 Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	9670, 9823	309	20,59	3,21 (2,83 - 3,64)	3,43	0,58	
3.2 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B	9833	0	0	-	-	-	
3.3 Limfoma del Mantell	9673	22	1,47	0,21 (0,13 - 0,35)	0,12	0,19	
3.4 Limfoma limfoplasmaic/macroglobulinèmia de Waldenström	9671, 9761	47	3,13	0,5 (0,36 - 0,7)	0,65	0,51	
3.5 Limfoma difús de cèl·lula B gran	9678-9680,9688, 9684, 9712, 9735, 9737,9738	328	21,85	3,75 (3,33 - 4,22)	4,4	0,71	
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	9687, 9826	21	1,40	0,35 (0,21 - 0,55)	0,27	0,56	
3.7 Limfoma de la zona marginal		172	11,46	1,99 (1,69 - 2,34)	2,27	0,93	
3.7.1 Limfoma esplènic de la zona marginal	9689	30	17,44	0,35 (0,23 - 0,53)	0,36	0,73	
3.7.2 Limfoma de la zona marginal extranodal	9699 (excloent C77,0-C77,9)	123	71,51	1,44 (1,18 - 1,75)	1,7	0,93	
3.7.3 Limfoma de la zona marginal nodal	9699 (C77,0-C77,9)	19	11,05	0,19 (0,11 - 0,33)	0,21	1,58	
3.8 Limfoma fol·licular	9597, 9690, 9691, 9695, 9698	217	14,46	2,78 (2,41 - 3,21)	4,38	0,91	
3.9 Leucèmia de cèl·lules peludes	9940	4	0,27	0,05 (0,01 - 0,16)	0,09	0,14	
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques		379	25,25	3,91 (3,5 - 4,37)	3,82	0,72	
3.10.1 Plasmocitoma solitari ossi	9731	13	3,43	0,16 (0,08 - 0,3)	0,25	0,55	
3.10.2 Plasmocitoma extraossi	9734	5	1,32	0,06 (0,02 - 0,17)	0,08	0,67	
3.10.3 Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	9732-9733	361	95,25	3,69 (3,29 - 4,14)	3,49	0,73	
3.11 Malaltia de cadenes pesades	9762	0	0	-	-	-	
3.12 Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	9596	2	0,13	0,03 (0 - 0,13)	0,04	1	
4) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures	78	4,19	0,95	(0,74 - 1,21)	1,28	0,39	
4.1 Micosis Fungoide/ Síndrome de Sézary	9700, 9701	23	29,49	0,26 (0,16 - 0,42)	0,39	0,33	
4.2 Limfoma perifèric de cèl·lules T		35	44,87	0,45 (0,31 - 0,65)	0,6	0,36	
4.2.1 Limfoma de cèl·lules T perifèriques NOS	9702	18	51,43	0,23 (0,13 - 0,38)	0,32	0,42	
4.2.2 Limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic	9705	8	22,86	0,09 (0,04 - 0,21)	0,16	0,33	
4.2.3 Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	9708	2	5,71	0,03 (0 - 0,13)	0,04	-	
4.2.4 Limfoma anaplàstic de cèl·lules grans ALK+	9714	2	5,71	0,04 (0 - 0,15)	0	0,17	
4.2.5 Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T	9716	0	0	-	-	-	
4.2.6 Limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia	9717	1	2,86	0,02 (0 - 0,11)	0,04	-	
4.2.7 Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	9726	0	0	-	-	-	
4.2.8 Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	9709	4	11,43	0,04 (0,01 - 0,14)	0,04	0,31	
4.2.9 Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	9724	0	0	-	-	-	
4.2.10 Limfoma Hidroa vacciniforme-like	9725	0	0	-	-	-	
4.3 Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	9827	2	2,56	0,02 (0 - 0,11)	0,04	2	
4.4 Limfoma extranodal de cèl·lules NKT, tipus nasal	9719	4	5,13	0,05 (0,01 - 0,16)	0,04	0,56	
4.5 Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans	9831	7	8,97	0,08 (0,03 - 0,19)	0,08	0,38	
4.6 Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T	9834	3	3,85	0,04 (0,01 - 0,14)	0,08	-	
4.7 Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	9948	0	0	-	-	-	
4.8 Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	9718	4	5,13	0,05 (0,01 - 0,16)	0,04	0,5	
5) Neoplàsies limfoides, NOS	9590, 9591, 9820, 9970, 9971	56	3,01	0,45	(0,33 - 0,62)	0,29	0,63

* ASR(E76): de l'anglès *European age standardized rate*, les taxes ajustades s'expressen x 100.000 persones/any. TR: de l'anglès *Truncated Rate* expressat x 100.000 persones/any segons l'interval d'edat de 35-64 anys. ICD-O: Classificació Internacional de Malalties per Oncologia; N: Número de casos; NOS: de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Taula 36. Tendències de la incidència del global de les neoplàsies limfoides, segons els subgrups i tipus més importants. Girona 1996 – 2015.

	N	APC	IC 95%
Neoplàsies limfoides	4.367	0	(-0,8; 0,7)
Limfoma de Hodgkin	364	0,7	(-1,4; 2,9)
Limfoma de Hodgkin clàssic	336	0,5	(-1,6; 2,6)
Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular	28	40,4**	(-9,0; 116,5)
Limfomes no Hodgkin	3.886	0,3	(-0,5; 1,1)
Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	210	-1,6	(-4,2; 1,1)
Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	138	-1,3	(-5,6; 3,3)
Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	46	1,3**	(-27,1; 40,8)
Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	26	-15,7**	(-46,6; 33,2)
Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures	3.413	0,2	(-0,7; 1,0)
Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític cèl·lules petites	751	-0,6	(-2,2; 0,9)
Limfoma del Mantell	105	1,8	(-2,8; 6,6)
Limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström	128	1,2	(-1,4; 3,8)
Limfoma difús de cèl·lula B gran	733	0,5	(-1,1; 2,0)
Limfoma/leucèmia de Burkitt	60	-3,0	(-7,6; 1,9)
Limfoma de la zona marginal	339	0,3	(-1,0; 1,6)
Limfoma fol·licular	441	1,2	(-1,2; 3,6)
Leucèmia de cèl·lules peludes	32	12,2**	(-27,3; 73,2)
Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques	820	0,1	(-1,6; 1,8)
Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	4	19,0**	(-20,3; 77,6)
Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures	263	1,6	(-2,1; 5,4)
Micosis Fungoide/ Síndrome de Sézary	81	19,0**	(-15,1; 67,0)
Limfoma perifèric de cèl·lules T	130	4,1*	(0,1; 8,3)
Neoplàsies limfoides, NOS	117	-7,4*	(-11,2; -3,3)

N: nombre de casos del període;

APC: percentatge de canvi anual, de l'anglès *annual percent change*;

IC: Interval de confiança;

NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*;

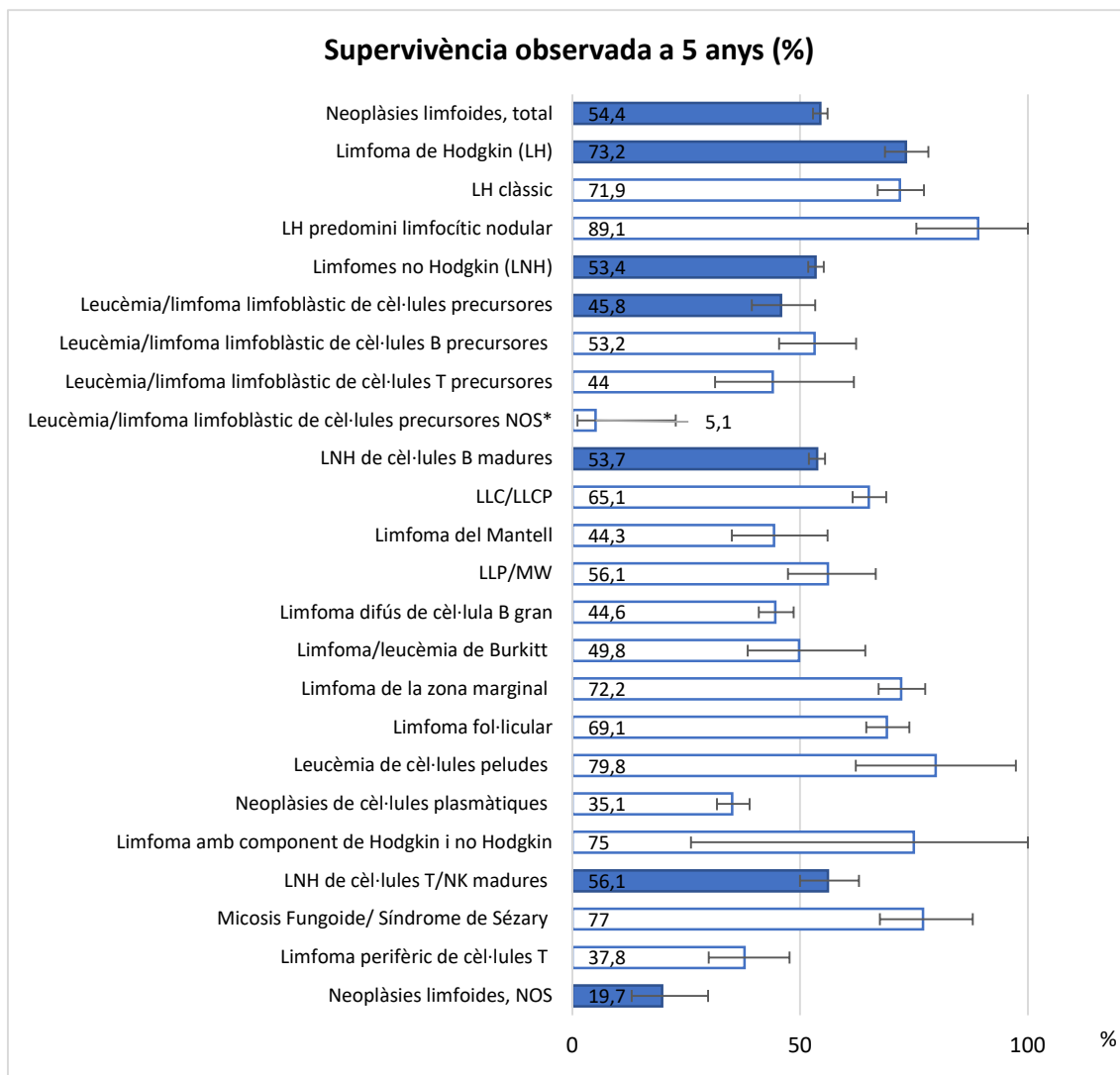
*estadísticament significatiu;

** els valors s'han obtingut canviant els ASR = 0,000001.

Taula 37. Supervivència observada i relativa a 5 anys del global de les neoplàsies limfoides, pels diferents subgrups i tipus més importants i per sexe amb interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

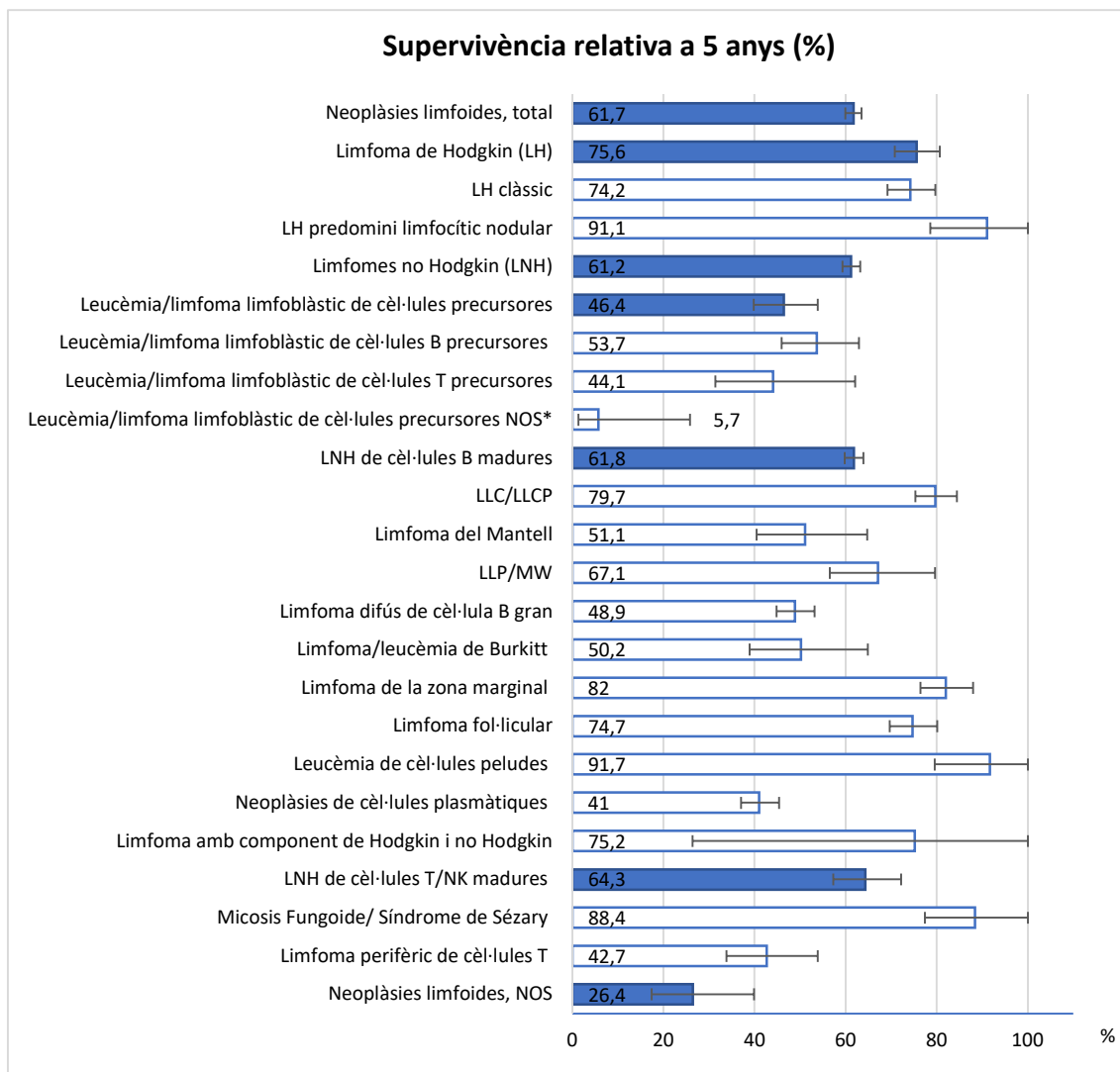
	N	SO (IC del 95%)	SR (IC del 95%)
Neoplàsies limfoides, total	4.294	54,4% (52,8% - 56,0%)	61,7% (59,9% - 63,5%)
Home	2.463	52,9% (50,8% - 55,0%)	61,1% (58,7% - 63,7%)
Dona	1.831	56,4% (54,0% - 58,9%)	62,4% (59,8% - 65,1%)
1) Limfoma de Hodgkin	362	73,2% (68,6% - 78,2%)	75,6% (70,8% - 80,7%)
Home	222	71,2% (65,2% - 77,8%)	74,0% (67,7% - 80,8%)
Dona	140	76,4% (69,4% - 84,0%)	78,0% (70,9% - 85,8%)
1.1 Limfoma de Hodgkin clàssic	334	71,9% (67,0% - 77,2%)	74,2% (69,2% - 79,7%)
Home	203	69,5% (63,1% - 76,5%)	72,3% (65,6% - 79,6%)
Dona	131	75,5% (68,3% - 83,6%)	77,1% (69,7% - 85,3%)
1.2 Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular	28	89,1% (75,5% - 100,0%)	91,1% (78,6% - 100,0%)
Home	19	89,5% (72,8% - 100,0%)	91,5% (76,4% - 100,0%)
Dona	9	88,9% (67,1% - 100,0%)	89,5% (68,2% - 100,0%)
Limfomes no Hodgkin	3.838	53,4% (51,8% - 55,2%)	61,2% (59,3% - 63,2%)
Home	2.193	51,8% (49,6% - 54,1%)	60,6% (58,0% - 63,3%)
Dona	1.645	55,7% (53,1% - 58,3%)	61,9% (59,1% - 64,8%)
2) Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	206	45,8% (39,4% - 53,3%)	46,4% (39,8% - 53,9%)
Home	125	45,5% (37,4% - 55,3%)	46,0% (37,8% - 55,9%)
Dona	81	46,6% (36,9% - 59,0%)	47,3% (37,4% - 59,7%)
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	138	53,2% (45,4% - 62,3%)	53,7% (45,9% - 62,9%)
Home	77	54,2% (44,0% - 66,7%)	54,5% (44,3% - 67,2%)
Dona	61	52,4% (41,3% - 66,3%)	53,1% (41,9% - 67,3%)
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	46	44,0% (31,3% - 61,8%)	44,1% (31,4% - 62,1%)
Home	36	42,1% (12,9% - 71,3%)	42,3% (13,1% - 71,5%)
Dona	10	53,3% (0,0% - 100,0%)	53,5% (0,0% - 100,0%)
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS*	22	5,1% (1,1% - 22,7%)	5,7% (1,3% - 25,8%)
Home*	12	8,3% (1,9% - 35,9%)	9,6% (2,2% - 41,4%)
Dona*	10	-	-
3) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures	3.371	53,7% (51,9% - 55,5%)	61,8% (59,8% - 63,9%)
Home	1.884	52,0% (49,6% - 54,5%)	61,3% (58,5% - 64,3%)
Dona	1.487	55,9% (53,2% - 58,6%)	62,4% (59,5% - 65,5%)
3.1 Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites	746	65,1% (61,5% - 68,9%)	79,7% (75,3% - 84,4%)
Home	438	64,8% (60,2% - 69,8%)	81,0% (75,2% - 87,2%)
Dona	308	65,6% (60,0% - 71,7%)	77,7% (71,1% - 85,0%)
3.3 Limfoma del Mantell	105	44,3% (35,0% - 56,0%)	51,1% (40,4% - 64,7%)
Home	83	47,4% (36,9% - 60,7%)	54,6% (42,6% - 70,1%)
Dona	22	32,9% (17,8% - 60,7%)	37,4% (20,2% - 69,1%)
3.4 Limfoma limfoplasmàctic/macroglobulinèmia de Waldenström	126	56,1% (47,3% - 66,6%)	67,1% (56,5% - 79,6%)
Home	80	53,8% (43,1% - 67,2%)	66,6% (53,4% - 83,1%)
Dona	46	60,1% (46,1% - 78,2%)	66,6% (51,1% - 86,7%)
3.5 Limfoma difús de cèl·lula B gran	730	44,6% (40,9% - 48,6%)	48,9% (44,8% - 53,2%)
Home	402	43,3% (38,4% - 48,8%)	48,3% (42,9% - 54,4%)
Dona	328	46,2% (40,9% - 52,3%)	49,5% (43,8% - 56,0%)
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	60	49,8% (38,5% - 64,3%)	50,2% (38,9% - 64,9%)
Home	39	46,9% (20,7% - 73,0%)	47,3% (21,1% - 73,4%)
Dona	21	55,4% (24,6% - 86,2%)	55,7% (25,0% - 86,5%)
3.7 Limfoma de la zona marginal	339	72,2% (67,2% - 77,5%)	82,0% (76,4% - 88,0%)
Home	167	68,0% (60,6% - 76,2%)	79,7% (71,0% - 89,4%)
Dona	172	75,9% (69,5% - 83,0%)	84,0% (76,9% - 91,7%)
3.8 Limfoma fol·licular	439	69,1% (64,5% - 74,0%)	74,7% (69,7% - 80,1%)
Home	222	66,6% (59,9% - 73,9%)	72,3% (65,1% - 80,2%)
Dona	217	71,5% (65,3% - 78,3%)	77,0% (70,3% - 84,3%)
3.9 Leucèmia de cèl·lules peludes	32	79,8% (62,2% - 97,4%)	91,7% (79,6% - 100,0%)
Home	28	77,4% (58,1% - 96,7%)	89,7% (75,7% - 100,0%)
Dona	4	-	-
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques	790	35,1% (31,7% - 38,9%)	41,0% (37,0% - 45,4%)
Home	423	32,5% (28,0% - 37,7%)	39,3% (33,8% - 45,7%)
Dona	367	37,9% (33,0% - 43,6%)	42,6% (37,1% - 49,0%)
3.12 Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin	4	75,0% (26,0% - 100,0%)	75,2% (26,4% - 100,0%)
Home	2	-	-
Dona	2	100,0% (100,0% - 100,0%)	100,0% (100,0% - 100,2%)
4) Limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures	261	56,1% (50,0% - 62,9%)	64,3% (57,3% - 72,2%)
Home	184	54,0% (46,8% - 62,3%)	63,3% (54,8% - 73,1%)
Dona	77	61,1% (50,6% - 73,8%)	67,1% (55,6% - 80,9%)
4.1 Micosis Fungoide/ Síndrome de Sézary	80	77,0% (67,5% - 87,9%)	88,4% (77,4% - 100,0%)
Home	58	77,9% (63,5% - 92,2%)	90,1% (79,8% - 100,0%)
Dona	22	75,7% (52,3% - 99,0%)	85,1% (65,8% - 100,0%)
4.2 Limfoma perifèric de cèl·lules T	130	37,8% (29,9% - 47,7%)	42,7% (33,8% - 53,9%)
Home	95	33,4% (24,7% - 45,0%)	38,8% (28,7% - 52,3%)
Dona	35	50,0% (22,8% - 77,1%)	52,2% (25,1% - 79,4%)
5) Neoplàsies limfoides, NOS	94	19,7% (13,0% - 29,8%)	26,4% (17,4% - 39,9%)
Home	48	18,1% (9,9% - 32,8%)	22,6% (12,4% - 41,0%)
Dona	46	21,4% (12,3% - 37,2%)	30,7% (17,7% - 53,4%)

N: nombre de casos inclosos en l'estudi de supervivència; SO: Supervivència Observada; SR: Supervivència Relativa; IC: Interval de confiança; NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*; * : SO i SR a un any.



LH: limfoma de Hodgkin;
 LNH: limfoma no Hodgkin;
 LLC/LLCP: leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites;
 LLP/MW: limfoma limfoplasmàtic/macroglobulinèmia de Waldenström;
 NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*;
 *: SO a un any.

Figura 13. Supervivència observada a 5 anys de les neoplàsies limfoides, dels diferents subgrups i dels tipus més importants, interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.



LH: limfoma de Hodgkin;

LNH: limfoma no Hodgkin;

LLC/LLCP: leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites;

LLP/MW: limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström;

NOS: no especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*;

* : SR a un any.

Figura 14. Supervivència relativa a 5 anys de les neoplàsies limfoides, dels diferents subgrups i dels tipus més importants, interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

Resultats en funció dels subgrups de neoplàsies limfoides

2. Incidència, tendència i supervivència dels limfomes de Hodgkin (LH)

2.1. Anàlisi de la incidència de tots els LH i segons tipus i subtipus histològic, sexe i edat

S'han registrat un total de 364 casos de LH que representen el 8,34% de totes les NL, 222 són homes i 142 són dones.

La incidència de tots els LH és de 2,79 casos per 100.000 habitants/any en CR i de 2,72 en ASR(E13). Per sexes, en homes la CR és de 3,39 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 3,33. En dones la CR és de 2,18 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 2,1. La ratio homes/dones és de 1,59 en ASR(E13), en homes IC 95% (2,9 - 3,82) i en dones IC 95% (1,77 - 2,48), sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana del total de LH és de 43,8 anys (42,9 en homes i 45,1 en dones) i el 50% de tots els LH estan per sota dels 39,7 anys. Per sexes, el 50% dels homes per sota dels 40 anys i el 50% de les dones per sota dels 39,2 anys.

La CumulR de tots els LH és de 0,19, 0,24 en homes i 0,14 en dones. La TR(E13) de tots els LH és de 2,59 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 3,26 i en dones 1,87.

Dins el subgrup de LH hi ha tipus i subtipus que corresponen als codis: 9651, 9663-9667, 9652-9655, 9650, 9661-9662, 9659 (veure l'apartat 2.4.1 de la Introducció i a Metodologia Taula 16).

Així doncs, seguidament es presenta l'anàlisi d'incidència pels diferents tipus i subtipus de LH.

Limfoma de Hodgkin clàssic (LHc)

S'han registrat un total de 336 casos de LHc que representa el 92,31% de tots els LH, 203 dels casos són homes i 133 dones.

El subtipus més freqüent en ambdós sexes és el LHc esclerosi nodular amb el 63,69%, seguit del LHc cel·lularitat mixta amb el 19,64%, el LHc NOS amb el 8,93%, el LHc ric en limfòcits amb un 6,25% i en darrer lloc el LHc depleció limfocítica amb un 1,49% dels casos.

La incidència per subtipus, de més a menys freqüent és la següent: 1) LHc esclerosi nodular amb una CR de 1,64 casos per 100.000 habitants/any i una ASR(E13) de 1,56, 2) LHc cel·lularitat mixta amb una CR i ASR(E13) de 0,51 casos per 100.000 habitants/any, 3) LHc NOS amb una CR de 0,23 casos/100.000 habitants/any i una ASR(E13) de 0,24. La resta tenen una incidència en CR per sota de 0,23 casos/100.000 habitants/any. La ratio homes/dones en ASR(E13) per subtipus en sentit decreixent: 1) en el LHc ric en limfòcits, és de 6,25, en homes IC 95% (0,15 - 0,42) i en dones IC 95% (0,01 - 0,13), 2) en el LHc cel·lularitat mixta és de 2,57, en homes IC 95% (0,53 - 0,98) i en dones IC 95% (0,17 - 0,45), 3) en el LHc NOS és de 2,06, en homes IC 95% (0,2 - 0,53) i en dones IC 95% (0,08 - 0,3), 4) en el LHc esclerosi nodular és de 1,13, en homes IC 95% (1,36 - 2,02) i en dones IC 95% (1,19 - 1,79), sent la més baixa dels

subtipus. Els 5 casos de LHc depleció limfocítica són tots homes. Els únics estadísticament significatius han estat el LHc ric en limfòcits i el LHc cel·lularitat mixta.

La incidència del global de LHc és de 2,57 casos per 100.000 habitants/any en CR i de 2,5 en ASR(E13). Per sexes, la CR i la ASR(E13) de tots els LHc, en homes és de 3,10 casos per 100.000 habitants/any i de 3,04 respectivament i per dones de 2,04 casos per 100.000 habitants/any en CR i de 1,96 en ASR(E13). La ratio homes/dones de tots els LHc és de 1,55 en ASR(E13), en homes IC 95% (2,63 - 3,51) i en dones IC 95% (1,64 - 2,33), sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana del total dels LHc és de 43,7 anys (43,2 en homes i 44,4 en dones) i el 50% de tots els LHc, esta per sota dels 39,1 anys. Per sexes, el 50% dels homes per sota dels 39,9 anys i el 50% de les dones per sota dels 38,1 anys.

Per subtipus de LHc, tant en el LHc ric en limfòcits com en el LHc esclerosis nodular el 50% és inferior a 34,4 i 36,7 anys respectivament, mentre que en el LHc cel·lularitat mixta el 50% és inferior als 46,4 anys i el LHc depleció limfocítica i LHc, NOS el 50% estan per sota dels 52,5 i 53,3 anys respectivament.

Quan ho analitzem per sexes, els LHc més freqüents: el LHc esclerosis nodular i el LHc cel·lularitat mixta, en els homes el 50% estan per sota dels 39,1 anys i 44,5 anys i en dones per sota dels 34,8 anys i 51,2 anys respectivament. Pel que fa a la resta de subtipus de LHc, en el LHc ric en limfòcits hi ha un total de 21 casos (18 homes i 3 dones) i en els homes el 50% són inferiors als 32,5 anys i en les dones les edats són més elevades, amb una mitjana de 74,2 anys i el 50% és superior a 82,5 anys. En el LHc depleció limfocítica hi ha un total de 5 casos registrats, tots són homes i el 50% per sobre dels 52,5 anys. En el LHc, NOS hi ha un total de 30 casos registrats (20 homes i 10 dones), el 50% dels homes estan per sobre dels 50 anys i les dones per sobre dels 67,5 anys.

La CumulR és de 0,17, 0,21 en homes i 0,13 en dones. La TR(E13) és de 2,27 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 2,86 i en dones 1,63.

Limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular (LHpln)

S'han registrat un total de 28 casos de LHpln que representa el 7,69% de tots els LH, 19 són homes i 9 dones.

La incidència del total de LHpln és de 0,21 casos per 100.000 habitants/any en CR i de 0,22 en ASR(E13).

Per sexes, en els homes la CR i l'ASR(E13) són iguals, de 0,29 casos per 100.000 habitants/any. En dones tant la CR com l'ASR(E13) te el valor de 0,14 casos per 100.000 habitants/any. La ratio homes/dones és de 2,07 en ASR(E13), en homes IC 95% (0,17 - 0,48) i en dones IC 95% (0,06 - 0,27), no sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana és de 44,6 anys (39,9 en homes i 54,7 en dones) i el 50% està per sota dels 43,8 anys. Per sexes el 50% dels homes per sota dels 41,2 anys i el 50% de les dones per sota dels 60,8 anys.

La CumulR és de 0,02, 0,02 en homes i 0,01 en dones. La TR(E13) és de 0,32 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 0,39 i en dones 0,24.

Es mostren les dades d'incidència de tots els LH i pels diferents tipus i subtipus comparat amb el global de les NL per ambdós sexes (Taula 38), per homes (Taula 39) i per dones (Taula 40).

Taula 38. Incidència global dels limfomes de Hodgkin, per tipus i subtipus. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	(IC del 95%)	CumulR	CRisk	ASR(E13)	(IC del 95%)	TR(E13)
NL	4.367	100,00	218	63,2	67,6	33,42	(32,43-34,41)	2,19	2,17	37,08	(35,98-38,21)	31,21
1) LH	364	8,34	18	43,8	39,7	2,79	(2,5-3,08)	0,19	0,19	2,72	(2,44-3,02)	2,59
1.1 LHc	336	92,31	17	43,7	39,1	2,57	(2,3-2,84)	0,17	0,17	2,5	(2,24-2,79)	2,27
1.1.1 LHc ric en limfòcits	21	6,25	1	40,1	34,4	0,16	(0,1-0,24)	0,01	0,01	0,15	(0,09-0,23)	0,13
1.1.2 LHc esclerosis nodular	214	63,69	11	41,1	36,7	1,64	(1,42-1,86)	0,11	0,11	1,56	(1,36-1,79)	1,42
1.1.3 LHc cel·lularitat mixta	66	19,64	3	48,6	46,4	0,51	(0,39-0,63)	0,03	0,03	0,51	(0,39-0,65)	0,48
1.1.4 LHc depleció limfocítica	5	1,49	0	49,5	52,5	0,04	(0,01-0,09)	0	0	0,04	(0,01-0,09)	0,04
1.1.5 LHc, NOS	30	8,93	2	52,7	53,3	0,23	(0,16-0,33)	0,01	0,01	0,24	(0,16-0,35)	0,2
1.2 LHpln	28	7,69	1	44,6	43,8	0,21	(0,14-0,3)	0,02	0,02	0,22	(0,15-0,32)	0,32

N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*; IC: interval de confiança; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013; NL: neoplàsies limfoides; LH: limfoma de Hodgkin; LHc: limfoma de Hodgkin clàssic; LHpln: limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular.

Taula 39. Incidència global dels limfomes de Hodgkin en homes, per tipus i subtipus. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	(IC del 95%)	CumulR	CRisk	ASR(E13)	(IC del 95%)	TR(E13)	Ratio
NL	2.506	100,00	125	61,8	66,1	38,24	(36,74-39,74)	2,63	2,60	45,71	(43,91-47,58)	37,69	1,54
1) LH	222	8,86	11	42,9	40,0	3,39	(2,94-3,84)	0,24	0,24	3,33	(2,9-3,82)	3,26	1,59
1.1 LHc	203	91,44	10	43,2	39,9	3,10	(2,67-3,53)	0,21	0,21	3,04	(2,63-3,51)	2,86	1,55
1.1.1 LHc ric en limfòcits	18	8,87	1	34,4	32,5	0,27	(0,16-0,43)	0,02	0,02	0,25	(0,15-0,42)	0,21	6,25
1.1.2 LHc esclerosis nodular	113	55,67	6	41,9	39,1	1,72	(1,4-2,04)	0,12	0,12	1,66	(1,36-2,02)	1,51	1,13
1.1.3 LHc cel·lularitat mixta	47	23,15	2	46,6	44,5	0,72	(0,51-0,93)	0,05	0,05	0,72	(0,53-0,98)	0,76	2,57
1.1.4 LHc depleció limfocítica	5	2,46	0	49,5	52,5	0,08	(0,03-0,19)	0,00	0,00	0,08	(0,03-0,21)	0,08	-
1.1.5 LHc, NOS	20	9,85	1	48,8	50,0	0,31	(0,19-0,48)	0,02	0,02	0,33	(0,2-0,53)	0,31	2,06
1.2 LHpln	19	8,56	1	39,9	41,2	0,29	(0,17-0,45)	0,02	0,02	0,29	(0,17-0,48)	0,39	2,07

N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*; IC: interval de confiança; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013; Ratio: raó entre homes i dones, de l'anglès *Ratio*; NL: neoplàsies limfoides; LH: limfoma de Hodgkin; LHc: limfoma de Hodgkin clàssic; LHpln: limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular.

Taula 40. Incidència global dels limfomes de Hodgkin en dones, per tipus i subtipus. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	(IC del 95%)	CumulR	CRisk	ASR(E13)	(IC del 95%)	TR(E13)	Ratio (D/H)
NL	1.861	100,00	93	65,0	69,6	28,56	(27,26-29,86)	1,76	1,74	29,73	(28,38-31,13)	24,52	0,65
1) LH	142	7,63	7	45,1	39,2	2,18	(1,82-2,54)	0,14	0,14	2,1	(1,77-2,48)	1,87	0,63
1.1 LHc	133	93,66	7	44,4	38,1	2,04	(1,69-2,39)	0,13	0,13	1,96	(1,64-2,33)	1,63	0,64
1.1.1 LHc ric en limfòcits	3	2,26	0	74,2	82,5	0,05	(0,01-0,15)	0,00	0,00	0,04	(0,01-0,13)	0,04	0,16
1.1.2 LHc esclerosis nodular	101	75,94	5	40,2	34,8	1,55	(1,25-1,85)	0,11	0,11	1,47	(1,19-1,79)	1,32	0,89
1.1.3 LHc cel·lularitat mixta	19	14,29	1	53,6	51,2	0,29	(0,17-0,45)	0,02	0,02	0,28	(0,17-0,45)	0,19	0,39
1.1.4 LHc depleció limfocítica	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.1.5 LHc, NOS	10	7,52	0	60,5	67,5	0,15	(0,07-0,28)	0,01	0,01	0,16	(0,08-0,3)	0,08	0,48
1.2 LHpln	9	6,34	0	54,7	60,8	0,14	(0,06-0,27)	0,01	0,01	0,14	(0,06-0,27)	0,24	0,48

N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*; IC: interval de confiança; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013; Ratio (D/H): raó entre dones i homes, de l'anglès *Ratio*; NL: neoplàsies limfoides; LH: limfoma de Hodgkin; LHc: limfoma de Hodgkin clàssic; LHpln: limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular.

La incidència de tots els LH i pels diferents tipus i subtipus per ambdós sexes i separats per sexes juntament amb la resta de NL es mostra a les Taules 21, 26 i 31.

L'anàlisi de les taxes estandarditzades d'incidència del LH d'ambdós sexes i per separat, homes i dones, per les diferents poblacions de referència (E13, US, W i E76) es mostra a les Taules 22-25, 27-30 i 32-35.

Es descriu la taxa específica per grups d'edat del global dels LH, dels tipus i subtipus.

En el global dels LH obtenim dos pics d'incidència, un en gent més jove, que s'inicia en els primers anys i va augmentant fins els 35 anys i un altre pic que s'inicia als 70 anys i va augmentant fins els 80-84 anys, per després tornar a disminuir (Figura 15).

Aquests pics d'incidència són més evidents en el LHc que en el LHpln tot i que en aquest darrer, s'objectiva un pic en els 60-64 anys. És en el LHc esclerosis nodular on són més evidents els dos pics d'incidència, amb un pic que s'inicia als 5 anys i va augmentant fins un màxim al voltant dels 30 anys i l'altre pic que s'inicia al voltant dels 60 anys fins un màxim sobre els 80 anys. En el LHc cel·lularitat mixta i el LHc, NOS els pics són en edats més avançades. En el primer un pic d'incidència que s'inicia en els 70 anys amb un màxim als 80 anys i en el segon el pic s'inicia als 75 anys i augmenta fins un màxim als 85 anys (Figures 16 i 17).

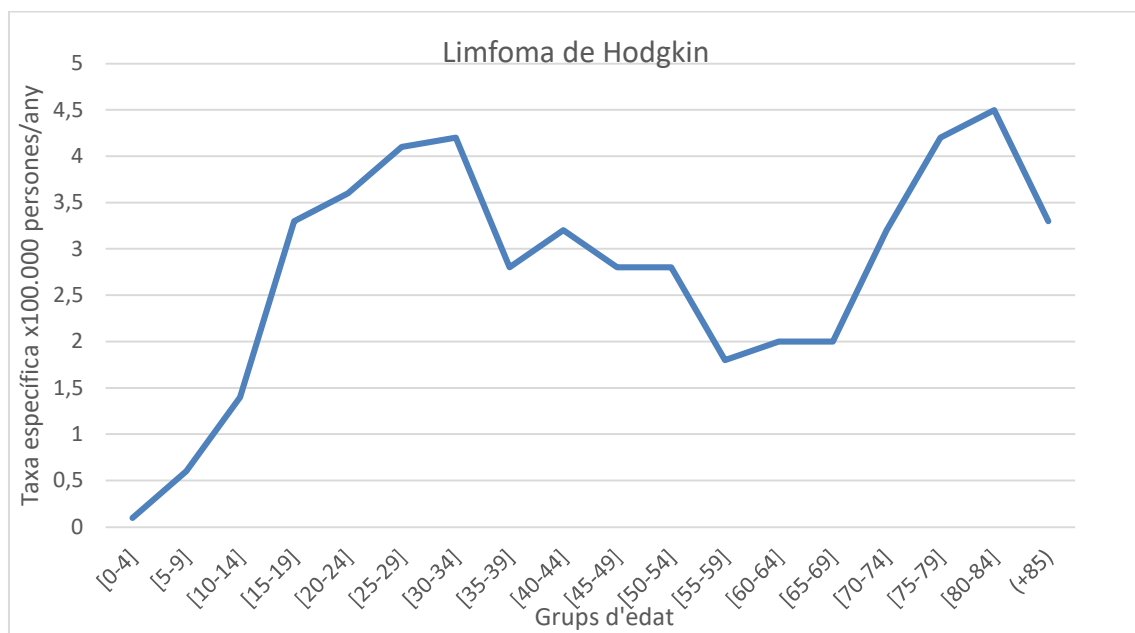


Figura 15. Taxa específica per grups d'edat del limfoma de Hodgkin. Girona 1996 – 2015.

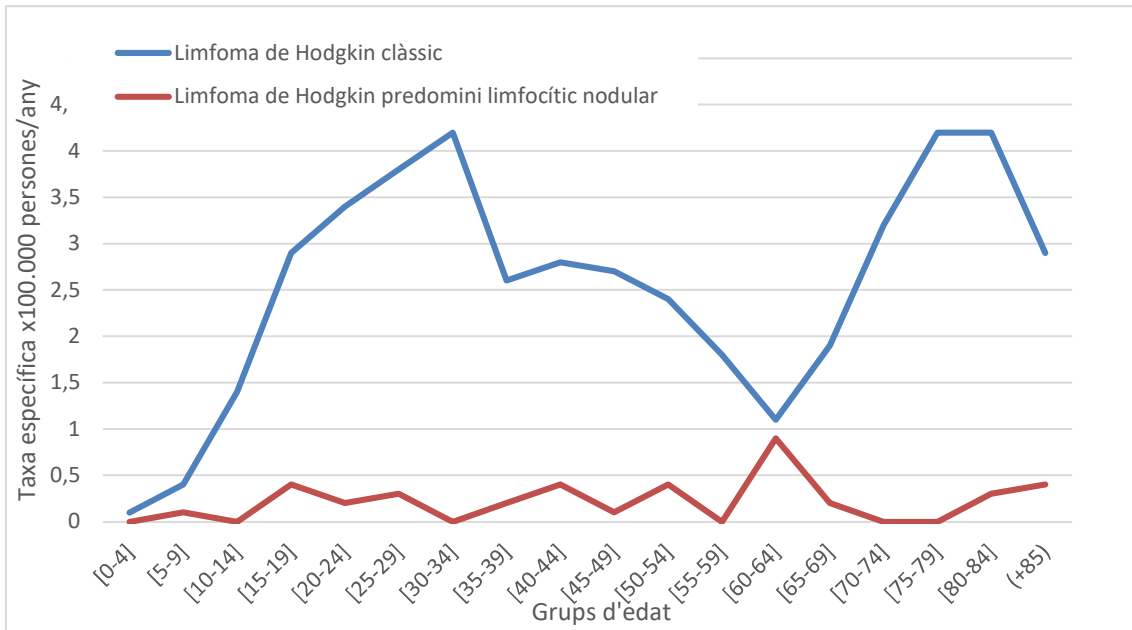
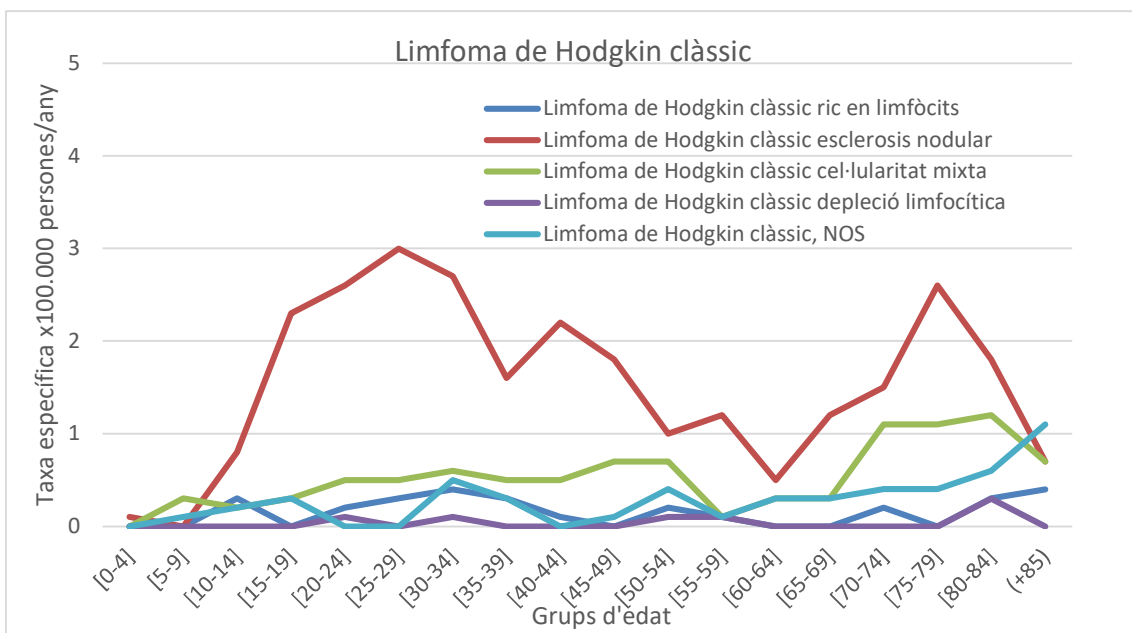


Figura 16. Taxa específica per grups d'edat en funció del tipus de limfoma de Hodgkin, en blau el limfoma de Hodgkin clàssic i en vermell el limfoma de Hodgkin predomini limfocític nodular. Girona 1996 - 2015.



NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Figura 17. Taxa específica per grups d'edat únicament del limfoma de Hodgkin clàssic per subtipus. Girona 1996 - 2015.

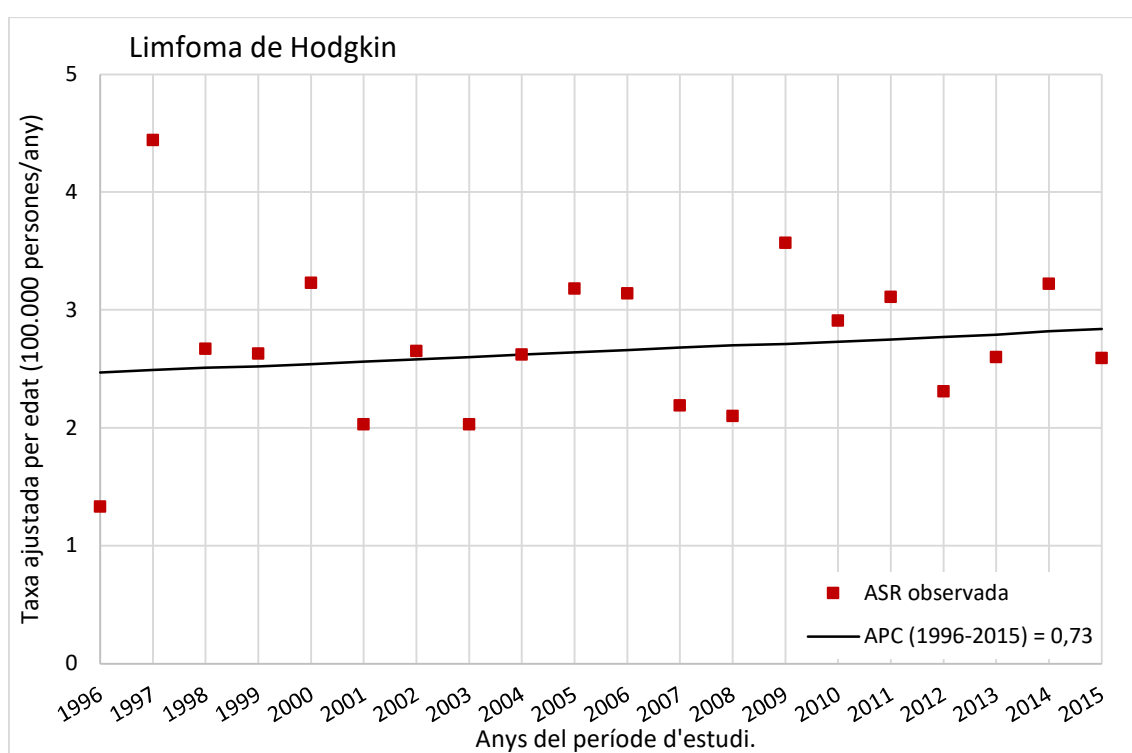
2.2. Càlcul de la tendència de la incidència del global dels LH i per tipus histològic

La tendència de la incidència al llarg del període estudiat és constant, amb una APC de 0,7 amb IC 95% (-1,4; 2,9). No s'han evidenciat diferències estadísticament significatives.

La tendència de la incidència tant del LHc com del LHpln és constant, amb una APC pel LHc de 0,5 amb IC 95% (-1,6; 2,6) i una APC pel LHpln de 40,4 amb IC 95% (-9,0; 116,5). No s'han demostrat diferències estadísticament significatives.

La Taula 36 mostra la tendència temporal d'incidència en ASR(E13) de tots els LH i dels diferents tipus histològics.

La gràfica de la tendència global del LH en ASR(E13) es mostra a la Figura 18.



ASR: taxa ajustada per edat, de l'anglès *age standardized rate*;

APC: percentatge de canvi anual, de l'anglès *annual percent change*.

Figura 18. Tendència de la incidència del limfoma de Hodgkin i el seu resultat del percentatge de canvi anual. Girona 1996 – 2015.

2.3. Estimació de la supervivència del global dels LH, per tipus histològic i sexe

La SO global del LH a 5 anys és del 73,2% (IC 95%: 68,6% - 78,2%) i la SR del 75,6% (IC 95%: 70,8% - 80,7%). Per sexe, la SO en homes és del 71,2% (IC 95%: 65,2% - 77,8%) i en dones del 76,4% (IC 95%: 69,4% - 84,0%) i la SR a 5 anys dels homes és del 74,0% (IC 95%: 67,7% - 80,8%) i les dones del 78,0% (IC 95%: 70,9% - 85,8%), sense diferències estadísticament significatives entre homes i dones pels IC (Taula 37). En la Figura 19 es mostra la SO global del LH a 5 anys.

L'anàlisi per tipus de LH, el LHpln és el que mostra millor supervivència amb una SO a 5 anys del 89,1% (IC 95%: 75,5% - 100%) i una SR a 5 anys del 91,1% (IC 95%: 78,6% - 100%) i en segon lloc el LHc amb una SO del 71,9% (IC 95%: 67,0% - 77,2%) i una SR del 74,2% (IC 95%: 69,2% - 79,7%). Per sexe, en el LHpln la SO a 5 anys dels homes és del 89,5% (IC 95%: 72,8% - 100,0%) i de les dones del 88,9% (IC 95%: 67,1% - 100,0%) i la SR a 5 anys dels homes és del 91,5% (IC 95%: 76,4% - 100,0%) i de les dones del 89,5% (IC 95%: 68,2% - 100,0%). En el LHc la SO a 5 anys dels homes és del 69,5% (IC 95%: 63,1% - 76,5%) i de les dones del 75,5% (IC 95%: 68,3% - 83,6%) i la SR a 5 anys dels homes és del 72,3% (IC 95%: 65,6% - 79,6%) i de les dones del 77,1% (IC 95%: 69,7% - 85,3%). Sense diferències estadísticament significatives entre homes i dones pels IC (Taula 37).

Aquest resultat es mostra a la Figura 20, de supervivència comparativa del LHc i LHpln a 5 anys. No s'evidencien diferències estadísticament significatives entre els dos tipus de LH, tot i que el nombre de casos és molt diferent.

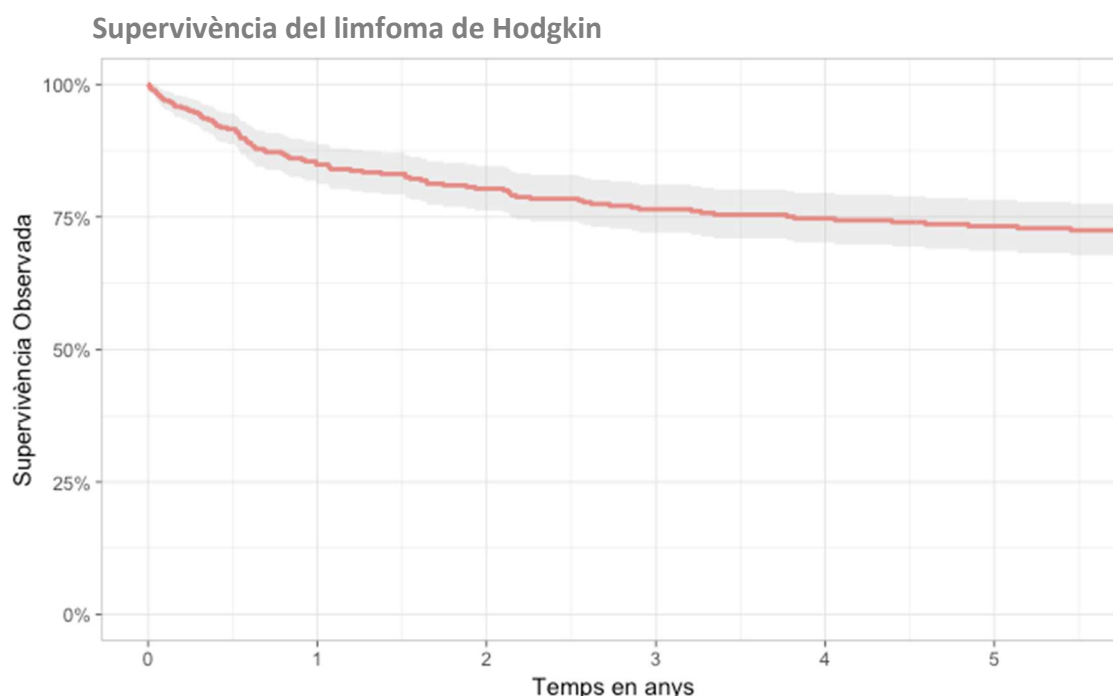
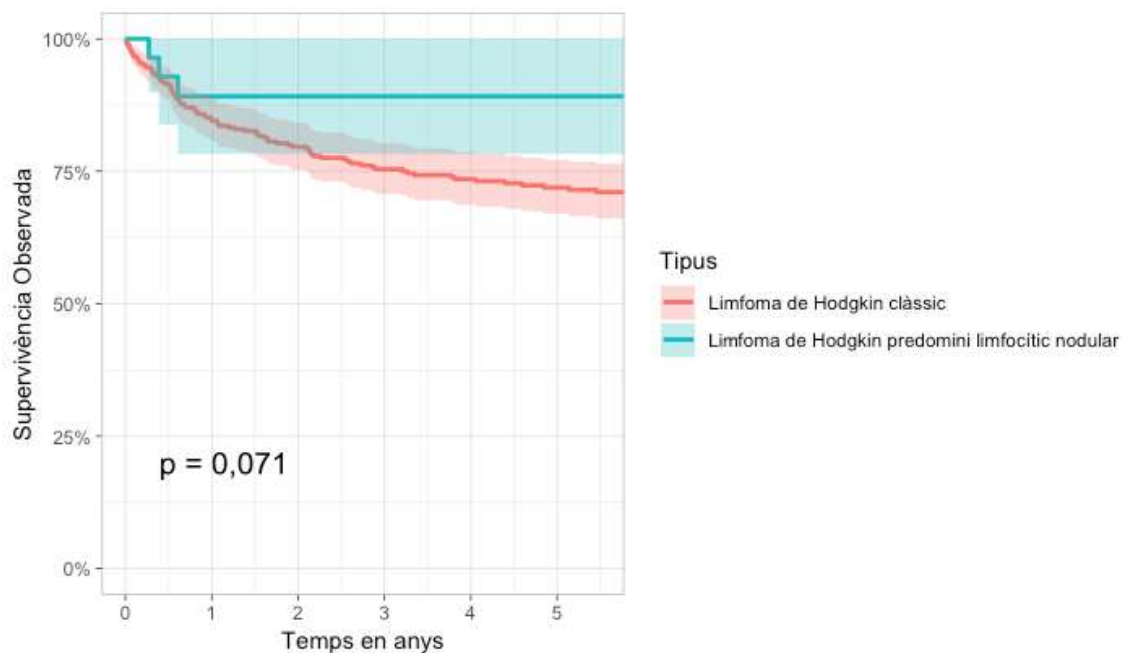


Figura 19. Supervivència observada a 5 anys del global del limfoma de Hodgkin. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 - 2015.

Supervivència segons el tipus de limfoma de Hodgkin



P-valor: *log rank test* ($\alpha = 0,05$) comparant les corbes de supervivència.

Figura 20. Supervivència observada a 5 anys dels tipus de limfoma de Hodgkin. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 - 2015.

3. Incidència, tendència i supervivència dels limfomes no Hodgkin (LNH)

3.1. Anàlisi de la incidència de tots els LNH i segons sexe i edat

S'han registrat un total de 3.886 casos de LNH que representen el 88,99% del total de les NL, 2.223 són homes i 1.663 són dones.

La incidència global dels LNH en CR és de 29,74 casos per 100.000 habitants/any i en ASR(E13) de 33,35.

Per sexes, en homes la CR és de 33,92 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 41,18. En dones la CR és de 25,52 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 26,79. La ratio homes/dones és de 1,54 en ASR(E13), en homes IC 95% (39,46 - 42,97) i en dones IC 95% (25,51 - 28,12), sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana global dels LNH és de 64,7 anys (63,5 anys en homes i 66,3 anys en dones) i el 50% de tots els LNH estan per sobre dels 68,6 anys. Per sexes el 50% dels homes per sobre dels 67,3 anys i el 50% de les dones per sobre dels 70,3 anys.

La CumulR és de 1,96, 2,35 en homes i 1,59 en dones. El CRisk és de 1,94, 2,32 en homes i 1,58 en dones pel que un de cada 51,5 habitants farà un LNH a l'edat de 74 anys, un de cada 43,1 homes i una de cada 63,2 dones.

La TR(E13) és de 28,19 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 33,89 i en dones 22,33.

Es mostren les dades d'incidència del LNH comparat amb el global de les NL per ambdós sexes (Taula 41), per homes (Taula 42) i per dones (Taula 43). En aquestes taules s'han omès els IC i la ratio que es poden consultar a les Taules 21, 22, 26, 27, 31 i 32.

Taula 41. Incidència global dels limfomes no Hodgkin. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	CumulR	CRisk	ASR(E13)	TR(E13)
NL	4.367	100	218	63,2	67,6	33,42	2,19	2,17	37,08	31,21
LNH	3.886	88,99	194	64,7	68,6	29,74	1,96	1,94	33,35	28,19

N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013; NL: neoplàsies limfoides; LNH: limfomes no Hodgkin.

Taula 42. Incidència global dels limfomes no Hodgkin en homes. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	CumulR	CRisk	ASR(E13)	TR(E13)
NL	2.506	100,00	125	61,8	66,1	38,24	2,63	2,60	45,71	37,69
LNH	2.223	88,71	111	63,5	67,3	33,92	2,35	2,32	41,18	33,89

N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013; NL: neoplàsies limfoides; LNH: limfomes no Hodgkin.

Taula 43. Incidència global dels limfomes no Hodgkin en dones. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	CumulR	CRisk	ASR(E13)	TR(E13)
NL	1.861	100,00	93	65,0	69,6	28,56	1,76	1,74	29,73	24,52
LNH	1.663	89,36	83	66,3	70,3	25,52	1,59	1,58	26,79	22,33

N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013; NL: neoplàsies limfoides; LNH: limfomes no Hodgkin.

L'anàlisi incidència de tots els LNH per ambdós sexes i per separat, homes i dones juntament amb altres NL es mostra a les Taules 21, 26 i 31.

L'anàlisi de les taxes estandarditzades d'incidència del LNH d'ambdós sexes i per separat, homes i dones, per les diferents poblacions de referència (E13, US, W i E76) es mostra a les Taules 22-25, 27-30 i 32-35.

S'analitza la incidència en terme de taxa específica per grups d'edat del global dels LNH.

La incidència augmenta a partir dels 30 anys i es fa més evident a mida que augmenta l'edat i amb un pic màxim al voltant dels 80 anys (Figura 21).

Per analitzar més detingudament els pics d'edat segons cada subgrup de LNH s'han mostrat les taxes específiques per grups d'edat per separat en funció del subgrup com es mostra a la Figura 22.

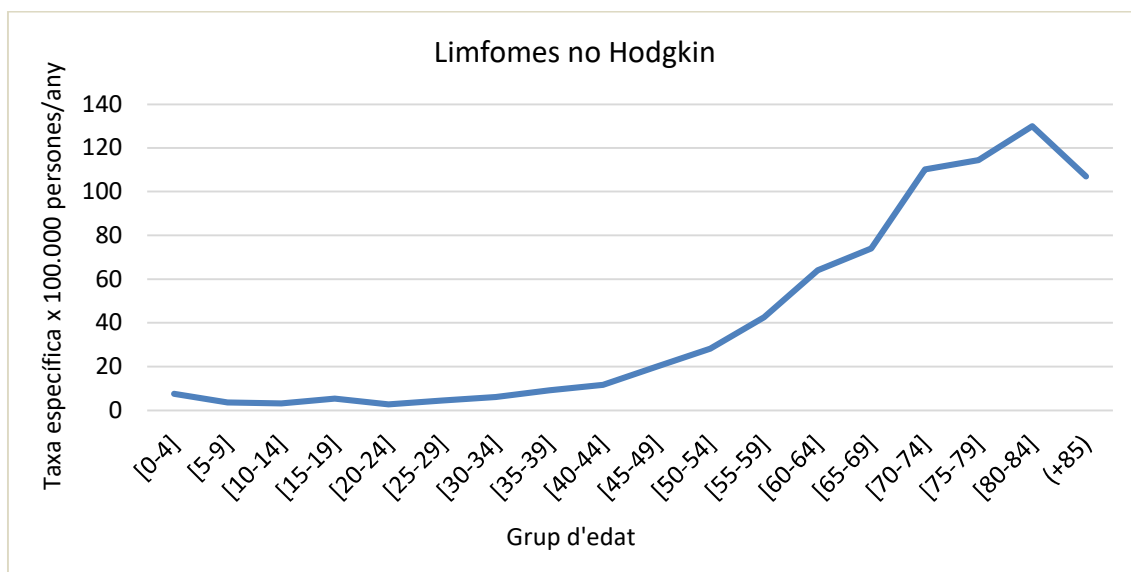
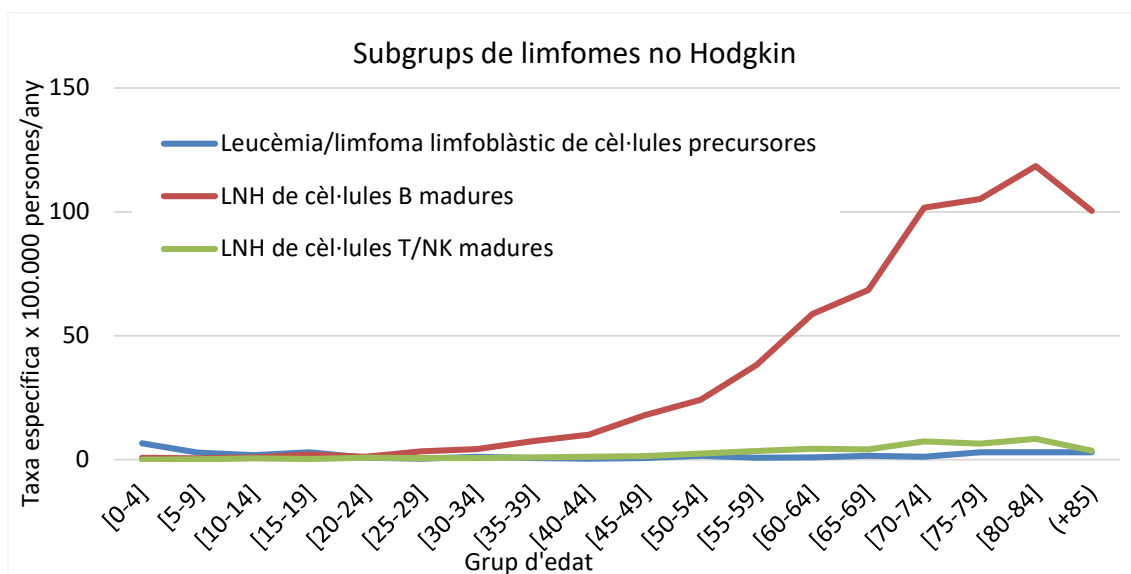


Figura 21. Taxa específica per grups d'edat del global de limfomes no Hodgkin. Girona 1996 -2015.



LNH: limfomes no Hodgkin.

Figura 22. Taxa específica per grups d'edat per subgrups de limfomes no Hodgkin. Girona 1996 - 2015.

Tal i com s'ha descrit a Resultats (apartat "1. Resultats del global de les neoplàsies limfoides"), cal tenir en compte que hem aplicat la mateixa escala independentment de la incidència a cada subgrup de LNH. Donat que el subgrup de LNH de cèl·lules B madures representa el 78,15% de tots els LNH, és difícil d'obtenir els pics que poden presentar altres subgrups menys representats.

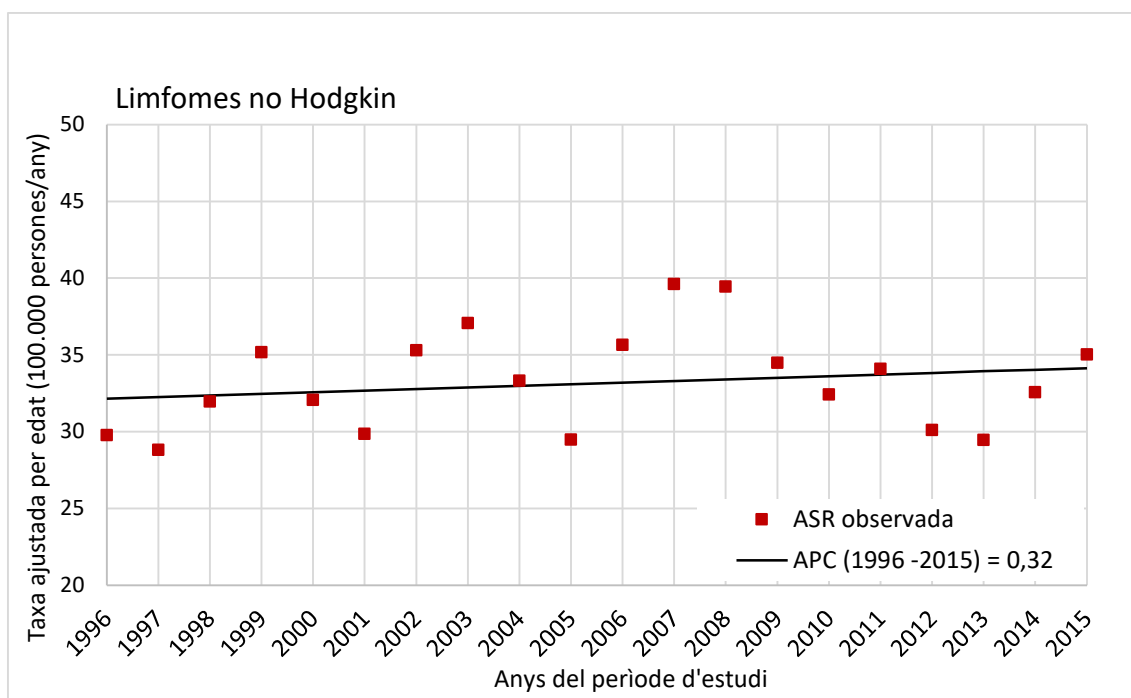
Per aquest motiu hem analitzat la taxa específica per grups d'edat pels diferents subgrups de LNH canviant l'escala i l'hem adequat a la incidència per grups d'edat com es mostra a la Figura 26 de l'apartat 4.1.1, a la Figura 32 de l'apartat 4.2.1 i a la Figura 47 de l'apartat 4.3.1.

3.2. Càlcul de la tendència de la incidència de la totalitat dels LNH

La tendència de la incidència al llarg del període estudiat és constant, APC de 0,3 amb IC 95% (-0,5; 1,1). No s'han evidenciat diferències estadísticament significatives.

La Taula 36 mostra la tendència temporal d'incidència en ASR(E13) de tots els LNH.

La gràfica de la tendència en ASR(E13) es mostra a la Figura 23.



ASR: taxa ajustada per edat, de l'anglès *age standardized rate*;

APC: percentatge de canvi anual, de l'anglès *annual percent change*.

Figura 23. Tendència de la incidència del limfoma no Hodgkin i el seu resultat del percentatge de canvi anual. Girona 1996 – 2015.

3.3. Estimació de la supervivència del global dels LNH i per sexe

La SO a 5 anys global dels LNH és del 53,4% (IC 95%: 51,8% - 55,2%) i la SR del 61,2% (IC 95%: 59,3% - 63,2%). Per sexe, la SO a 5 anys dels homes és del 51,8% (IC 95%: 49,6% - 54,1%) i de les dones del 55,7% (IC 95%: 53,1% - 58,3%) i la SR a 5 anys dels homes és del 60,6% (IC 95%: 58,0% - 63,3%) i de les dones del 61,9% (IC 95%: 59,1% - 64,8%), sense diferències estadísticament significatives entre homes i dones pels IC (Taula 37). La corba de SO del global dels LNH a 5 anys es mostra a la Figura 24.

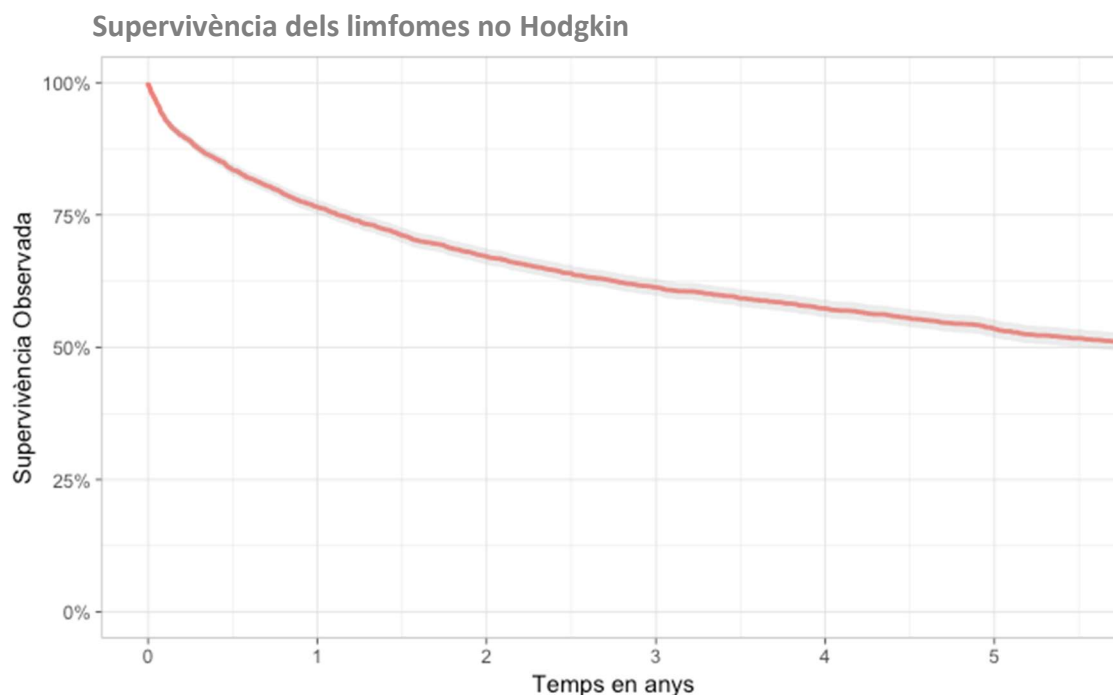
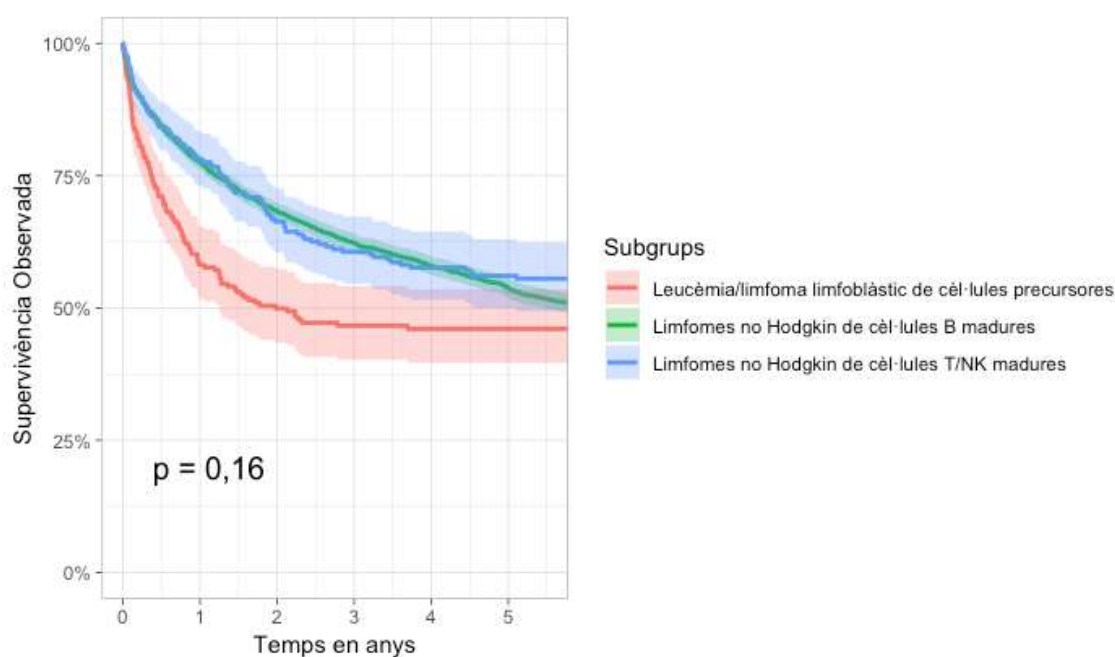


Figura 24. Supervivència observada a 5 anys del global dels limfomes no Hodgkin. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 - 2015.

La Figura 25 mostra les corbes de SO a 5 anys amb l'IC del 95% dels tres subgrups de LNH, la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors, el LNH de cèl·lules B madures i el LNH de cèl·lules T/NK madures.

Supervivència segons el subgrup de limfoma no Hodgkin



P-valor: *log rank test* ($\alpha = 0,05$) comparant les corbes de supervivència.

Figura 25. Supervivència observada a 5 anys dels subgrups de limfomes no Hodgkin. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

4. Incidència, tendència i supervivència dels diferents subgrups de limfomes no Hodgkin (LNH)

4.1. Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors

4.1.1. Anàlisi de la incidència de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors i segons tipus histològic, sexe i edat

S'han registrat un total de 210 casos, que representa un 4,81% de totes les NL, 126 són homes i 84 són dones.

Per ambdós sexes el tipus més freqüent és la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors representant el 65,71% dels casos, seguit de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors amb el 21,90% dels casos i en tercer lloc la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS amb el 12,38% dels casos.

Per sexes, la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors representa en dones el 72,62% dels casos i en homes el 61,11% i la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors en dones és el 11,90% dels casos i en els homes el 28,57%.

La incidència per tipus, de més a menys és la següent: 1) leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors de 1,06 casos per 100.000 habitants/any en CR i 1,08 en ASR(E13), 2) leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors de 0,35 casos per 100.000

habitants/any en CR i 0,34 en ASR(E13) i 3) leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS de 0,2 casos per 100.000 habitants/any en CR i 0,22 en ASR(E13)

Per tipus histològic la ratio homes/dones de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors és de 1,25 en ASR(E13), en homes IC 95% (0,94 - 1,52) i en dones IC 95% (0,73 - 1,24). La ratio homes/dones de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors és de 3,53 en ASR(E13), en homes IC 95% (0,37 - 0,75) i en dones IC 95% (0,07 - 0,28). En la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS, la ratio homes/dones en ASR(E13) és de 1,37, en homes IC 95% (0,14 - 0,46) i en dones IC 95% (0,1 - 0,33). L'únic que és estadísticament significatiu és la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors, mostrant en aquest tipus una major freqüència en homes que en dones.

La incidència global de les leucèmies/limfomes limfoblàstic de cèl·lules precursors és de 1,61 casos per 100.000 habitants/any en CR i de 1,64 en ASR(E13). Per sexes, en homes la incidència de totes les leucèmies/limfomes limfoblàstic de cèl·lules precursors en CR és de 1,92 casos per 100.000 habitant/any i en ASR(E13) de 1,99. En les dones, la CR és de 1,29 casos per 100.000 habitants/any i en ASR(E13) de 1,3. La ratio homes/dones és de 1,53 en ASR(E13), en homes IC 95% (1,65 - 2,39) i en dones IC 95% (1,04 - 1,62), diferència estadísticament significativa.

L'edat mitjana del total de leucèmies/limfomes limfoblàstic de cèl·lules precursors és de 34 anys (31,8 en homes i 37,3 en dones) i el 50% de totes les leucèmies/limfomes limfoblàstic de cèl·lules precursors estan per sota dels 25 anys (per sota dels 19,7 anys en homes i per sota dels 33 anys en dones).

En la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors com de cèl·lules T precursors el 50% esta per sota dels 18,2 i 20 anys respectivament, però en la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS l'edat mitjana és de 70,2 anys i el 50% esta per sobre dels 80 anys (per sobre dels 80,5 en homes i dels 78,8 en dones).

La CumulR del total de leucèmies/limfomes limfoblàstic de cèl·lules precursors és de 0,12, 0,15 en homes i 0,10 en dones.

La TR(E13) per l'interval d'edat de 35-64 anys del global de les leucèmies/limfomes limfoblàstic de cèl·lules precursors és de 0,83 casos per 100.000 persones/any, en homes 0,97 i en dones 0,68. La TR(E13) de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors és de 0,65 casos per 100.000 persones/any, en homes 0,68 i en dones 0,61. La TR(E13) de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors és de 0,12 casos per 100.000 persones/any, en homes 0,2 i en dones 0,03. La TR(E13) de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS és de 0,07 casos per 100.000 persones/any, en homes 0,09 i en dones 0,05.

Es mostren les dades d'incidència global de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors i pels diferents tipus comparat amb el global de les NL i dels LNH per ambdós sexes (Taula 44), per homes (Taula 45) i per dones (Taula 46).

Taula 44. Incidència global de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors i per tipus. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	(IC del 95%)	CumulR	CRisk	ASR(E13)	(IC del 95%)	TR(E13)
NL	4.367	100,00	218	63,2	67,6	33,42	(32,43-34,41)	2,19	2,17	37,08	(35,98-38,21)	31,21
LNH	3.886	88,99	194	64,7	68,6	29,74	(28,8-30,68)	1,96	1,94	33,35	(32,3-34,42)	28,19
2)Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	210	4,81	10	34	25	1,61	(1,39-1,83)	0,12	0,12	1,64	(1,42-1,88)	0,83
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	138	65,71	7	30	18,2	1,06	(0,88-1,24)	0,09	0,09	1,08	(0,91-1,28)	0,65
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	46	21,90	2	25,4	20	0,35	(0,25-0,45)	0,03	0,03	0,34	(0,25-0,46)	0,12
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	26	12,38	1	70,2	80	0,2	(0,13-0,29)	0,01	0,01	0,22	(0,14-0,32)	0,07

N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*; IC: interval de confiança; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013; NL: neoplàsies limfoides; LNH: limfomes no Hodgkin.

Taula 45. Incidència global de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors i per tipus en homes. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	(IC del 95%)	CumulR	CRisk	ASR(E13)	(IC del 95%)	TR(E13)	Ratio
NL	2.506	100,00	125	61,8	66,1	38,24	(36,74-39,74)	2,63	2,60	45,71	(43,91-47,58)	37,69	1,54
LNH	2.223	88,71	111	63,5	67,3	33,92	(32,51-35,33)	2,35	2,32	41,18	(39,46-42,97)	33,89	1,54
2)Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	126	5,03	6	31,8	19,7	1,92	(1,58-2,26)	0,15	0,15	1,99	(1,65-2,39)	0,97	1,53
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	77	61,11	4	27,0	15,8	1,17	(0,91-1,43)	0,10	0,10	1,2	(0,94-1,52)	0,68	1,25
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	36	28,57	2	25,8	20,0	0,55	(0,37-0,73)	0,04	0,04	0,53	(0,37-0,75)	0,2	3,53
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	13	10,32	1	76,7	80,5	0,20	(0,11-0,34)	0,01	0,01	0,26	(0,14-0,46)	0,09	1,37

N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*; IC: interval de confiança; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013; NL: neoplàsies limfoides; LNH: limfomes no Hodgkin; Ratio: raó entre homes i dones, de l'anglès *Ratio*.

Taula 46. Incidència global de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors i per tipus en dones. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	(IC del 95%)	CumulR	CRisk	ASR(E13)	(IC del 95%)	TR(E13)	Ratio (D/H)
NL	1.861	100,00	93	65,0	69,6	28,56	(27,26-29,86)	1,76	1,74	29,73	(28,38-31,13)	24,52	0,65
LNH	1.663	89,36	83	66,3	70,3	25,52	(24,29-26,75)	1,59	1,58	26,79	(25,51-28,12)	22,33	0,65
2) Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	84	4,51	4	37,3	33,0	1,29	(1,01-1,57)	0,10	0,10	1,3	(1,04-1,62)	0,68	0,65
2.1 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors	61	72,62	3	33,8	31,9	0,94	(0,7-1,18)	0,08	0,08	0,96	(0,73-1,24)	0,61	0,8
2.2 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	10	11,90	0	24,0	17,0	0,15	(0,07-0,28)	0,01	0,01	0,15	(0,07-0,28)	0,03	0,28
2.3 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	13	15,48	1	63,7	78,8	0,20	(0,11-0,34)	0,01	0,01	0,19	(0,1-0,33)	0,05	0,73

N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*; IC: interval de confiança; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013; NL: neoplàsies limfoides; LNH: limfomes no Hodgkin; Ratio (D/H): raó entre dones i homes, de l'anglès *Ratio*.

La incidència global de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors i pels diferents tipus per ambdós sexes i separat per sexes juntament amb la resta de NL es mostra a les Taules 21, 26 i 31.

L'anàlisi de les taxes estandarditzades d'incidència de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors d'ambdós sexes i per separat, homes i dones, per les diferents poblacions de referència (E13, US, W i E76) es mostra a les Taules 22-25, 27-30 i 32-35.

S'estudia la taxa específica per grups d'edat del global de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors i dels diferents tipus.

Pel global dels casos obtenim tres pics més destacables. Un pic entre els 0-4 anys, entre els 15-19 anys i un altre pic a partir dels 75-79 anys (Figura 26). Si desglossem aquesta taxa segons els tipus de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors s'observa que el pic en gent jove és degut als tipus de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B i T precursors i que en canvi, el pic en persones a partir dels 75 anys és degut a la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS (Figura 27).

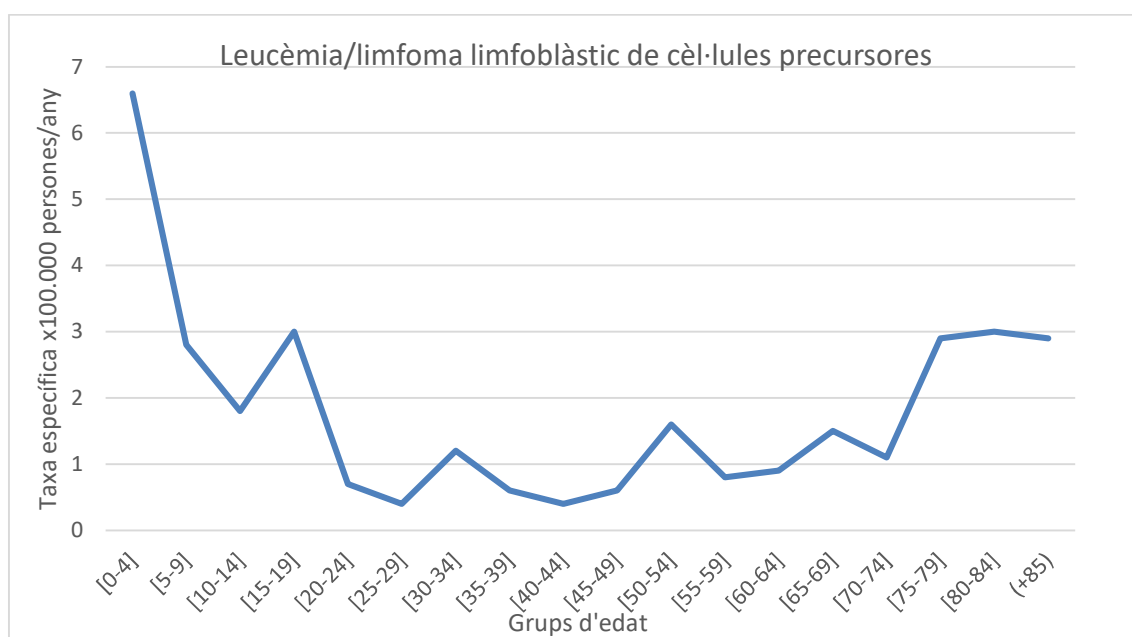
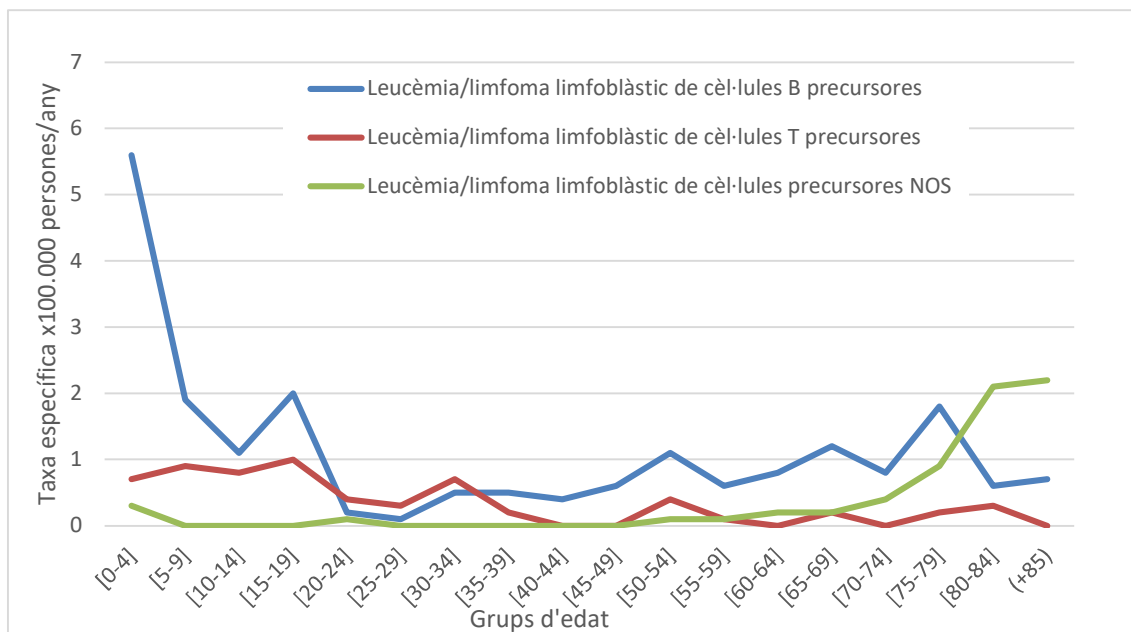


Figura 26. Taxa específica per grups d'edat del global de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors. Girona 1996 – 2015.



NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Figura 27. Taxa específica per grups d'edat per tipus de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors. Girona 1996 – 2015.

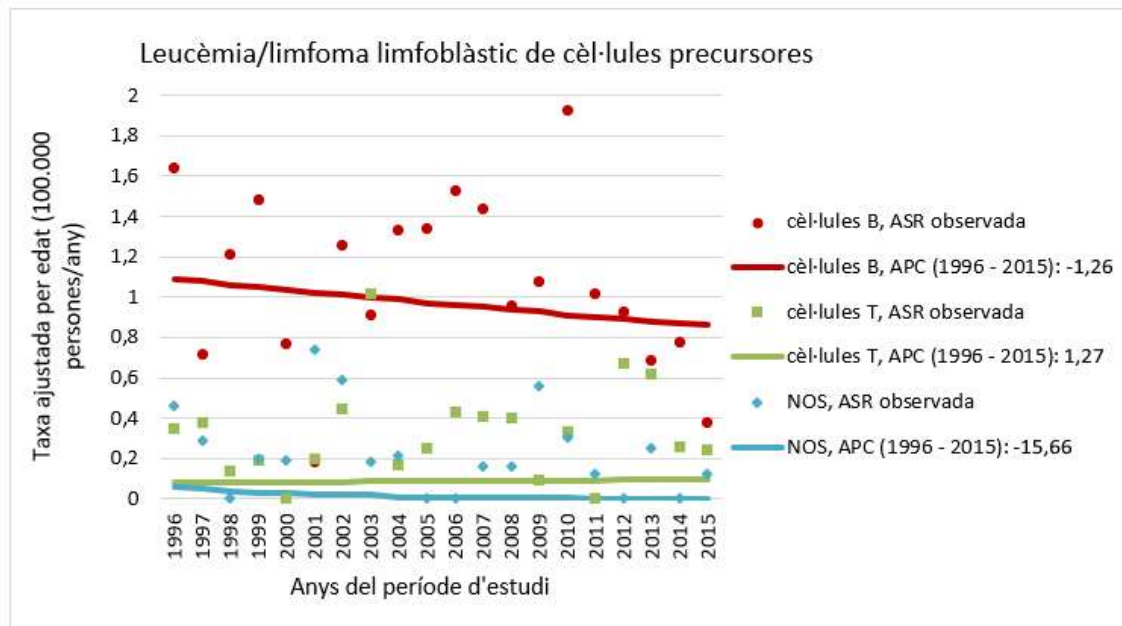
4.1.2. Càlcul de la tendència de la incidència de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors i per tipus histològic

La tendència de la incidència del global de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors al llarg del període estudiat és constant, amb un APC de -1,6 amb IC 95% (-4,2; 1,1). No s'han demostrat diferències estadísticament significatives.

La tendència dels diferents tipus de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors és constant, amb una APC per la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors de -1,3 amb IC 95% (-5,6; 3,3), un APC per la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors de 1,3 amb IC 95% (-27,1; 40,8) i un APC per la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS de -15,7 amb IC 95% (-46,6; 33,2). No s'han demostrat diferències estadísticament significatives

La Taula 36 mostra la tendència temporal d'incidència en ASR(E13) del global de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors i dels diferents tipus histològics.

La gràfica de la tendència dels diferents tipus de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors en ASR(E13) es mostra a la Figura 28.



ASR: taxa ajustada per edat, de l'anglès *age standardized rate*;
 APC: percentatge de canvi anual, de l'anglès *annual percent change*;
 NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Figura 28. Tendència de la incidència dels tipus de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursorses. Girona, 1996 – 2015.

4.1.3. Estimació de la supervivència de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursorses, per tipus histològic i sexe

La SO global de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursorses a 5 anys és del 45,8% (IC 95%: 39,4% - 53,3%) i la SR del 46,4% (IC 95%: 39,8% - 53,9%). Per sexe, la SO a 5 anys dels homes és del 45,5% (IC 95%: 37,4% - 55,3%) i de les dones del 46,6% (IC 95%: 36,9% - 59,0%) i la SR a 5 anys dels homes és del 46,0% (IC 95%: 37,8% - 55,9%) i de les dones del 47,3% (IC 95%: 37,4% - 59,7%), sense diferències estadísticament significatives entre sexes pels IC (Taula 37).

La Figura 29 mostra la SO del global de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursorses a 5 anys.

En l'anàlisi per tipus de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursorses el que té una millor supervivència és la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursorses amb una SO a 5 anys del 53,2% (IC 95%: 45,4% - 62,3%) i una SR del 53,7% (IC 95%: 45,9% - 62,9%), en segon lloc la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursorses amb una SO del 44,0% (IC 95%: 31,3% - 61,8%) i una SR del 44,1% (IC 95%: 31,4% - 62,1%) i en darrer lloc la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursorses NOS amb una SO i SR a 1 any del 5,1% (IC 95%: 1,1% - 22,7%) i del 5,7% (IC 95%: 1,3% - 25,8%) respectivament, i a 5 anys tant la SO i SR és del 0%.

La gràfica de SO comparativa dels diferents tipus de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors a 5 anys es mostra a la Figura 30, amb una $p < 0,0001$.

Per sexe, en la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors la SO a 5 anys dels homes és del 54,2% (IC 95%: 44,0% - 66,7%) i de les dones del 52,4% (IC 95%: 41,3% - 66,3%) i la SR a 5 anys dels homes és del 54,5% (IC 95%: 44,3% - 67,2%) i de les dones del 53,1% (IC 95%: 41,9% - 67,3%). En la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors la SO a 5 anys dels homes és del 42,1% (IC 95%: 12,9% - 71,3%) i de les dones del 53,3% (IC 95%: 0,0% - 100%) i la SR a 5 anys dels homes és del 42,3% (IC 95%: 13,1% - 71,5%) i de les dones del 53,5% (IC 95%: 0,0% - 100%). En la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS la SO a 1 any dels homes és del 8,3% (IC 95%: 1,9% - 35,9%) i la SR del 9,6% (IC 95%: 2,2% - 41,4%) i als 5 anys del 0% en ambdós sexes. Sense diferències estadísticament significatives entre homes i dones pels IC (Taula 37).

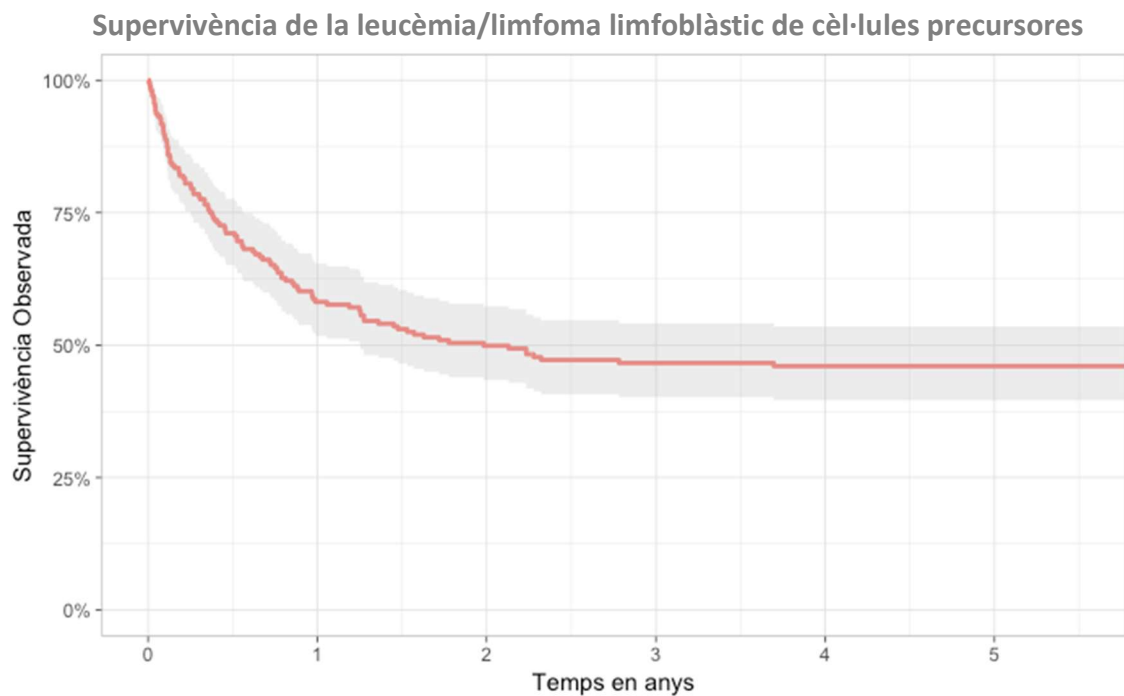
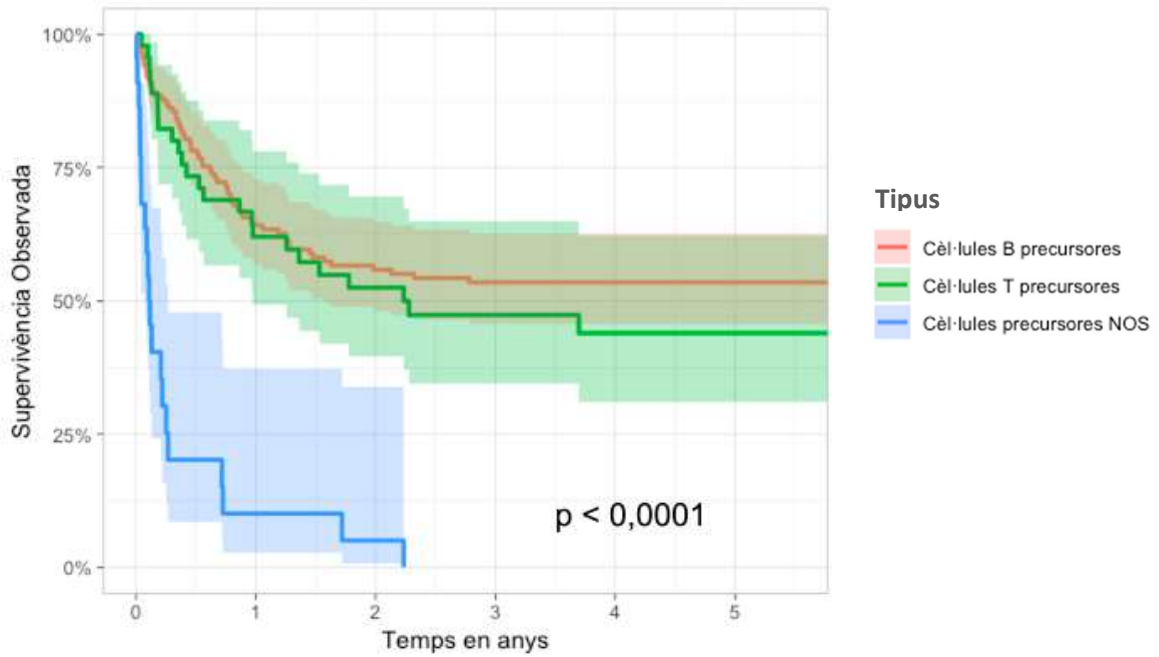


Figura 29. Supervivència observada a 5 anys del global de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 - 2015.

Supervivència segons el tipus de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors



P-valor: *log rank test* ($\alpha = 0,05$) comparant les corbes de supervivència;
NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Figura 30. Supervivència observada a 5 anys dels tipus de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

4.2. LNH de cèl·lules B madures

4.2.1. Anàlisi de la incidència de tots els LNH de cèl·lules B madures i segons tipus histològic, sexe i edat

S'han registrat un total de 3.413 casos de LNH de cèl·lules B madures, que representa el 78,15% del total de les NL, 1.912 són homes i 1.501 són dones.

La incidència de tots els LNH de cèl·lules B madures és de 26,12 casos per 100.000 habitants/any en CR i de 29,5 en ASR(E13). Per sexes, en els homes la CR és de 29,17 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 35,9 i a les dones la CR és de 23,04 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 24,22. La ratio homes/dones és de 1,48 en ASR(E13), en homes IC 95% (34,28 - 37,58) i en dones IC 95% (23 - 25,49), sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana del total dels LNH de cèl·lules B madures és de 66,8 anys (65,9 en homes i 68 en dones). El 50% estan per sobre dels 69,7 anys. Per sexes el 50% dels homes per sobre dels 68,5 anys i el 50% de les dones per sobre dels 70,9 anys.

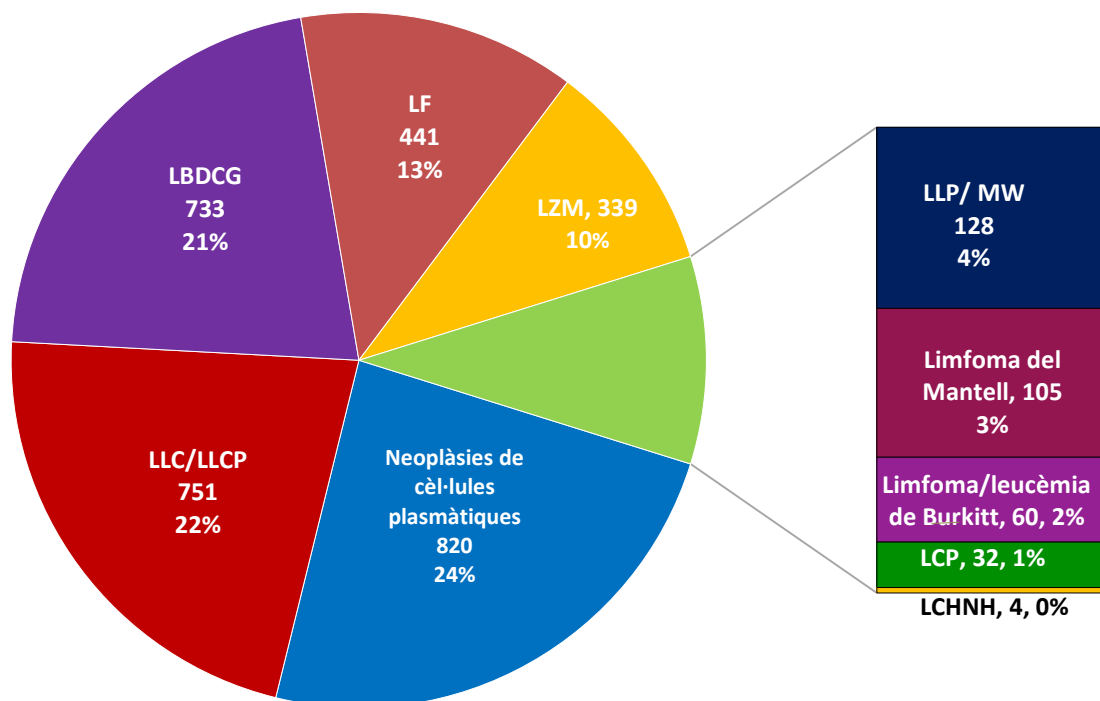
La CumulR del total de LNH de cèl·lules B madures és de 1,7, 2,00 en homes i 1,41 en dones. El CRisk del total de LNH de cèl·lules B madures és de 1,69, 1,98 en homes i 1,40 en dones pel que un de cada 59,1 habitants farà un LNH de cèl·lules B madures a l'edat de 74 anys, un de cada 50,5 homes i una de cada 71,4 dones.

La TR(E13) de tots els LNH de cèl·lules B madures és de 25,15 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 29,88 i en dones 20,29.

Dins el subgrup de LNH de cèl·lules B madures hi ha tipus i subtipus de limfomes que corresponen als codis: 9670, 9823, 9833, 9673, 9671, 9761, 9678-9680, 9688, 9684, 9712, 9735, 9737, 9738, 9687, 9826, 9689, 9699 (excloent C77.0-C77.9), 9699 (C77.0-C77.9), 9597, 9690, 9691, 9695, 9698, 9940, 9731-9734, 9762, 9596 (veure l'apartat 2.4.4 de la Introducció i a Metodologia Taula 16).

La Figura 31 mostra la distribució dels diferents tipus de LNH de cèl·lules B madures.

Distribució dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures



LLC/LLCP: leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites; LBDCG: limfoma difús de cèl·lula B gran; LF: limfoma fol·licular; LZM: limfoma de la zona marginal; LLP/MW: limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström; LCP: leucèmia de cèl·lules peludes; LCHNH: limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin.

Figura 31. Distribució dels diferents tipus de limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures. Girona 1996 – 2015.

Es presenta l'anàlisi d'incidència pels diferents tipus i subtipus de LNH de cèl·lules B madures.

a) Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites (LLC/LLCP)

S'han registrat un total de 751 casos de LLC/LLCP que representa el 22% dels LNH de cèl·lules B madures, 442 són homes i 309 són dones. Aquest tipus és el segon més freqüent de tots els LNH de cèl·lules B madures, després de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques que ocupen el primer lloc en freqüència. Aquest fet és mostra diferent en l'anàlisi per sexes. En homes la LLC/LLCP és la més freqüent dels LNH de cèl·lules B madures representant el 23,12% de tots els LNH de cèl·lules B madures molt a prop de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques que representen el 23,06%. En les dones, en canvi, són el 20,59% de tots els LNH de cèl·lules B madures ocupant el tercer lloc en freqüència després de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques i el LBDCG que són el 25,25% i el 21,85% respectivament del total dels LNH de cèl·lules B madures.

La incidència és de 5,75 casos per 100.000 habitants/any en CR, de 6,62 en ASR(E13). Per sexes, en els homes la CR és de 6,74 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 8,74 i en les dones la CR és de 4,74 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 4,95. La ratio

homes/dones és de 1,77 en ASR(E13), en homes IC 95% (7,94 - 9,61) i en dones IC 95% (4,41 - 5,54), sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana és de 71,1 anys (70,6 en homes i 71,7 en dones). El 50% estan per sobre dels 72,4 anys. Per sexes, el 50% dels homes per sobre dels 71,9 anys i el 50% de les dones per sobre dels 73,4 anys.

La CumulR és de 0,35, 0,45 en homes i 0,26 en dones. La TR(E13) és de 4,65 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 5,68 i en dones 3,6.

b) Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B (LPL-B)

En el període que inclou aquest estudi no s'ha registrat cap cas de LPL-B.

c) Limfoma del Mantell

S'han registrat un total de 105 casos de limfoma del Mantell que representa el 3,08% del total dels LNH de cèl·lules B madures, 83 són homes i 22 són dones.

La incidència és de 0,8 casos per 100.000 habitants/any en CR i de 0,92 en ASR(E13). Per sexes, en els homes la CR és de 1,27 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 1,53 i en les dones la CR és de 0,34 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 0,35. La ratio homes/dones és de 4,37 en ASR(E13), en homes IC 95% (1,22 - 1,91) i en dones IC 95% (0,22 - 0,54), sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana és de 66,8 anys (64,7 en homes i 74,5 en dones). El 50% estan per sobre dels 68,1 anys. Per sexes, el 50% dels homes per sobre dels 65,9 anys i el 50% de les dones per sobre dels 75 anys. En dones es presenta en edats més avançades.

La CumulR és de 0,06, 0,10 en homes i 0,02 en dones. La TR(E13) és de 0,86 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 1,57 i en dones 0,13.

d) Limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström (LLP/MW)

S'han registrat un total de 128 casos de LLP/MW que representa el 3,75% del total dels LNH de cèl·lules B madures, 81 són homes i 47 són dones. La incidència és de 0,98 casos per 100.000 habitants/any en CR i de 1,13 en ASR(E13). Per sexes, en els homes la CR és de 1,24 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 1,62 i en les dones la CR és de 0,72 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 0,75. La ratio homes/dones és de 2,16 en ASR(E13), en homes IC 95% (1,28 - 2,03) i en dones IC 95% (0,55 - 1), sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana és de 71,2 anys (72,3 en homes i 69,2 en dones). El 50% estan per sobre dels 73,5 anys. Per sexes, el 50% dels homes per sobre dels 73,5 anys i el 50% de les dones per sobre dels 73,8 anys.

La CumulR és de 0,06, 0,08 en homes i 0,04 en dones. La TR(E13) és de 0,73 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 0,78 i en dones 0,68.

e) Limfoma difús de cèl·lula B gran (LBDCG)

Els diferents subtipus de LBDCG amb els codis 9678-9680, 9688, 9684, 9712, 9735, 9737 i 9738, s'han agrupat dins el mateix tipus, LBDCG (veure l'apartat 4 de la Metodologia).

S'han registrat un total de 733 casos de LBDCG que representa un 21,48% dels LNH de cèl·lules B madures, 405 són homes i 328 són dones.

El LBDCG, es la tercera NL en freqüència de tots els LNH de cèl·lules B madures. Per sexes, en homes ocupa el tercer lloc amb un 21,18% dels casos. En dones en canvi el LBDCG ocupa el segon lloc en freqüència amb el 21,85% dels casos.

La CR del total de LBDCG és de 5,61 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 6,18. Per sexes, en els homes la CR és de 6,18 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 7,3 i en les dones la CR és de 5,03 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 5,22. La ratio homes/dones és de 1,4 en ASR(E13), en homes IC 95% (6,59 - 8,07) i en dones IC 95% (4,66 - 5,83), sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana és de 63,6 anys (62 en homes i 65,5 en dones). El 50% estan per sobre dels 66,3 anys. Per sexes, el 50% dels homes per sobre dels 63,8 anys i el 50% de les dones per sobre dels 69,4 anys.

La CumulR és de 0,36, 0,42 en homes i 0,31 en dones. La TR(E13) de tots els casos de LBDCG és de 5,97 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 7,34 i en dones 4,55.

f) Limfoma/leucèmia de Burkitt

S'han registrat un total de 60 casos de limfoma/leucèmia de Burkitt que representa el 1,76% del total dels LNH de cèl·lules B madures, 39 són homes i 21 són dones.

La CR del limfoma/leucèmia de Burkitt és de 0,46 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 0,47. Per sexes, en els homes la CR és de 0,60 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 0,63 i en les dones la CR és de 0,32 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 0,33. La ratio homes/dones és de 1,91 en ASR(E13), en homes IC 95% (0,44 - 0,88) i en dones IC 95% (0,2 - 0,51), no sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana és de 38,4 anys (40,1 en homes i 35,4 en dones) i el 50% estan per sota dels 37,9 anys, i per sexes en homes per sota dels 39,5 anys i en dones per sota dels 32,5 anys

La CumulR és de 0,04, 0,04 en homes i 0,03 en dones. La TR(E13) és de 0,47 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 0,67 i en dones 0,27.

g) Limfoma de la zona marginal (LZM)

Limfoma esplènic de la zona marginal (LEZM)

Limfoma de la zona marginal extranodal (limfoma MALT)

Limfoma de la zona marginal nodal (LZMN)

Dins els LZM tenim 3 subtipus que corresponen als codis [9689, 9699 (exclou C77.0-C77.9), 9699 (C77.0-C77.9)] (veure l'apartat 2.4.4.7 de la Introducció i a Metodologia Taula 16).

S'han registrat 339 casos de LZM que representa el 9,93% del total dels LNH de cèl·lules B madures, 167 són homes i 172 són dones. És la cinquena NL en freqüència dels LNH de cèl·lules B madures.

Dels LZM, el més freqüent en ambdós sexes és el limfoma MALT representant el 71,68% de tots els casos de LZM, seguit del LEZM (19,76%) i en tercer lloc el LZMN (8,55%). Per sexes, tant en homes com en dones el més freqüent és el limfoma MALT (71,86% en homes i 71,51% en dones), seguit del LEZM (22,16% en homes i 17,44% en dones) i en tercer lloc el LZMN (5,99% en homes i 11,05% en dones).

La incidència per subtipus de més a menys, és la següent: 1) limfoma MALT amb una CR de 1,86 casos per 100.000/habitants/any i una ASR(E13) de 2,09, 2) LEZM amb una CR de 0,51 casos per 100.000 habitants/any i una ASR(E13) de 0,58, 3) LZMN amb una CR és de 0,22 casos per 100.000 habitants/any i una ASR(E13) de 0,25.

Per subtipus, la ratio homes/dones del limfoma MALT és de 1,07 en ASR(E13), en homes IC 95% (1,8 - 2,62) i en dones IC 95% (1,68 - 2,43), en el LEZM és més alta, sent de 1,46 en ASR(E13), en homes IC 95% (0,49 - 0,98) i en dones IC 95% (0,32 - 0,69) i en el LZMN és de 0,6 en ASR(E13), en homes IC 95% (0,08 - 0,35) i en dones IC 95% (0,18 - 0,47), no sent estadísticament significatiu en cap dels tres casos.

La CR del LZM és de 2,59 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 2,92. Per sexes, en homes la CR de tots els LZM és de 2,55 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 3,06 i en les dones la CR és de 2,64 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 2,81. La ratio homes/dones de tots els LZM és de 1,09 en ASR(E13), en homes IC 95% (2,61 - 3,58) i en dones IC 95% (2,4 - 3,27), no sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana dels LZM és de 65,8 anys (64,7 en homes i 66,8 en dones). El 50% estan per sobre dels 68,7 anys. Per sexes, el 50% dels homes per sobre dels 67,7 anys i el 50% de les dones per sobre dels 69,3 anys.

Per tipus, l'edat mitjana del limfoma MALT és de 65,3 anys (64,0 en homes i 66,7 en dones), en el LEZM és de 65,3 anys (66,6 en homes i 63,8 en dones) i en el LZMN l'edat mitjana és de 70,3 anys (66,5 en homes i 72,2 en dones). En el limfoma MALT el 50% estan per sobre dels 68 anys (66,1 en homes i 69,2 en dones), en el LEZM el 50% estan per sobre dels 69,2 anys (70,2 en homes i 68,0 en dones) i en el LZMN el 50% estan per sobre dels 75,8 anys (75,0 en homes i 76,5 en dones).

La CumulR dels LZM és de 0,18, 0,18 en homes i 0,18 en dones. La TR(E13) dels LZM és de 2,49 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 2,65 i en dones 2,33.

h) Limfoma fol·licular (LF)

Els diferents subtipus de LF amb els codis 9597, 9690, 9691, 9695 i 9698, s'han agrupat dins el mateix tipus, LF (veure l'apartat 4 de la Metodologia).

S'han registrat un total de 441 casos de LF que representa el 12,92% del total dels LNH de cèl·lules B madures, 224 són homes i 217 són dones. Representen la quarta NL en freqüència dels LNH de cèl·lules B madures.

La CR és de 3,37 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 3,74. Per sexes, en els homes la CR és de 3,42 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 3,86 i en les dones la CR és de 3,33 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 3,6. La ratio homes/dones és de 1,07 en ASR(E13), en homes IC 95% (3,36 - 4,42) i en dones IC 95% (3,13 - 4,12), no sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana és de 60,9 anys (59,0 en homes i 62,8 en dones). El 50% estan per sobre dels 62,1 anys. Per sexes, el 50% dels homes per sobre dels 60,3 anys i el 50% de les dones per sobre dels 63,8 anys.

La CumulR és de 0,26, 0,27 en homes i 0,25 en dones. La TR(E13) és de 4,87 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 5,16 i en dones 4,55.

i) Leucèmia de cèl·lules peludes (LCP)

S'han registrat un total de 32 casos de LCP que representa el 0,94% del total dels LNH de cèl·lules B madures, 28 són homes i 4 són dones. És el tipus més infreqüent dels LNH de cèl·lules B madures, després del LCHNH.

La CR és de 0,24 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 0,26. Per sexes, en els homes la CR és de 0,43 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 0,48 i en les dones la CR és de 0,06 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 0,07. La ratio homes/dones és de 6,86 en ASR(E13), en homes IC 95% (0,32 - 0,71) i en dones IC 95% (0,02 - 0,18), sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana és de 60,8 anys (60,2 en homes i 65 en dones). El 50% estan per sobre dels 58,8 anys. Per sexes, el 50% dels homes per sobre dels 58,3 anys i el 50% de les dones per sobre dels 64,5 anys.

La CumulR és de 0,02, 0,03 en homes i 0,00 en dones. La TR(E13) és de 0,29 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 0,48 i en dones 0,09.

j) Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques

Plasmocitoma solitari ossi

Plasmocitoma extraossi

Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques

Les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques tenen 3 subtipus que corresponen als diferents codis (9731-9734) (veure l'apartat 2.4.4.10 de la Introducció i a Metodologia Taula 16).

S'han registrat un total de 820 casos de neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques que representa el 24,03% del total dels LNH de cèl·lules B madures, 441 són homes i 379 són dones.

És la NL amb la incidència més alta de tots els LNH de cèl·lules B madures. Per sexes és diferent. En dones és la NL més freqüent de tots els LNH de cèl·lules B madures representant el 25,25% de tots els LNH de cèl·lules B madures. En homes, representa el 23,06% ocupant el segon lloc en freqüència després de la LLC/LLCP (23,12%). Dins les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, per subtipus, el més freqüent és el mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques (94,02% de tots els casos de neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques), seguit del plasmocitoma solitari ossi (4,39%) i el plasmocitoma extraossi (1,59%).

Per sexes, tant en homes com en dones el més freqüent és el mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques (92,97% en homes i 95,25% en dones), seguit del plasmocitoma solitari ossi (5,22% en homes i 3,43% en dones) i en tercer lloc el plasmocitoma extraossi (1,81% en homes i 1,32% en dones).

La incidència per subtipus de més a menys freqüent, és la següent: 1) mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques amb una CR de 5,9 casos per 100.000/habitants/any i una ASR(E13) de 6,79; 2) plasmocitoma solitari ossi amb una CR de 0,28 casos per 100.000 habitants/any i una ASR(E13) de 0,31; 3) plasmocitoma extraossi amb una CR de 0,1 casos per 100.000 habitants/any i amb una ASR(E13) de 0,12.

Per subtipus la ratio homes/dones del mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques és de 1,38 en ASR(E13), en homes IC 95% (7,25 - 8,84) i en dones IC 95% (5,22 - 6,45), sent estadísticament significatiu, del plasmocitoma solitari ossi és més alta, de 2,1 en ASR(E13), en homes IC 95% (0,28 - 0,68) i en dones IC 95% (0,11 - 0,37) i en el plasmocitoma extraossi és de 2,25 en ASR(E13), en homes IC 95% (0,08 - 0,36) i en dones IC 95% (0,02 - 0,2), no sent estadísticament significatiu ni en el plasmocitoma solitari ossi ni en el plasmocitoma extraossi.

La incidència del total de neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques és de 6,27 casos per 100.000 habitants/any en termes de CR i de 7,22 en ASR(E13). Per sexes, en els homes la incidència de totes les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques en termes de CR és de 6,73 casos per 100.000 habitants/any i en ASR(E13) de 8,63 i en les dones la CR és de 5,82 casos per 100.000 habitants/any i en ASR(E13) de 6,11. La ratio homes/dones de totes les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques és de 1,41 en ASR(E13), en homes IC 95% (7,84 - 9,49) i en dones IC 95% (5,51 - 6,77), sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana del total de neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques és de 71,2 anys (70,4 en homes i 72,1 en dones). El 50% estan per sobre dels 72,7 anys. Per sexes, el 50% dels homes per sobre dels 71,9 anys i el 50% de les dones per sobre dels 73,7 anys.

Per subtipus, l'edat mitjana del mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques és de 71,3 anys (70,4 en homes i 72,3 en dones). En el plasmocitoma solitari ossi l'edat mitjana és de 67,6 anys (68,2 en homes i 66,7 en dones) i en el plasmocitoma extraossi l'edat mitjana és de 74 anys (77,5 en homes i 68,5 en dones). En el mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques el 50% estan per sobre dels 72,8 anys (71,8 en homes i 73,8 en dones), en el plasmocitoma solitari ossi el 50% estan per sobre dels 69 anys (70,8 en homes i 66,2 en dones) i en el plasmocitoma extraossi el 50% estan per sobre dels 76,9 anys (80 en homes i 72,5 en dones).

La CumulR de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques és de 0,38, 0,44 en homes i 0,32 en dones. La TR(E13) de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques és de 4,79 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 5,53 i en dones 4,03.

k) Malaltia de cadenes pesades

En el període que inclou aquest estudi no s'ha registrat cap cas de malaltia de cadenes pesades.

l) Limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin (LCHNH)

S'han registrat un total de 4 casos de LCHNH, que representen tan sols el 0,12% del total dels LNH de cèl·lules B madures, 2 són homes i 2 són dones.

La CR i l'ASR(E13) és de 0,03 casos per 100.000 habitants/any. Per sexes, en els homes la CR és de 0,03 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 0,04 i en les dones la CR i ASR(E13) és de 0,03 casos per 100.000 habitants/any. La ratio homes/dones és de 1,33 en ASR(E13), en homes IC 95% (0,01 - 0,16) i en dones IC 95% (0 - 0,12), no sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana és de 46,2 anys (47,5 en homes i 45 en dones). El 50% estan per sota dels 44,5 anys. Per sexes, el 50% dels homes per sota dels 47 anys i el 50% de les dones per sota dels 44,5 anys.

La CumulR és 0. La TR(E13) dels LCHNH és de 0,02 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 0 i en dones 0,05.

Es mostren les dades d'incidència de tots els LNH de cèl·lules B madures i pels diferents tipus i subtipus comparat amb el global de les NL i dels LNH per ambdós sexes (Taules 47), per homes (Taula 48) i per dones (Taula 49).

Taula 47. Incidència global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures, per tipus i subtipus. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	(IC del 95%)	CumulR	CRisk	ASR(E13)	(IC del 95%)	TR(E13)
NL	4.367	100,00	218	63,2	67,6	33,42	(32,43-34,41)	2,19	2,17	37,08	(35,98-38,21)	31,21
LNH	3.886	88,99	194	64,7	68,6	29,74	(28,8-30,68)	1,96	1,94	33,35	(32,3-34,42)	28,19
3) LNH de cèl·lules B madures	3.413	78,15	171	66,8	69,7	26,12	(25,24-27)	1,7	1,69	29,5	(28,51-30,51)	25,15
3.1 LLC/LLCP	751	22,00	38	71,1	72,4	5,75	(5,34-6,16)	0,35	0,35	6,62	(6,15-7,11)	4,65
3.2 LPL-B	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.3 Limfoma del Mantell	105	3,08	5	66,8	68,1	0,8	(0,65-0,95)	0,06	0,06	0,92	(0,75-1,12)	0,86
3.4 LLP/MW	128	3,75	6	71,2	73,5	0,98	(0,81-1,15)	0,06	0,06	1,13	(0,94-1,34)	0,73
3.5 LBDCG	733	21,48	37	63,6	66,3	5,61	(5,2-6,02)	0,36	0,36	6,18	(5,74-6,65)	5,97
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	60	1,76	3	38,4	37,9	0,46	(0,34-0,58)	0,04	0,04	0,47	(0,36-0,61)	0,47
3.7 LZM	339	9,93	17	65,8	68,7	2,59	(2,31-2,87)	0,18	0,18	2,92	(2,62-3,25)	2,49
3.7.1 LEZM	67	19,76	3	65,3	69,2	0,51	(0,39-0,63)	0,04	0,04	0,58	(0,45-0,74)	0,45
3.7.2 Limfoma MALT	243	71,68	12	65,3	68	1,86	(1,63-2,09)	0,13	0,13	2,09	(1,83-2,37)	1,92
3.7.3 LZMN	29	8,55	1	70,3	75,8	0,22	(0,15-0,32)	0,01	0,01	0,25	(0,17-0,36)	0,12
3.8 LF	441	12,92	22	60,9	62,1	3,37	(3,06-3,68)	0,26	0,26	3,74	(3,4-4,11)	4,87
3.9 LCP	32	0,94	2	60,8	58,8	0,24	(0,16-0,32)	0,02	0,02	0,26	(0,18-0,37)	0,29
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques	820	24,03	41	71,2	72,7	6,27	(5,84-6,7)	0,38	0,38	7,22	(6,73-7,73)	4,79
3.10.1 Plasmocitoma solitari ossi	36	4,39	2	67,6	69	0,28	(0,19-0,37)	0,02	0,02	0,31	(0,22-0,43)	0,29
3.10.2 Plasmocitoma extraossi	13	1,59	1	74	76,9	0,1	(0,05-0,17)	0	0	0,12	(0,07-0,2)	0,09
3.10.3 Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	771	94,02	39	71,3	72,8	5,9	(5,48-6,32)	0,36	0,36	6,79	(6,32-7,29)	4,41
3.11 Malaltia de cadenes pesades	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.12 LCHNH	4	0,12	0	46,2	44,5	0,03	(0,01-0,08)	0	0	0,03	(0,01-0,08)	0,02

N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; IC: interval de confiança; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013; NL: neoplàsies limfoides; LNH: limfomes no Hodgkin; LLC/LLCP: leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites; LPL-B: leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B; LLP/MW: limfoma limfoplasmàtic/macroglobulinèmia de Waldenström; LBDCG: limfoma difús de cèl·lula B gran; LZM: limfoma de la zona marginal; LEZM: limfoma esplènic de la zona marginal; MALT: teixit limfoide associat a mucoses; LZMN: limfoma de la zona marginal nodal; LF: limfoma fol·licular; LCP: leucèmia de cèl·lules peludes; LCHNH: limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin.

Taula 48. Incidència global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures en homes, per tipus i subtipus. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	(IC del 95%)	CumulR	CRisk	ASR(E13)	(IC del 95%)	TR(E13)	Ratio
NL	2.506	100,00	125	61,8	66,1	38,24	(36,74-39,74)	2,63	2,60	45,71	(43,91-47,58)	37,69	1,54
LNH	2.223	88,71	111	63,5	67,3	33,92	(32,51-35,33)	2,35	2,32	41,18	(39,46-42,97)	33,89	1,54
3) LNH de cèl·lules B madures	1.912	76,30	96	65,9	68,5	29,17	(27,86-30,48)	2,00	1,98	35,9	(34,28-37,58)	29,88	1,48
3.1 LLC/LLCP	442	23,12	22	70,6	71,9	6,74	(6,11-7,37)	0,45	0,45	8,74	(7,94-9,61)	5,68	1,77
3.2 LPL-B	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.3 Limfoma del Mantell	83	4,34	4	64,7	65,9	1,27	(1-1,54)	0,10	0,10	1,53	(1,22-1,91)	1,57	4,37
3.4 LLP/MW	81	4,24	4	72,3	73,5	1,24	(0,97-1,51)	0,08	0,08	1,62	(1,28-2,03)	0,78	2,16
3.5 LBDCG	405	21,18	20	62,0	63,8	6,18	(5,58-6,78)	0,42	0,42	7,3	(6,59-8,07)	7,34	1,4
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	39	2,04	2	40,1	39,5	0,60	(0,41-0,79)	0,04	0,04	0,63	(0,44-0,88)	0,67	1,91
3.7 LZM	167	8,73	8	64,7	67,7	2,55	(2,16-2,94)	0,18	0,18	3,06	(2,61-3,58)	2,65	1,09
3.7.1 LEZM	37	22,16	2	66,6	70,2	0,56	(0,38-0,74)	0,05	0,05	0,7	(0,49-0,98)	0,52	1,46
3.7.2 Limfoma MALT	120	71,86	6	64,0	66,1	1,83	(1,5-2,16)	0,12	0,12	2,18	(1,8-2,62)	2,1	1,07
3.7.3 LZMN	10	5,99	0	66,5	75,0	0,15	(0,07-0,28)	0,01	0,01	0,18	(0,08-0,35)	0,03	0,6
3.8 LF	224	11,72	11	59,0	60,3	3,42	(2,97-3,87)	0,27	0,27	3,86	(3,36-4,42)	5,16	1,07
3.9 LCP	28	1,46	1	60,2	58,3	0,43	(0,29-0,62)	0,03	0,03	0,48	(0,32-0,71)	0,48	6,86
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques	441	23,06	22	70,4	71,9	6,73	(6,1-7,36)	0,44	0,44	8,63	(7,84-9,49)	5,53	1,41
3.10.1 Plasmocitoma solitari ossi	23	5,22	1	68,2	70,8	0,35	(0,22-0,52)	0,02	0,02	0,44	(0,28-0,68)	0,32	2,1
3.10.2 Plasmocitoma extraossi	8	1,81	0	77,5	80,0	0,12	(0,05-0,24)	0,00	0,00	0,18	(0,08-0,36)	0,09	2,25
3.10.3 Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	410	92,97	20	70,4	71,8	6,26	(5,65-6,87)	0,42	0,42	8,01	(7,25-8,84)	5,12	1,38
3.11 Malaltia de cadenes pesades	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.12 LCHNH	2	0,10	0	47,5	47,0	0,03	(0-0,11)	0,00	0,00	0,04	(0,01-0,16)	0	1,33

N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; IC: interval de confiança; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013; Ratio: raó entre homes i dones, de l'anglès *Ratio*; NL: neoplàsies limfoïdes; LNH: limfomes no Hodgkin; LLC/LLCP: leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites; LPL-B: leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B; LLP/MW: limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström; LBDCG: limfoma difús de cèl·lula B gran; LZM: limfoma de la zona marginal; LEZM: limfoma esplènic de la zona marginal; MALT: teixit limfoide associat a mucoses; LZMN: limfoma de la zona marginal nodal; LF: limfoma fol·licular; LCP: leucèmia de cèl·lules peludes; LCHNH: limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin.

Taula 49. Incidència global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures en dones, per tipus i subtipus. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	(IC del 95%)	CumulR	CRisk	ASR(E13)	(IC del 95%)	TR(E13)	Ratio (D/H)
NL	1.861	100,00	93	65,0	69,6	28,56	(27,26-29,86)	1,76	1,74	29,73	(28,38-31,13)	24,52	0,65
LNH	1.663	89,36	83	66,3	70,3	25,52	(24,29-26,75)	1,59	1,58	26,79	(25,51-28,12)	22,33	0,65
3) LNH de cèl·lules B madures	1.501	80,66	75	68,0	70,9	23,04	(21,87-24,21)	1,41	1,40	24,22	(23-25,49)	20,29	0,67
3.1 LLC/LLCP	309	20,59	15	71,7	73,4	4,74	(4,21-5,27)	0,26	0,26	4,95	(4,41-5,54)	3,6	0,57
3.2 LPL-B	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.3 Limfoma del Mantell	22	1,47	1	74,5	75,0	0,34	(0,21-0,51)	0,02	0,02	0,35	(0,22-0,54)	0,13	0,23
3.4 LLP/MW	47	3,13	2	69,2	73,8	0,72	(0,51-0,93)	0,04	0,04	0,75	(0,55-1)	0,68	0,46
3.5 LBDCG	328	21,85	16	65,5	69,4	5,03	(4,49-5,57)	0,31	0,31	5,22	(4,66-5,83)	4,55	0,72
3.6 Limfoma/leucèmia de Burkitt	21	1,40	1	35,4	32,5	0,32	(0,2-0,49)	0,03	0,03	0,33	(0,2-0,51)	0,27	0,52
3.7 LZM	172	11,46	9	66,8	69,3	2,64	(2,25-3,03)	0,18	0,18	2,81	(2,4-3,27)	2,33	0,92
3.7.1 LEZM	30	17,44	2	63,8	68,0	0,46	(0,31-0,66)	0,03	0,03	0,48	(0,32-0,69)	0,37	0,69
3.7.2 Limfoma MALT	123	71,51	6	66,7	69,2	1,89	(1,56-2,22)	0,13	0,13	2,03	(1,68-2,43)	1,74	0,93
3.7.3 LZMN	19	11,05	1	72,2	76,5	0,29	(0,17-0,45)	0,01	0,01	0,3	(0,18-0,47)	0,22	1,67
3.8 LF	217	14,46	11	62,8	63,8	3,33	(2,89-3,77)	0,25	0,25	3,6	(3,13-4,12)	4,55	0,93
3.9 LCP	4	0,27	0	65,0	64,5	0,06	(0,02-0,15)	0,00	0,00	0,07	(0,02-0,18)	0,09	0,15
3.10 Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques	379	25,25	19	72,1	73,7	5,82	(5,23-6,41)	0,32	0,32	6,11	(5,51-6,77)	4,03	0,71
3.10.1 Plasmocitoma ossi	13	3,43	1	66,7	66,2	0,20	(0,11-0,34)	0,01	0,01	0,21	(0,11-0,37)	0,26	0,48
3.10.2 Plasmocitoma extraossi	5	1,32	0	68,5	72,5	0,08	(0,03-0,19)	0,00	0,00	0,08	(0,02-0,2)	0,09	0,44
3.10.3 Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	361	95,25	18	72,3	73,8	5,54	(4,97-6,11)	0,31	0,31	5,81	(5,22-6,45)	3,69	0,73
3.11 Malaltia de cadenes pesades	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.12 LCHNH	2	0,13	0	45,0	44,5	0,03	(0-0,11)	0,00	0,00	0,03	(0-0,12)	0,05	0,75

N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; IC: interval de confiança; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013; Ratio D/H: raó entre dones i homes, de l'anglès *Ratio*; NL: neoplàsies limfoïdes; LNH: limfomes no Hodgkin; LLC/LLCP: leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites; LPL-B: leucèmia prolimfocítica de cèl·lules B; LLP/MW: limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström; LBDCG: limfoma difús de cèl·lula B gran; LZM: limfoma de la zona marginal; LEZM: limfoma esplènic de la zona marginal; MALT: teixit limfoide associat a mucoses; LZMN: limfoma de la zona marginal nodal; LF: limfoma fol·licular; LCP: leucèmia de cèl·lules peludes; LCHNH: limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin.

La incidència de tots els LNH de cèl·lules B madures i pels diferents tipus i subtipus per ambdós sexes i separats per sexes juntament amb la resta de NL es mostra a les Taules 21, 26 i 31

L'anàlisi de les taxes estandarditzades d'incidència dels LNH de cèl·lules B madures d'ambdós sexes i per separat, homes i dones, per les diferents poblacions de referència (E13, US, W i E76) es mostren a les Taules 22-25, 27-30 i 32-35.

S'estudia la taxa específica per grups d'edat del global dels LNH de cèl·lules B madures i dels diferents tipus.

La taxa específica per grups d'edat dels LNH de cèl·lules B madures s'incrementa amb l'edat. Aquest augment és progressiu des de la segona dècada, es fa més evident a partir dels 40 anys i fins un pic màxim als 80-84 anys (Figura 32).

Per tipus de LNH de cèl·lules B madures, s'observa un augment de la incidència a mida que augmenta l'edat en tots els LNH de cèl·lules B madures a excepció del limfoma/leucèmia de Burkitt. Aquest augment no s'aprecia en la LCP, donada la seva menor casuística. No s'ha representat la corba del LCHNH donat que només hi ha 4 casos registrats (Figura 33).

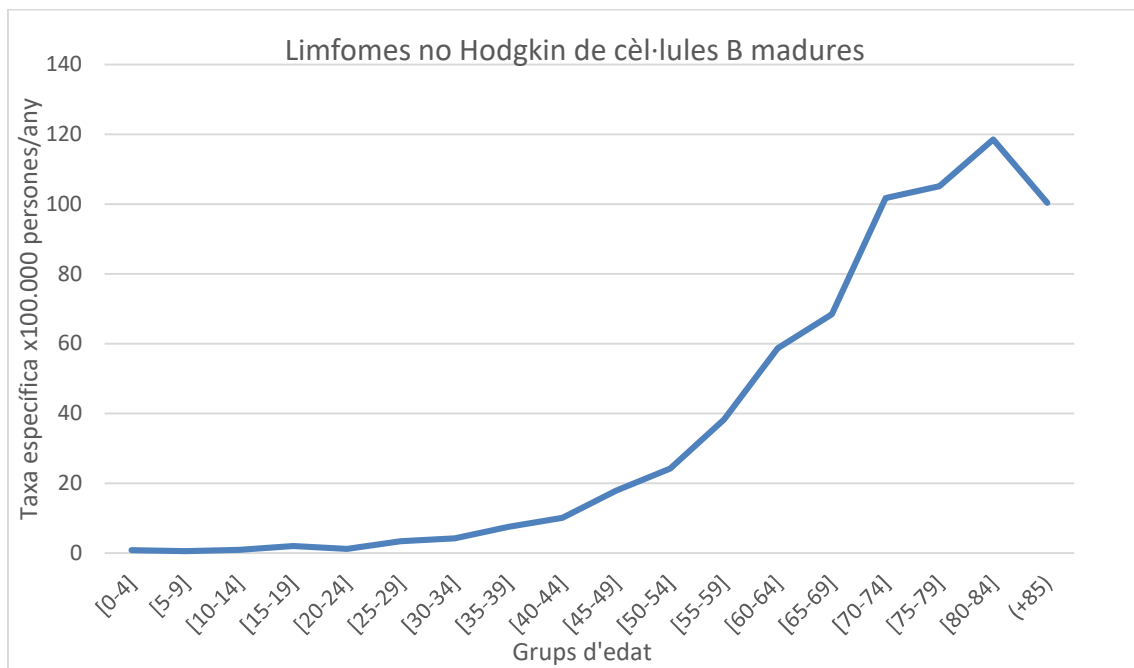


Figura 32. Taxa específica per grups d'edat del global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures. Girona 1996 – 2015.

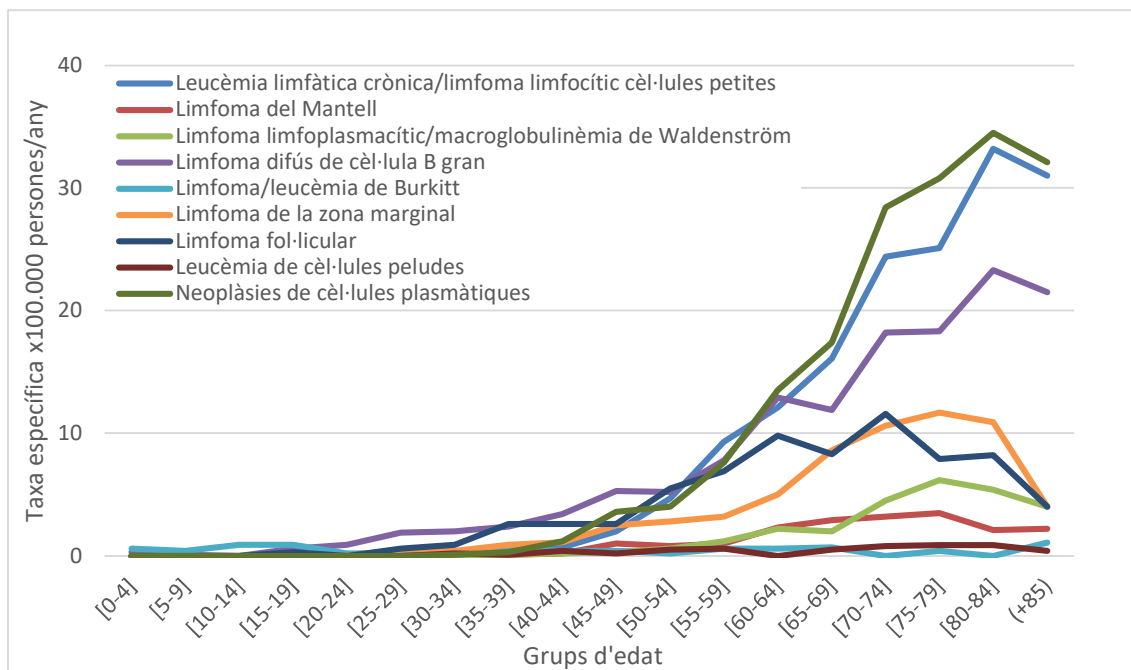


Figura 33. Taxa específica per grups d'edat dels diferents tipus de limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures. Girona 1996 – 2015.

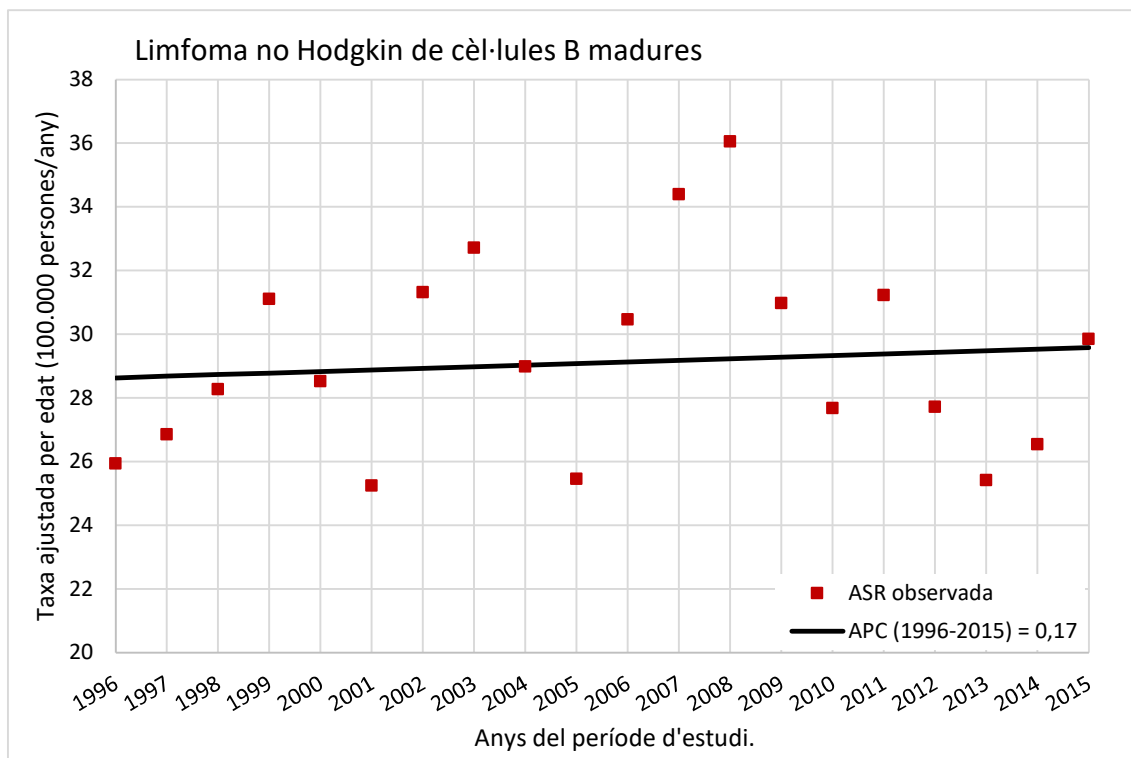
4.2.2. Càlcul de la tendència de la incidència del global dels LNH de cèl·lules B madures i per tipus histològic

La tendència de la incidència de tots els LNH de cèl·lules B madures al llarg del període estudiat es mostra constant, amb un APC de 0,2 amb IC 95% (-0,7; 1,0).

La tendència de la incidència dels diferents tipus de LNH de cèl·lules B madures presenta un APC per la LLC/LLCP de -0,6 amb IC 95% (-2,2; 0,9), un APC pel limfoma del Mantell de 1,8 amb IC 95% (-2,8; 6,6), un APC pel LLP/MW de 1,2 amb IC 95% (-1,4; 3,8), un APC pel LBDCG de 0,5 amb IC 95% (-1,1; 2,0), un APC pel limfoma/leucèmia de Burkitt de -3,0 amb IC 95% (-7,6; 1,9), un APC pel LZM de 0,3 amb IC 95% (-1,0; 1,6), un APC pel LF de 1,2 amb IC 95% (-1,2; 3,6), un APC per la LCP de 12,2 amb IC 95% (-27,3; 73,2), un APC per les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques de 0,1 amb IC 95% (-1,6; 1,8) i un APC pel LCHNH de 19,0 amb IC 95% (-20,3; 77,6). No s'han trobat diferències estadísticament significatives pels LNH de cèl·lules B madures en global ni pels diferents tipus de LNH de cèl·lules B madures i és constant per tots els tipus histològics.

La Taula 36 mostra la tendència temporal d'incidència en ASR(E13) de tots els LNH de cèl·lules B madures i dels diferents tipus histològics.

La representació de la tendència de tots els LNH de cèl·lules B madures en ASR(E13) es mostra a la Figura 34.



ASR: taxa ajustada per edat, de l'anglès *age standardized rate*;
 APC: percentatge de canvi anual, de l'anglès *annual percent change*.

Figura 34. Tendència de la incidència dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures i el seu resultat del percentatge de canvi anual. Girona 1996 – 2015.

4.2.3. Estimació de la supervivència de tots els LNH de cèl·lules B madures, per tipus histològic i sexe

La SO global dels LNH de cèl·lules B madures a 5 anys és del 53,7% (IC 95%: 51,9% - 55,5%) i la SR del 61,8% (IC 95%: 59,8% - 63,9%). Per sexe, la SO a 5 anys dels homes és del 52,0% (IC 95%: 49,6% - 54,5%) i de les dones del 55,9% (IC 95%: 53,2% - 58,6%) i la SR a 5 anys dels homes del 61,3% (IC 95%: 58,5% - 64,3%) i de les dones del 62,4% (IC 95%: 59,5% - 65,5%), sense diferències estadísticament significatives entre homes i dones pels IC (Taula 37). La Figura 35 mostra la SO del global dels LNH de cèl·lules B madures a 5 anys.

La supervivència varia en funció del tipus histològic. La LCP té la major supervivència amb una SO a 5 anys del 79,8% i SR a 5 anys del 91,7% i les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques tenen la pitjor supervivència amb una SO a 5 anys del 35,1% i una SR a 5 anys del 41,0%. Entre la LCP i les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques estan la resta de tipus de LNH de cèl·lules B madures, amb supervivències elevades en el LZM amb una SO i SR a 5 anys del 72,2% i 82,0% respectivament, en el LF amb una SO a 5 anys del 69,1% i SR a 5 anys del 74,7% i en la LLC/LLCP amb una SO i SR a 5 anys del 65,1% i 79,7% respectivament. Supervivència intermèdia pel LLP/MW amb una SO a 5 anys del 56,1% i una SR a 5 anys del 67,1% i supervivències més baixes pel limfoma/leucèmia de Burkitt amb una SO i SR a 5 anys del 49,8% i 50,2% respectivament, pel limfoma del Mantell amb una SO a 5 anys del 44,3% i una SR a 5 anys del

51,1% i pel LBDCG amb una SO i SR a 5 anys del 44,6% i 48,9% respectivament. El LCHNH te una SO i SR del 75,0% i 75,2% respectivament, però únicament hi ha 4 casos registrats (Taula 37).

Per sexes la distribució de supervivència és la mateixa amb una millor SO i SR per la LCP i una pitjor SO i SR per les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques. Amb supervivències favorables pel LZM, el LF i la LLC/LLCP, supervivència intermèdia pel LLP/MW i supervivències més baixes pel limfoma/leucèmia de Burkitt, el limfoma del Mantell i el LBDCG i no s'han trobat diferències estadísticament significatives entre homes i dones pels IC en cap dels tipus de LNH de cèl·lules B madures (Taula 37).

De la Figura 36 a la 45, es mostren la corbes de SO dels diferents tipus de LNH de cèl·lules B madures a 5 anys.

La Figura 46 mostra les corbes de SO comparativa dels diferents tipus de LNH de cèl·lules B madures a 5 anys. No s'ha representat el LCHNH donat que només hi ha 4 casos registrats.

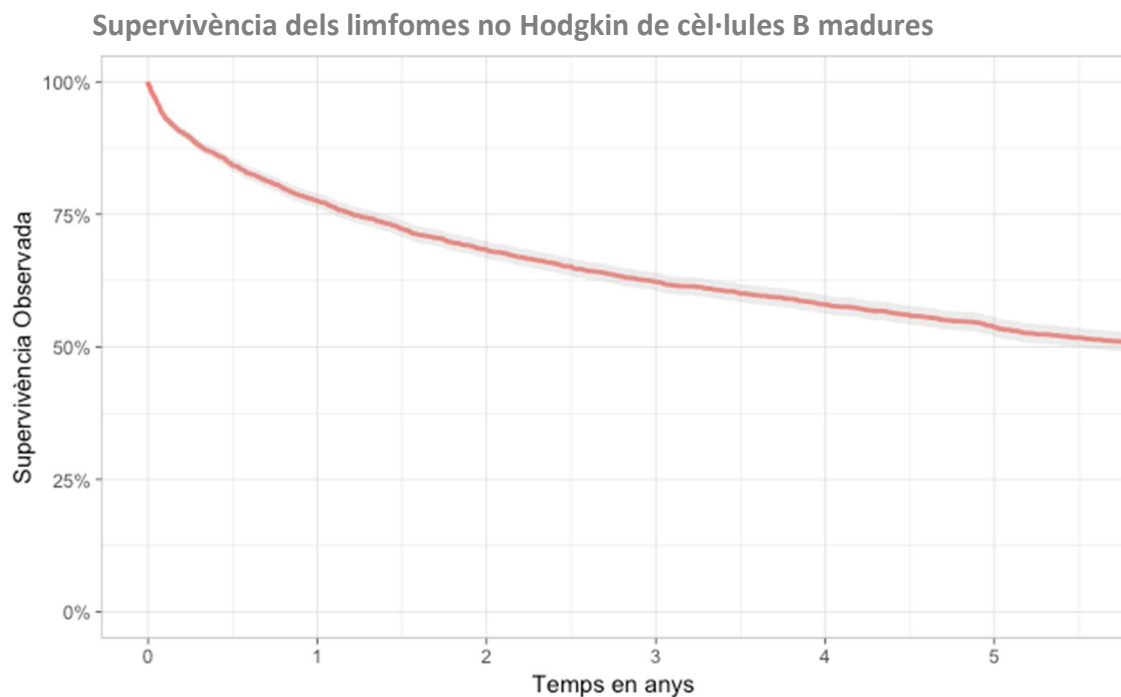


Figura 35. Supervivència observada a 5 anys del global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 - 2015.

Supervivència de la leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites

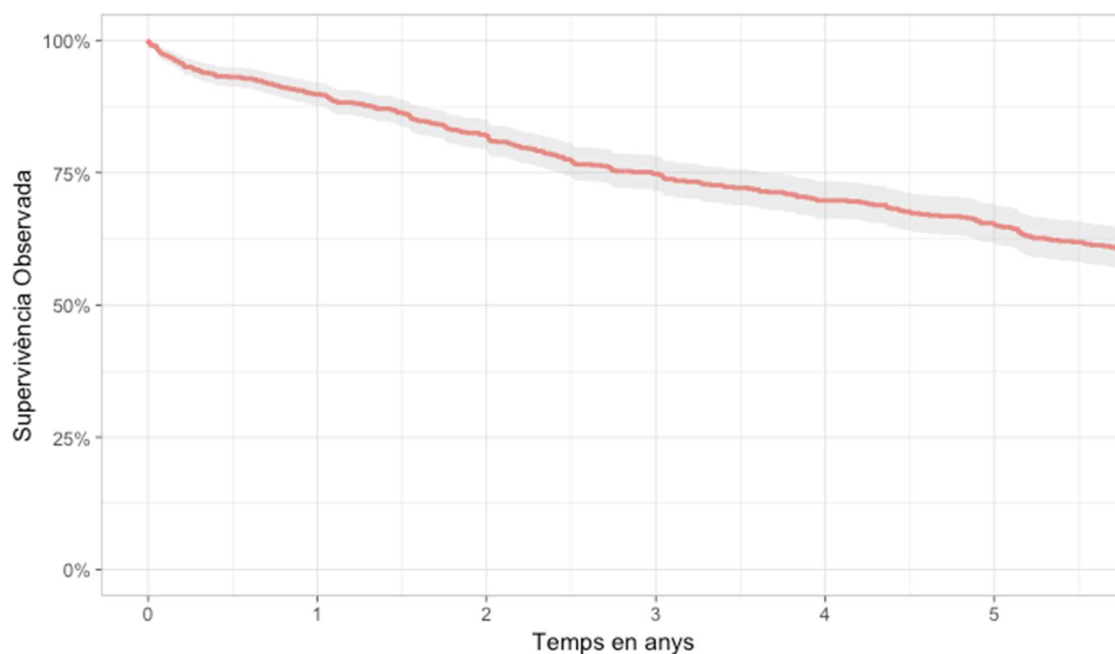


Figura 36. Supervivència observada a 5 anys de la leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

Supervivència del limfoma del Mantell

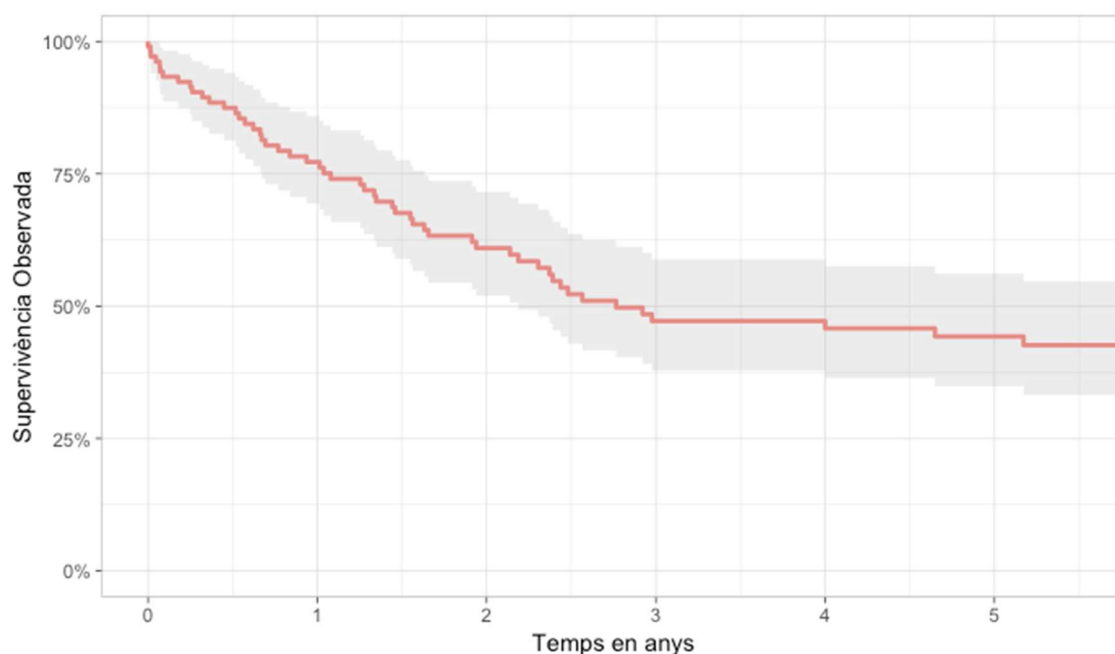


Figura 37. Supervivència observada a 5 anys del limfoma del Mantell. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

Supervivència del limfoma limfoplasmaàtic/macroglobulinèmia de Waldenström

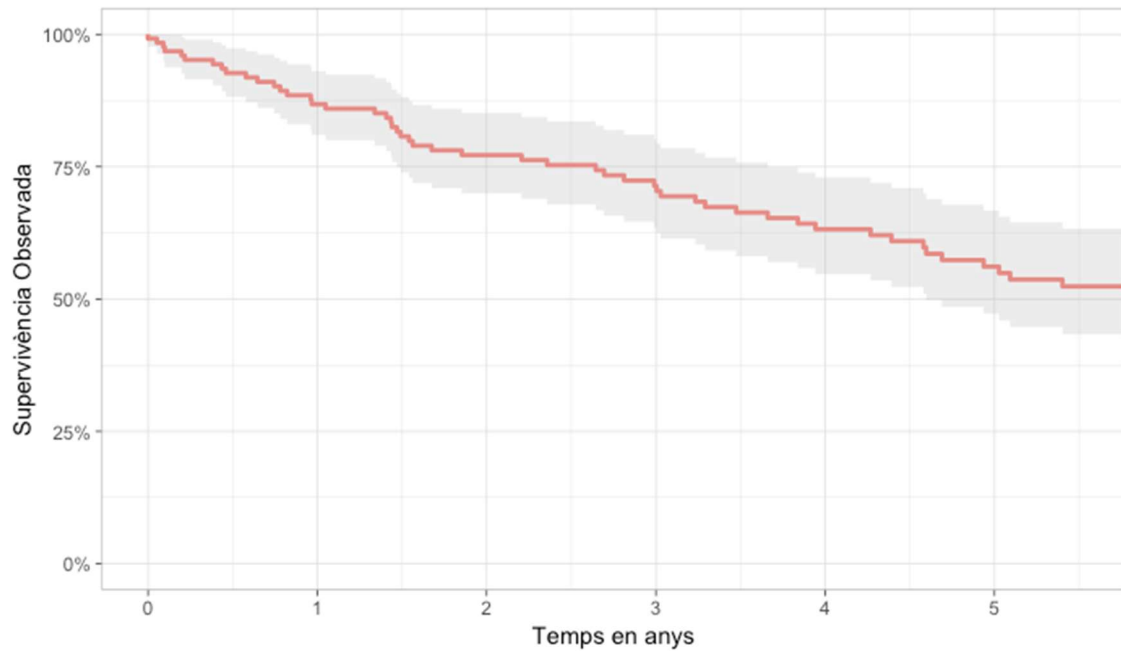


Figura 38. Supervivència observada a 5 anys del limfoma limfoplasmaàtic/macroglobulinèmia de Waldenström. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

Supervivència del limfoma difús de cèl·lula B gran

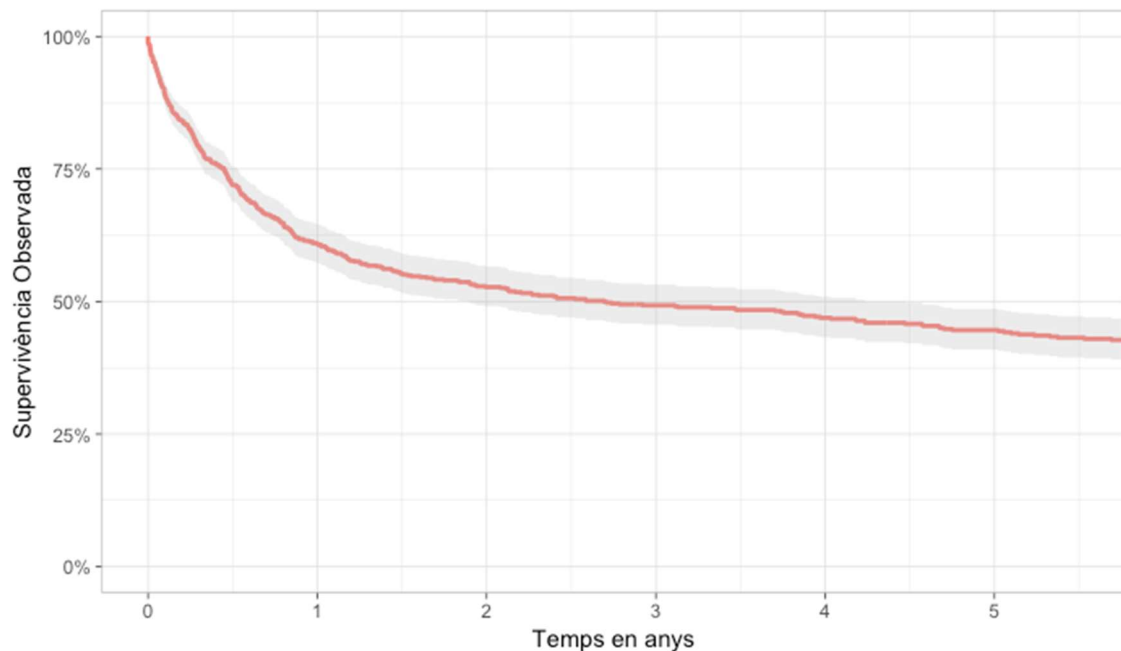


Figura 39. Supervivència observada a 5 anys del limfoma difús de cèl·lula B gran. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

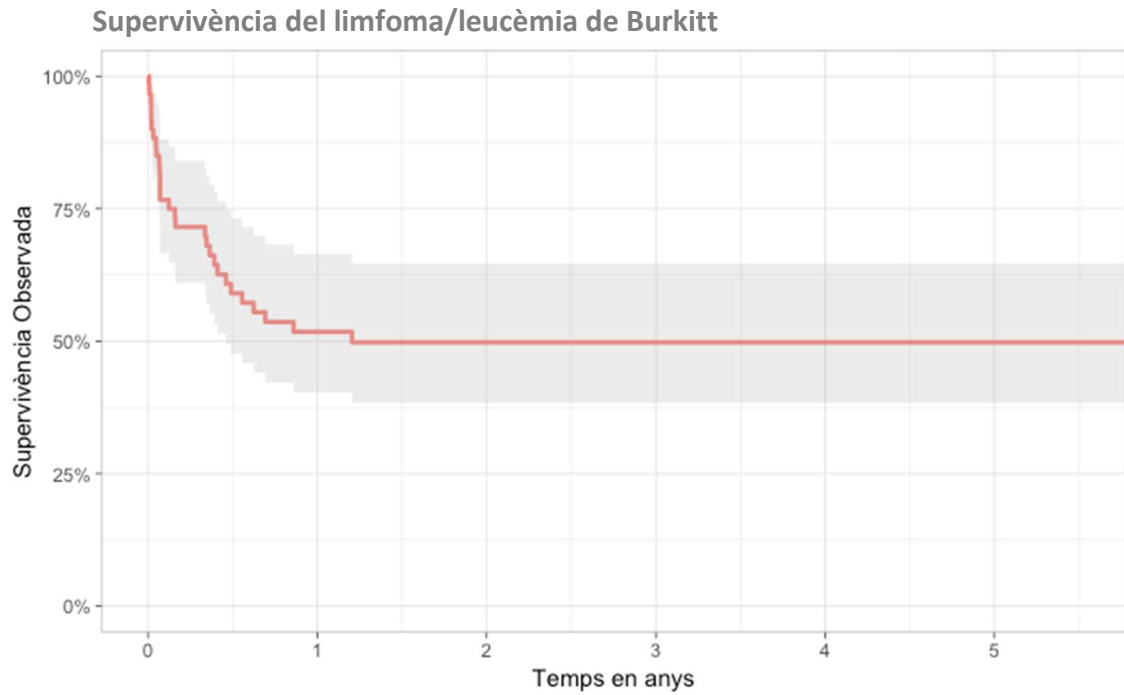


Figura 40. Supervivència observada a 5 anys del limfoma/leucèmia de Burkitt. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

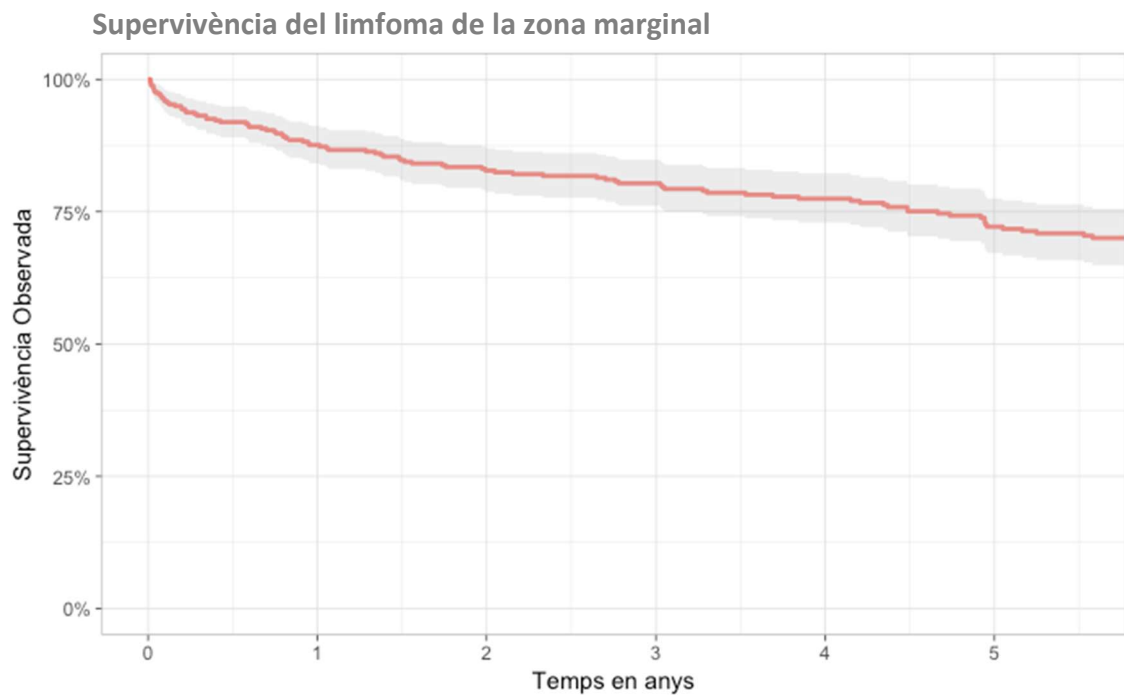


Figura 41. Supervivència observada a 5 anys del limfoma de la zona marginal. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

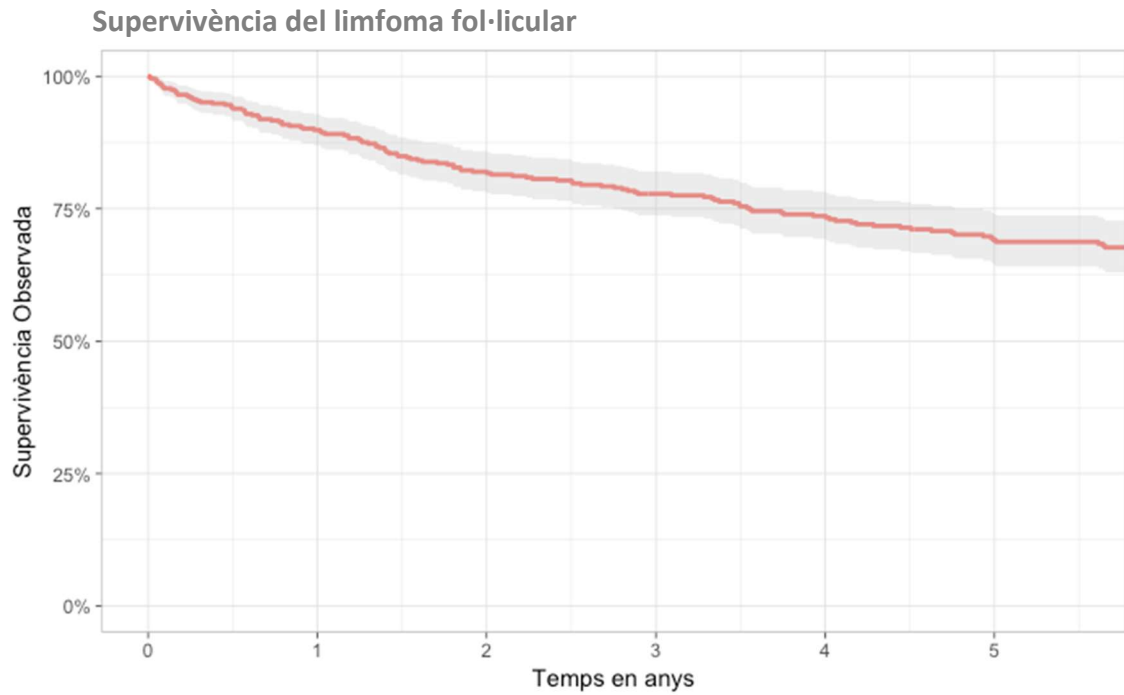


Figura 42. Supervivència observada a 5 anys del limfoma fol·licular. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 - 2015.

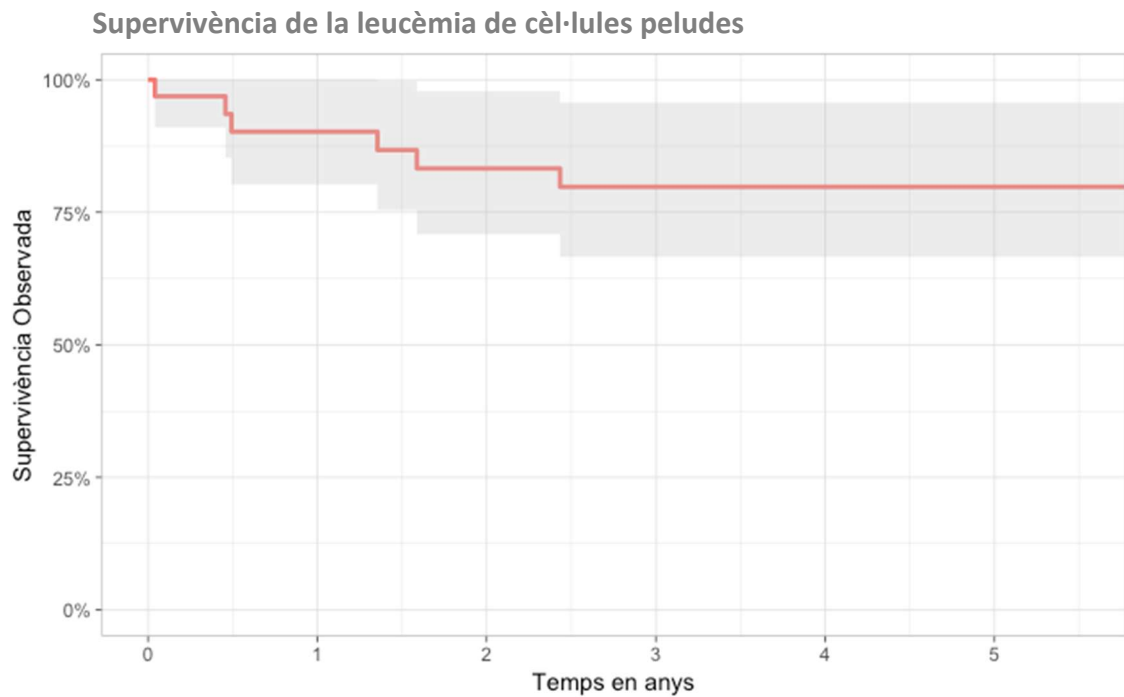


Figura 43. Supervivència observada a 5 anys de la leucèmia de cèl·lules peludes. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 - 2015.

Supervivència de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques

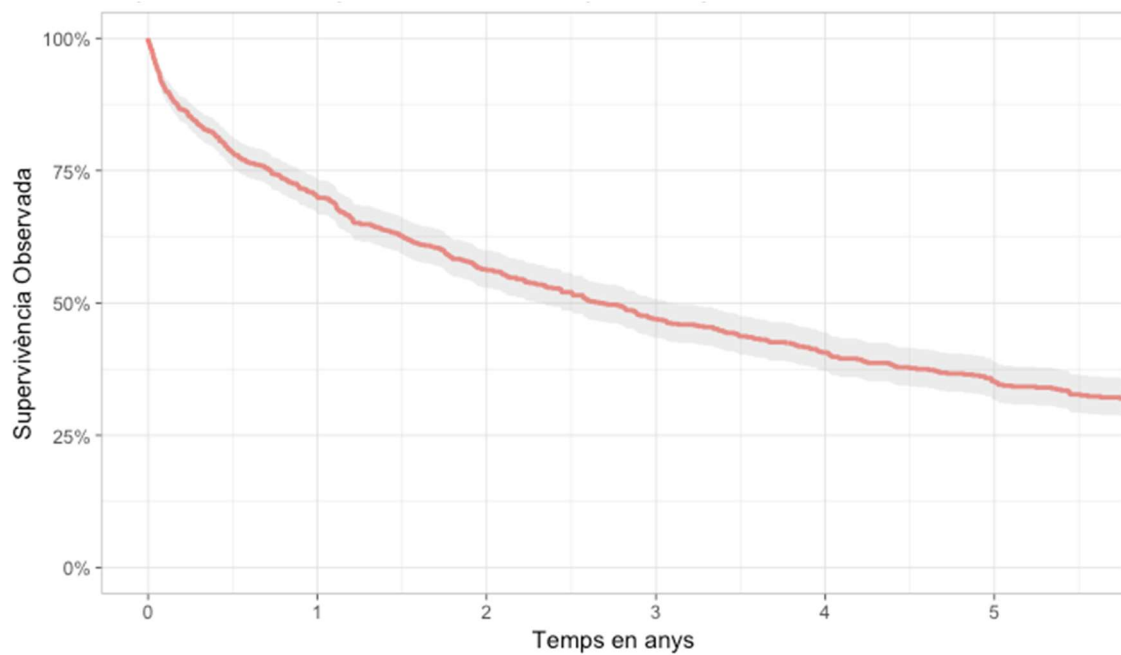


Figura 44. Supervivència observada a 5 anys de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

Supervivència del limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin

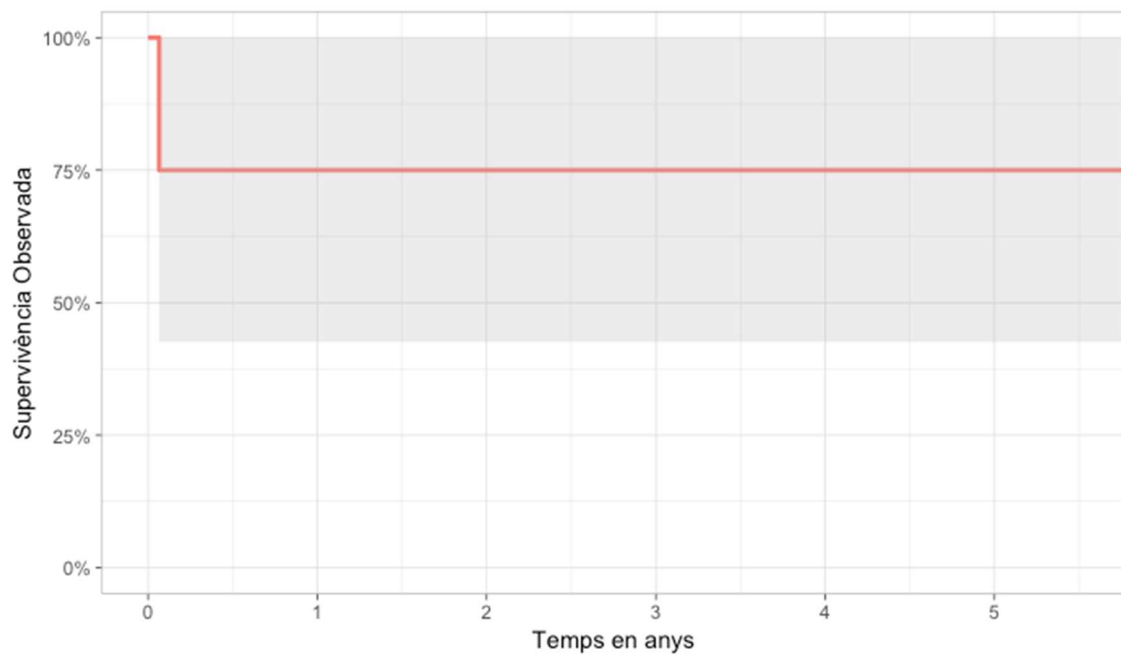
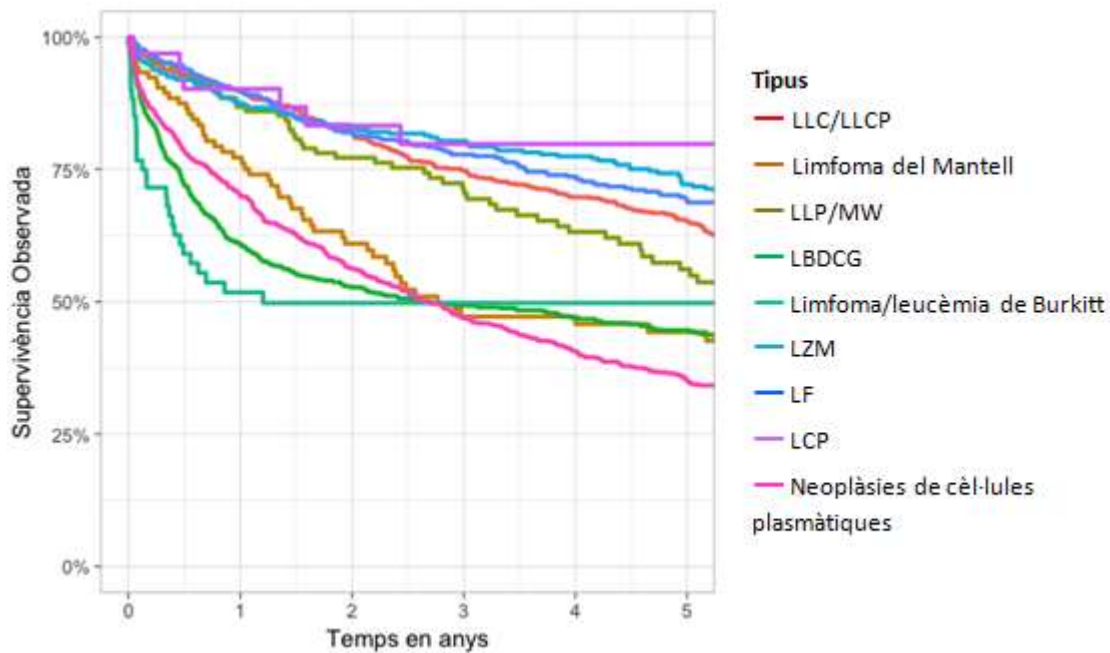


Figura 45. Supervivència observada a 5 anys del limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

Supervivència segons el tipus de limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures



LLC/LLCP: leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites; LLP/MW: limfoma limfoplasmàtic/macroglobulinèmia de Waldenström; LBDCG: limfoma difús de cèl·lula B gran; LZM: limfoma de la zona marginal; LF: limfoma fol·licular; LCP: leucèmia de cèl·lules peludes.

Figura 46. Supervivència observada a 5 anys dels diferents tipus de limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures. Girona 1996 – 2015.

4.3. LNH de cèl·lules T/NK madures

4.3.1. Anàlisi de la incidència del global dels LNH de cèl·lules T/NK madures i segons tipus histològic, sexe i edat

S'han registrat un total de 263 casos de LNH de cèl·lules T/NK madures, que representa el 6,02% del total de les NL, 185 són homes i 78 són dones.

La incidència dels LNH de cèl·lules T/NK madures és de 2,01 casos/100.000 habitants/any en CR i de 2,22 en ASR(E13). Per sexes, en els homes la CR és de 2,82 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 3,29 i en les dones la CR és de 1,20 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 1,27. La ratio homes/dones dels LNH de cèl·lules T/NK madures és de 2,59 en ASR(E13), en homes IC 95% (2,83 - 3,82) i en dones IC 95% (1 - 1,59), sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana dels LNH de cèl·lules T/NK madures és de 61,7 anys (60,8 en homes i 63,9 en dones). El 50% de tots els LNH de cèl·lules T/NK madures estan per sobre dels 64,7 anys. Per sexes el 50% dels homes per sobre els 63,9 anys i el 50% de les dones per sobre dels 66,4 anys.

La CumulR és de 0,14, 0,20 en homes i 0,09 en dones. La TR(E13) és de 2,21 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 3,05 i en dones 1,35.

Dins el subgrup de LNH de cèl·lules T/NK madures hi ha tipus i subtipus de limfomes que corresponen als codis: 9700-9702, 9705, 9708, 9709, 9714, 9716-9719, 9724-9726, 9827, 9831, 9834, 9948 (veure l'apartat 2.4.5 de la Introducció i a Metodologia Taula 16)

Es presenta l'anàlisi d'incidència pels diferents tipus i subtipus de LNH de cèl·lules T/NK madures. Es descriu l'anàlisi d'incidència en els tipus més freqüents, la MF/SS i el LPCT amb els seus subtipus, i per la resta de LNH de cèl·lules T/NK madures es fa la descripció d'incidència de tot el grup en conjunt donada la seva baixa casuística.

a) Micosis Fungoide/Síndrome de Sézary (MF/SS)

S'han registrat un total de 81 casos de MF/SS (30,80% del total dels LNH de cèl·lules T/NK madures), 58 són homes i 23 són dones.

En freqüència és la segona NL del total dels LNH de cèl·lules T/NK madures, darrera dels LPCT, i per sexes això es compleix tant en homes com en dones.

La CR és de 0,62 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR (E13) de 0,69. Per sexes, en els homes la CR és de 0,88 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 1,03 i en les dones la CR és de 0,35 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 0,37. La ratio homes/dones és de 2,78 en ASR(E13), en homes IC 95% (0,78 - 1,35) i en dones IC 95% (0,23 - 0,56), sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana és de 62,6 anys (60,8 en homes i 67,3 en dones). El 50% està per sobre dels 64,2 anys. Per sexes en homes el 50% està per sobre dels 62,5 anys i en dones per sobre dels 70,6 anys.

La CumulR és de 0,04, 0,07 en homes i 0,02 en dones. La TR(E13) és de 0,78 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 1,13 i en dones 0,41.

b) Limfoma perifèric de cèl·lules T (LPCT)

Els LPCT tenen varis subtipus que corresponen als diferents codis (9702, 9705, 9708, 9714, 9716, 9717, 9726, 9709, 9724, 9725) (veure l'apartat 2.4.5.2 de la Introducció i a Metodologia Taula 16).

S'han registrat un total de 130 casos de LPCT (49,43% del total dels LNH de cèl·lules T/NK madures), 95 són homes i 35 són dones. És el més freqüent de tots els LNH de cèl·lules T/NK madures, tant en homes com en dones. Dins els LPCT, el subtipus més freqüent és el LPCT NOS representant el 46,15% de tots els casos de LPCT (44,21% en homes i 51,43% en dones) seguit del LTAI representant el 22,31% (22,11% en homes i 22,86% en dones). En tercer lloc en freqüència és el LACG ALK+ que representa el 13,85% dels LPCT (16,84% en homes i 5,71% en dones). El limfoma cutani de cèl·lules T, NOS representa el 12,31% dels LPCT (12,63% en homes i 11,43% en dones), a destacar que dels 16 casos registrats de limfoma cutani de cèl·lules T, NOS, 12 són homes.

La incidència per subtipus de més a menys freqüent és: 1) LPCT NOS amb una CR de 0,46 casos per 100.000/habitants/any i una ASR(E13) de 0,5; 2) LTAI amb una CR de 0,22 casos per 100.000 habitants/any i una ASR(E13) de 0,26; 3) LACG ALK+ amb una CR i ASR(E13) de 0,14 casos per 100.000 habitants/any; 4) limfoma cutani de cèl·lules T, NOS amb una CR de 0,12 casos per 100.000 habitants/any i una ASR(E13) de 0,13. La resta de LPCT són menys incidents. No tenim cap cas registrat de limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T ni de malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància.

Per subtipus la ratio homes/dones en ASR(E13) dels LPCT més incidents són: LPCT NOS de 2,52, en homes IC 95% (0,52 - 1,01) i en dones IC 95% (0,17 - 0,46), en el LTAI és de 3,23, en homes IC 95% (0,26 - 0,65) i en dones IC 95% (0,05 - 0,26), del LACG ALK+ és de 8,33, en homes IC 95% (0,14 - 0,43) i en dones IC 95% (0 - 0,12), del limfoma cutani de cèl·lules T, NOS és de 3,14, en homes IC 95% (0,11 - 0,4) i en dones IC 95% (0,02 - 0,18). Només el LPCT NOS i el LACG ALK+ són estadísticament significatius.

La incidència del global dels LPCT és de 0,99 casos per 100.000 habitants/any en CR i de 1,09 en ASR(E13). Per sexes, en els homes la incidència dels LPCT en CR és de 1,45 casos per 100.000 habitants/any i en ASR(E13) de 1,68 i en les dones la CR és de 0,54 casos per 100.000 habitants/any i en ASR(E13) de 0,57. La ratio homes/dones de tots els LPCT és de 2,95 en ASR(E13), en homes IC 95% (1,35 - 2,07) i en dones IC 95% (0,39 - 0,8), sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana del total de LPCT és de 60,5 anys (60,4 en homes i 60,9 en dones). El 50% està per sobre dels 65 anys. Per sexes el 50% dels homes per sobre dels 65,8 anys i en dones el 50% per sobre dels 63,8 anys. Per subtipus, el limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like el 50% està per sota dels 42 anys, únicament s'han registrat 2 casos i tots 2 són dones. El LACG ALK+ el 50% es presenta per sota dels 37 anys i tenim registrats 18 casos (16 homes i 2 dones), el LHSCT el 50% es troba per sota dels 42,5 anys i s'han registrat 3 casos, tots ells homes. Tenim un cas registrat de limfoma Hydroa vacciniforme-like amb una edat mitjana i edat mediana de 17,5 anys i és home.

La CumulR dels LPCT és de 0,07, 0,10 en homes i 0,04 en dones. La TR(E13) de tots els casos de LPCT és de 0,96 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, en homes 1,27 i en dones 0,64.

- c) Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult**
- d) Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal**
- e) Leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans (LLGCTG)**
- f) Leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T (LPL-T)**
- g) Leucèmia de cèl·lules NK agressiva**
- h) Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+**

En ordre decreixent, s'han registrat 22 casos de LLGCTG, un 8,37% de tots els LNH de cèl·lules T/NK madures (15 són homes i 7 són dones), 12 casos de trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+, un 4,56% de tots els LNH de cèl·lules T/NK madures (8 són homes i 4 són

dones) i 11 casos de limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal, un 4,18% de tots els LNH de cèl·lules T/NK madures (7 són homes i 4 són dones). La resta són molt més infreqüents, 3 casos de leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult, 3 casos de LPL-T i un cas de leucèmia de cèl·lules NK agressiva.

La incidència en tots els casos està per sota de 0,3 casos per 100.000 habitants/any en CR i ASR(E13). Dels tipus més incidents, en ordre decreixent, la LLGCTG és de 0,17 casos per 100.000 habitants/any en CR i de 0,19 en ASR(E13), dels trastorns limfoproliferatius cutanis CD 30+ és de 0,09 casos per 100.000 habitants/any en CR i de 0,1 en ASR(E13) i del limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal és de 0,08 casos per 100.000 habitants/any en CR i de 0,09 en ASR(E13).

La ratio homes/dones en ASR(E13) dels 3 tipus amb més casuística és: 1) LLGCTG de 2,25, en homes IC 95% (0,15 - 0,46) i en dones IC 95% (0,05 - 0,25), 2) trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+ de 2,33, en homes IC 95% (0,06 - 0,3) i en dones IC 95% (0,01 - 0,17), 3) limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal de 1,86, en homes IC 95% (0,05 - 0,29) i en dones IC 95% (0,02 - 0,18), no sent en cap dels diferents tipus estadísticament significatiu.

En tots aquests LNH de cèl·lules T/NK madures la edat mitjana esta entre els 60 i 70 anys i el 50% per sobre dels 60 anys amb poques variacions entre ells, sent més alta en els trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+ on el 50% esta per sobre dels 70 anys i en la leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult en que el 50% esta per sobre dels 82,5 anys. Una excepció és la leucèmia de cèl·lules NK agressiva amb només un cas registrat amb una edat mitjana i edat mediana de 22,5 anys.

La CumulR de la LLGCTG és de 0,01, 0,02 en homes i 0,01 en dones i del limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal és de 0,01, 0,00 en homes i 0,01 en dones. De la resta el CumulR és 0.

La TR(E13) per l'interval d'edat de 35-64 anys dels tres tipus més incidents és: 1) de la LLGCTG de 0,24 casos per 100.000 persones/any, en homes 0,37 i en dones 0,09, 2) dels trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+ de 0,1 casos per 100.000 persones/any, en homes 0,15 i en dones 0,04 i 3) limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal de 0,08 casos per 100.000 persones/any, en homes 0,12 i en dones 0,05.

Es mostren les dades d'incidència de tots els LNH de cèl·lules T/NK madures i pels diferents tipus i subtipus comparat amb el global de les NL i dels LNH per ambdós sexes (Taula 50), per homes (Taula 51) i per dones (Taula 52).

Taula 50. Incidència global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures, per tipus i subtipus. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	(IC del 95%)	CumulR	CRisk	ASR(E13)	(IC del 95%)	TR(E13)
NL	4.367	100,00	218	63,2	67,6	33,42	(32,43-34,41)	2,19	2,17	37,08	(35,98-38,21)	31,21
LNH	3.886	88,99	194	64,7	68,6	29,74	(28,8-30,68)	1,96	1,94	33,35	(32,3-34,42)	28,19
4) LNH de cèl·lules T/NK madures	263	6,02	13	61,7	64,7	2,01	(1,77-2,25)	0,14	0,14	2,22	(1,96-2,51)	2,21
4.1 MF/SS	81	30,80	4	62,6	64,2	0,62	(0,48-0,76)	0,04	0,04	0,69	(0,55-0,86)	0,78
4.2 LPCT	130	49,43	6	60,5	65	0,99	(0,82-1,16)	0,07	0,07	1,09	(0,91-1,3)	0,96
4.2.1 LPCT NOS	60	46,15	3	60,8	64,2	0,46	(0,34-0,58)	0,03	0,03	0,5	(0,38-0,65)	0,52
4.2.2 LTAI	29	22,31	1	70,9	70,6	0,22	(0,15-0,32)	0,01	0,01	0,26	(0,17-0,37)	0,2
4.2.3 Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	2	1,54	0	42,5	42	0,02	(0-0,07)	0	0	0,01	(0-0,05)	0,02
4.2.4 LACG ALK+	18	13,85	1	43,6	37	0,14	(0,08-0,22)	0,01	0,01	0,14	(0,08-0,22)	0,08
4.2.5 LHSCT	3	2,31	0	37,5	42,5	0,02	(0-0,06)	0	0	0,02	(0-0,07)	0,04
4.2.6 LTAE	1	0,77	0	62,5	62,5	0,01	(0-0,06)	0	0	0,01	(0-0,05)	0,02
4.2.7 Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.2.8 Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	16	12,31	1	68,8	73	0,12	(0,07-0,19)	0,01	0,01	0,13	(0,07-0,22)	0,08
4.2.9 Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.2.10 Limfoma Hydroa vacciniiforme-like	1	0,77	0	17,5	17,5	0,01	(0-0,06)	0	0	0,01	(0-0,05)	0
4.3 Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	3	1,14	0	70,8	82,5	0,02	(0-0,06)	0	0	0,02	(0-0,07)	0,02
4.4 Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	11	4,18	1	61,1	66,2	0,08	(0,04-0,14)	0,01	0,01	0,09	(0,04-0,17)	0,08
4.5 LLGCTG	22	8,37	1	65,5	65	0,17	(0,11-0,26)	0,01	0,01	0,19	(0,12-0,29)	0,24
4.6 LPL-T	3	1,14	0	67,5	62,5	0,02	(0-0,06)	0	0	0,03	(0,01-0,08)	0,05
4.7 Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	1	0,38	0	22,5	22,5	0,01	(0-0,06)	0	0	0,01	(0-0,05)	0
4.8 Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	12	4,56	1	61,2	70	0,09	(0,05-0,16)	0	0	0,1	(0,05-0,18)	0,1

N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; IC: interval de confiança; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013; NL: neoplàsies limfoides; LNH: limfomes no Hodgkin; NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*; MF/SS: micosis fungoide/síndrome de Sézary; LPCT: limfoma perifèric de cèl·lules T; LTAI: limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic; LACG: limfoma anaplàsic de cèl·lules grans; ALK: anaplastic lymphoma kinase; LHSCT: limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T; LTAE: limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia; EBV: virus Epstein Barr; LLGCTG: leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans; LPL-T: leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T.

Taula 51. Incidència global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures en homes, per tipus i subtipus. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	(IC del 95%)	CumulR	CRisk	ASR(E13)	(IC del 95%)	TR(E13)	Ratio
NL	2.506	100,00	125	61,8	66,1	38,24	(36,74-39,74)	2,63	2,60	45,71	(43,91-47,58)	37,69	1,54
LNH	2.223	88,71	111	63,5	67,3	33,92	(32,51-35,33)	2,35	2,32	41,18	(39,46-42,97)	33,89	1,54
4) LNH de cèl·lules T/NK madures	185	7,38	9	60,8	63,9	2,82	(2,41-3,23)	0,20	0,20	3,29	(2,83-3,82)	3,05	2,59
4.1 MF/SS	58	31,35	3	60,8	62,5	0,88	(0,65-1,11)	0,07	0,07	1,03	(0,78-1,35)	1,13	2,78
4.2 LPCT	95	51,35	5	60,4	65,8	1,45	(1,16-1,74)	0,10	0,10	1,68	(1,35-2,07)	1,27	2,95
4.2.1 LPCT NOS	42	44,21	2	61,0	64,0	0,64	(0,45-0,83)	0,04	0,04	0,73	(0,52-1,01)	0,72	2,52
4.2.2 LTAI	21	22,11	1	70,6	70,8	0,32	(0,2-0,49)	0,02	0,02	0,42	(0,26-0,65)	0,22	3,23
4.2.3 Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.2.4 LACG ALK+	16	16,84	1	46,9	47,0	0,24	(0,14-0,39)	0,02	0,02	0,25	(0,14-0,43)	0,15	8,33
4.2.5 LHSCT	3	3,16	0	37,5	42,5	0,05	(0,01-0,15)	0,00	0,00	0,04	(0,01-0,16)	0,07	-
4.2.6 LTAE	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.2.7 Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.2.8 Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	12	12,63	1	67,9	73,3	0,18	(0,09-0,32)	0,01	0,01	0,22	(0,11-0,4)	0,11	3,14
4.2.9 Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.2.10 Limfoma Hydroa vacciniforme-like	1	1,05	0	17,5	17,5	0,02	(0-0,11)	0,00	0,00	0,02	(0-0,13)	0	-
4.3 Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	1	0,54	0	82,5	82,5	0,02	(0-0,11)	0,00	0,00	0,02	(0-0,13)	0	0,67
4.4 Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	7	3,78	0	58,2	57,5	0,11	(0,04-0,23)	0,00	0,00	0,13	(0,05-0,29)	0,12	1,86
4.5 LLGCTG	15	8,11	1	63,2	62,5	0,23	(0,13-0,38)	0,02	0,02	0,27	(0,15-0,46)	0,37	2,25
4.6 LPL-T	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.7 Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	1	0,54	0	22,5	22,5	0,02	(0-0,11)	0,00	0,00	0,01	(0-0,12)	0	-
4.8 Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	8	4,32	0	65,0	69,5	0,12	(0,05-0,24)	0,00	0,00	0,14	(0,06-0,3)	0,15	2,33

N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; IC: interval de confiança; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013; Ratio: raó entre homes i dones, de l'anglès *Ratio*; NL: neoplàsies limfoides; LNH: limfomes no Hodgkin; NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*; MF/SS: micosis fungoide/síndrome de Sézary; LPCT: limfoma perifèric de cèl·lules T; LTAI: limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic; LACG: limfoma anaplàsic de cèl·lules grans; ALK: anaplastic lymphoma kinase; LHSCT: limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T; LTAE: limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia; EBV: virus Epstein Barr; LLGCTG: leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans; LPL-T: leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T.

Taula 52. Incidència global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures en dones, per tipus i subtipus. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	(IC del 95%)	CumulR	CRisk	ASR(E13)	(IC del 95%)	TR(E13)	Ratio (D/H)
NL	1.861	100,00	93	65,0	69,6	28,56	(27,26-29,86)	1,76	1,74	29,73	(28,38-31,13)	24,52	0,65
LNH	1.663	89,36	83	66,3	70,3	25,52	(24,29-26,75)	1,59	1,58	26,79	(25,51-28,12)	22,33	0,65
4) LNH de cèl·lules T/NK madures	78	4,19	4	63,9	66,4	1,20	(0,93-1,47)	0,09	0,09	1,27	(1-1,59)	1,35	0,39
4.1 MF/SS	23	29,49	1	67,3	70,6	0,35	(0,22-0,52)	0,02	0,02	0,37	(0,23-0,56)	0,41	0,36
4.2 LPCT	35	44,87	2	60,9	63,8	0,54	(0,36-0,72)	0,04	0,04	0,57	(0,39-0,8)	0,64	0,34
4.2.1 LPCT NOS	18	51,43	1	60,6	65,0	0,28	(0,17-0,44)	0,02	0,02	0,29	(0,17-0,46)	0,32	0,4
4.2.2 LTAI	8	22,86	0	71,9	67,0	0,12	(0,05-0,24)	0,01	0,01	0,13	(0,05-0,26)	0,18	0,31
4.2.3 Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like	2	5,71	0	42,5	42,0	0,03	(0-0,11)	0,00	0,00	0,03	(0-0,12)	0,04	-
4.2.4 LACG ALK+	2	5,71	0	17,5	17,0	0,03	(0-0,11)	0,00	0,00	0,03	(0-0,12)	0	0,12
4.2.5 LHSCT	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.2.6 LTAE	1	2,86	0	62,5	62,5	0,02	(0-0,11)	0,00	0,00	0,02	(0-0,1)	0,05	-
4.2.7 Limfoma primari cutani gamma-delta de cèl·lules T	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.2.8 Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS	4	11,43	0	71,2	72,5	0,06	(0,02-0,15)	0,01	0,01	0,07	(0,02-0,18)	0,05	0,32
4.2.9 Malaltia sistèmica limfoproliferativa EBV positiu de la infància	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.2.10 Limfoma Hydroa vacciniforme-like	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.3 Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult	2	2,56	0	65,0	64,5	0,03	(0-0,11)	0,00	0,00	0,03	(0-0,11)	0,03	1,5
4.4 Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal	4	5,13	0	66,2	67,5	0,06	(0,02-0,15)	0,01	0,01	0,07	(0,02-0,18)	0,05	0,54
4.5 LLGCTG	7	8,97	0	70,4	71,2	0,11	(0,04-0,23)	0,01	0,01	0,12	(0,05-0,25)	0,09	0,44
4.6 LPL-T	3	3,85	0	67,5	62,5	0,05	(0,01-0,15)	0,00	0,00	0,05	(0,01-0,15)	0,09	-
4.7 Leucèmia de cèl·lules NK agressiva	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.8 Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD 30+	4	5,13	0	53,8	59,5	0,06	(0,02-0,15)	0,00	0,00	0,06	(0,01-0,17)	0,04	0,43

N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; IC: interval de confiança; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013; Ratio D/H: raó entre dones i homes, de l'anglès *Ratio*; NL: neoplàsies limfoides; LNH: limfomes no Hodgkin; NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*; MF/SS: micosis fungoide/síndrome de Sézary; LPCT: limfoma perifèric de cèl·lules T; LTAI: limfoma de cèl·lules T angioimmunoblàstic; LACG: limfoma anaplàstic de cèl·lules grans; ALK: anaplàstic lymphoma kinase; LHSCT: limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T; LTAE: limfoma de cèl·lules T associat a enteropatia; EBV: virus Epstein Barr; LLGCTG: leucèmia limfocítica granular de cèl·lules T grans; LPL-T: leucèmia prolimfocítica de cèl·lules T.

La incidència de tots els LNH de cèl·lules T/NK madures i pels diferents tipus i subtipus per ambdós sexes i separats per sexes juntament amb la resta de NL es mostra a les taules 21, 26 i 31.

L'anàlisi de les taxes estandarditzades d'incidència dels LNH de cèl·lules T/NK madures d'ambdós sexes i per separat, homes i dones, per les diferents poblacions de referència (E13, US, W i E76) es mostren a les taules 22-25, 27-30 i 32-35.

S'estudia la taxa específica per grups d'edat del global dels LNH de cèl·lules T/NK i dels tipus més incidents, la MF/SS i els LPCT.

Les taxa específica per grups d'edat per tots els LNH de cèl·lules T/NK madures mostra un augment de la incidència a mida que avança l'edat. S'inicia a partir dels 5 anys i augmenta de forma progressiva fins els 45-49 anys en que l'augment d'incidència és més manifest amb un pic al voltant dels 75 anys i un pic màxim al voltant dels 84 anys per després disminuir (Figura 47). Si desglossem aquesta taxa segons els dos tipus més incidents de LNH de cèl·lules T/NK madures, en la MF/SS i el LPCT, observem la mateixa taxa específica per grups d'edat per ambdós tipus (Figura 48).

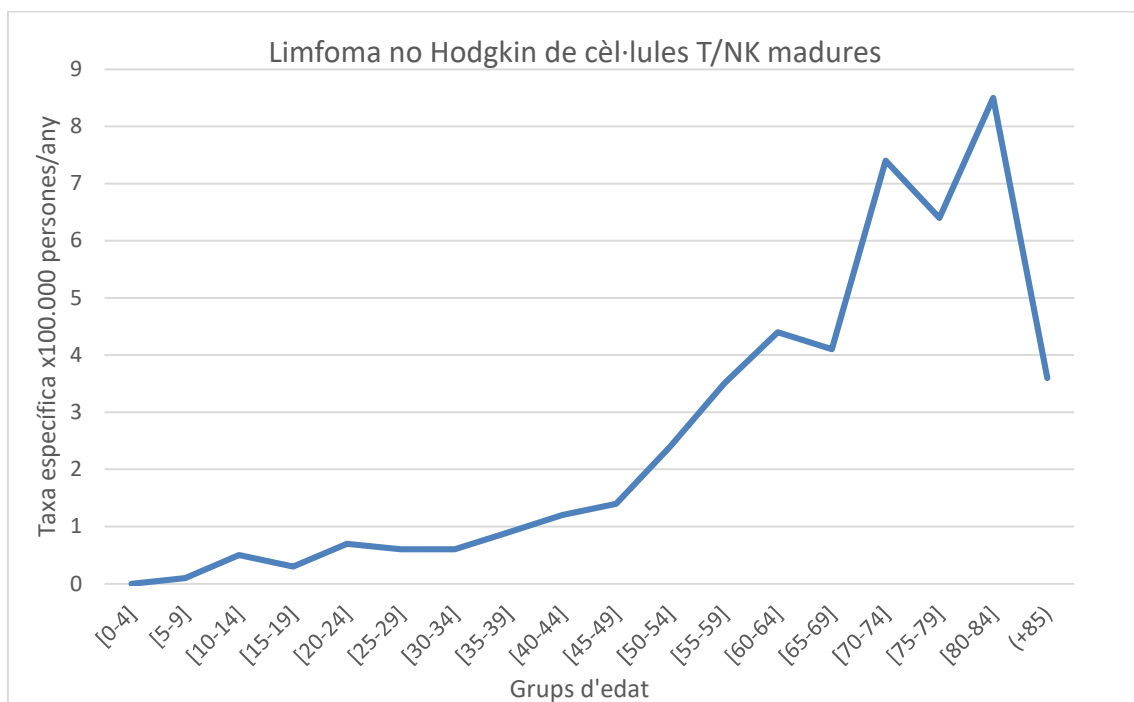


Figura 47. Taxa específica per grups d'edat del global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures. Girona 1996 – 2015.

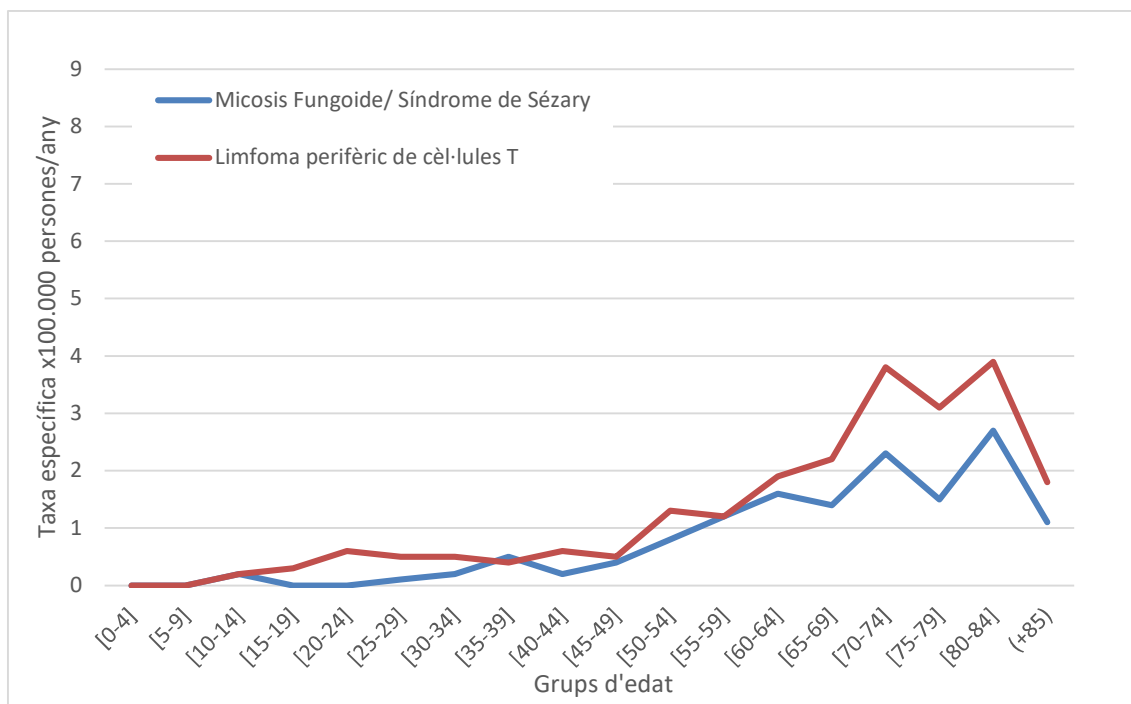


Figura 48. Taxa específica per grups d'edat de la Micosis Fungoide/Síndrome de Sézary i del limfoma perifèric de cèl·lules T. Girona 1996 - 2015.

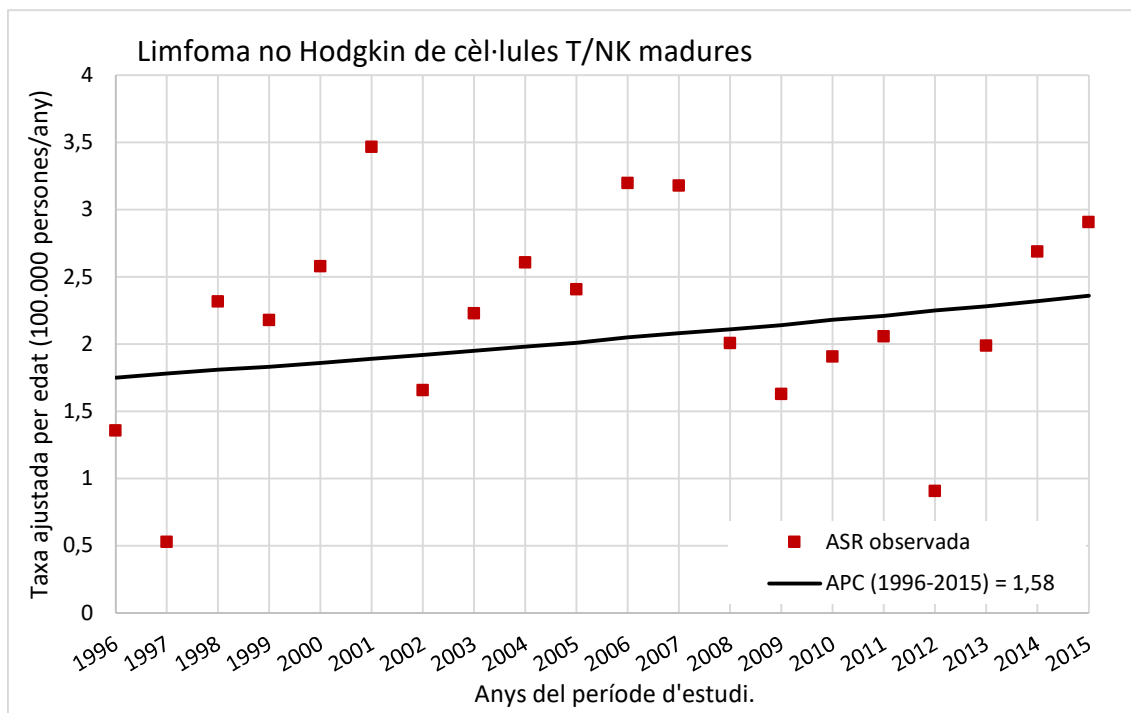
4.3.2. Càlcul de la tendència de la incidència del global dels LNH de cèl·lules T/NK madures i per tipus histològic

La tendència de la incidència de tots els LNH de cèl·lules T/NK madures al llarg del període estudiat és constant, amb un APC de 1,6 amb IC 95% (-2,1; 5,4).

En canvi a l'anàlisi de la tendència dels dos tipus més incidents de LNH de cèl·lules T/NK madures, en el LPCT hi ha un augment estadísticament significatiu de la tendència de la incidència, amb un APC de 4,1 amb IC 95% (0,1; 8,3), mentre que la tendència de la incidència de la MF/SS es manté constant al llarg del període estudiat, amb un APC de 19,0 amb IC 95% (-15,1; 67,0).

La Taula 36 mostra la tendència temporal d'incidència en ASR(E13) de tots els LNH de cèl·lules T/NK madures i dels dos tipus més incidents, la MF/SS i el LPCT.

La representació de la tendència en ASR(E13) de tots els LNH de cèl·lules T/NK madures es mostra a la Figura 49.



ASR: taxa ajustada a l'edat, de l'anglès *age standardized rate*;
 APC: percentatge de canvi anual, de l'anglès *annual percent change*.

Figura 49. Tendència de la incidència dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures i el seu resultat del percentatge de canvi anual. Girona 1996 – 2015.

4.3.3. Estimació de la supervivència de tots els LNH de cèl·lules T/NK madures i per tipus histològic i sexe

La SO global dels LNH de cèl·lules T/NK madures a 5 anys és del 56,1% (IC 95%: 50,0% - 62,9%) i la SR del 64,3% (IC 95%: 57,3% - 72,2%). Per sexe, la SO a 5 anys dels homes és del 54,0% (IC 95%: 46,8% - 62,3%) i de les dones del 61,1% (IC 95%: 50,6% - 73,8%) i la SR a 5 anys dels homes és del 63,3% (IC 95%: 54,8% - 73,1%) i de les dones del 67,1% (IC 95%: 55,6% - 80,9%), sense diferències estadísticament significatives entre homes i dones pels IC (Taula 37).

La Figura 50 mostra la SO del total dels LNH de cèl·lules T/NK madures a 5 anys.

En l'anàlisi per tipus de LNH de cèl·lules T/NK madures, s'ha fet dels dos més incidents, la MF/SS i el LPCT. La MF/SS te una millor supervivència amb una SO a 5 anys del 77,0% (IC 95%: 67,5% - 87,9%) i una SR del 88,4% (IC 95%: 77,4% - 100,0%). El LPCT te una SO del 37,8% (IC 95%: 29,9% - 47,7%) i una SR del 42,7% (IC 95%: 33,8% - 53,9%) (Taula 37).

Les Figures 51 i 52 mostren la SO a 5 anys de la MF/SS i del LPCT respectivament. La gràfica de supervivència comparativa a 5 anys de la MF/SS i del LPCT es mostra a la Figura 53, amb una $p < 0,0001$.

Per sexe, en la MF/SS la SO a 5 anys dels homes és del 77,9% (IC 95%: 63,5% - 92,2%) i de les dones del 75,7% (IC 95%: 52,3% - 99,0%) i la SR a 5 anys dels homes és del 90,1% (IC 95%: 79,8% - 100,0%) i de les dones del 85,1% (IC 95%: 65,8% - 100,0%). En el LPCT la SO a 5 anys dels homes és del 33,4% (IC 95%: 24,7% - 45,0%) i de les dones del 50,0% (IC 95%: 22,8% - 77,1%) i la SR a 5 anys dels homes és del 38,8% (IC 95%: 28,7% - 52,3%) i de les dones del 52,2% (IC 95%: 25,1% - 79,4%). No s'han demostrat diferències estadísticament significatives entre homes i dones pels IC (Taula 37).

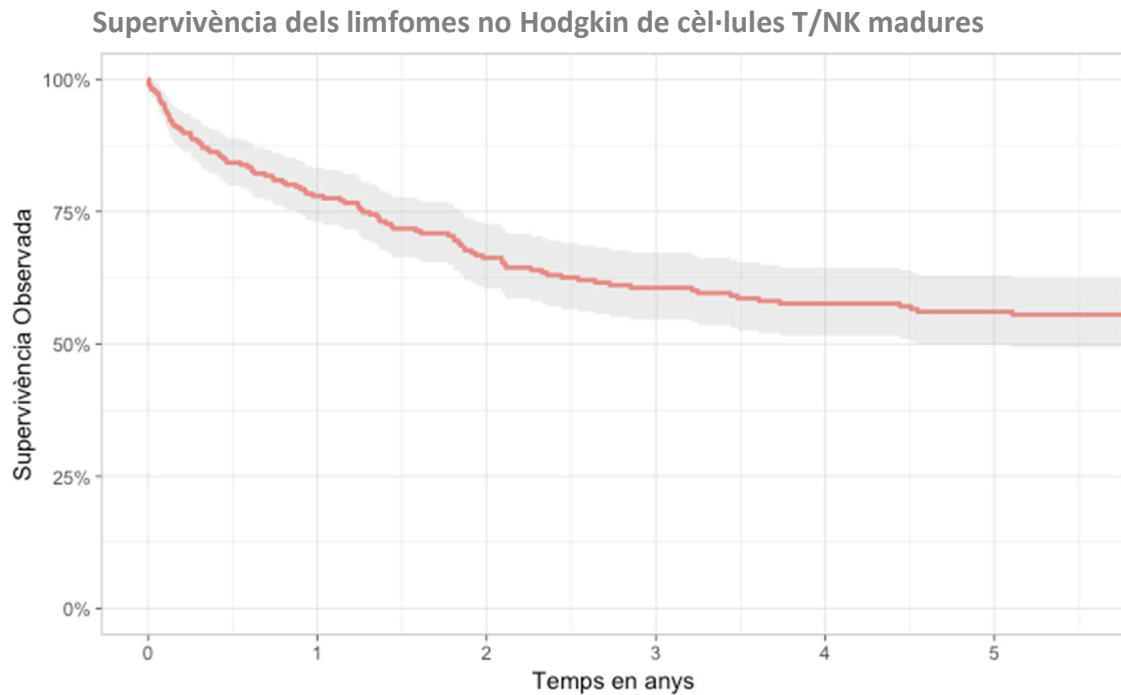


Figura 50. Supervivència observada a 5 anys del global dels limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 - 2015.

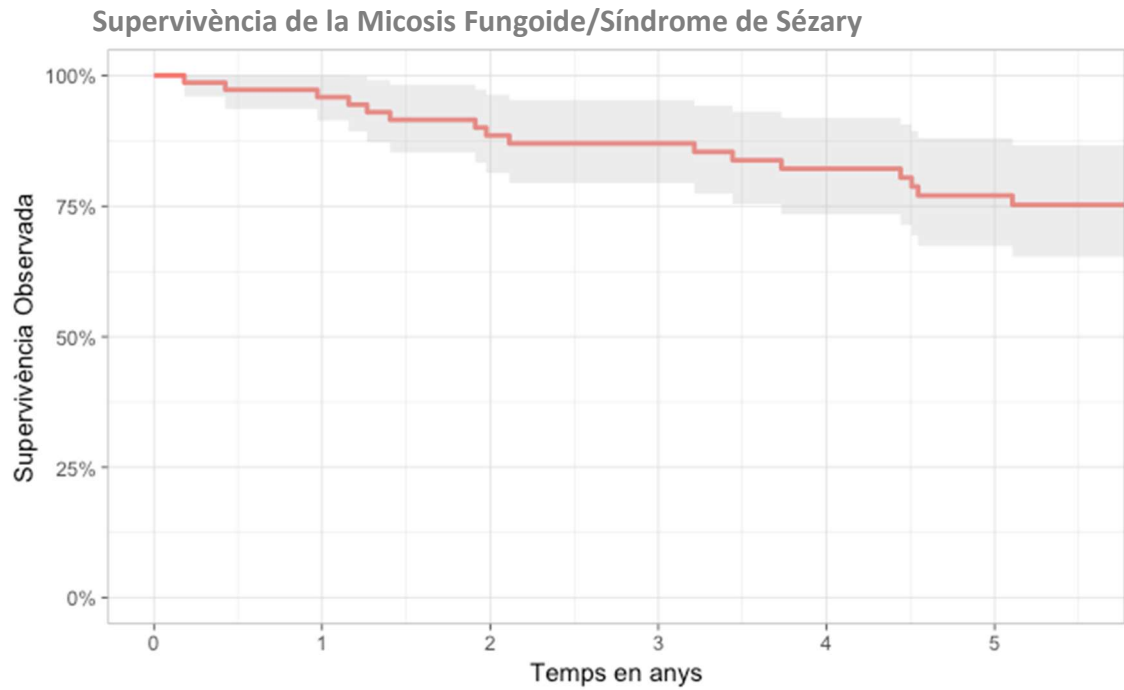


Figura 51. Supervivència observada a 5 anys de la Micosis Fungoide/Síndrome de Sézary. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

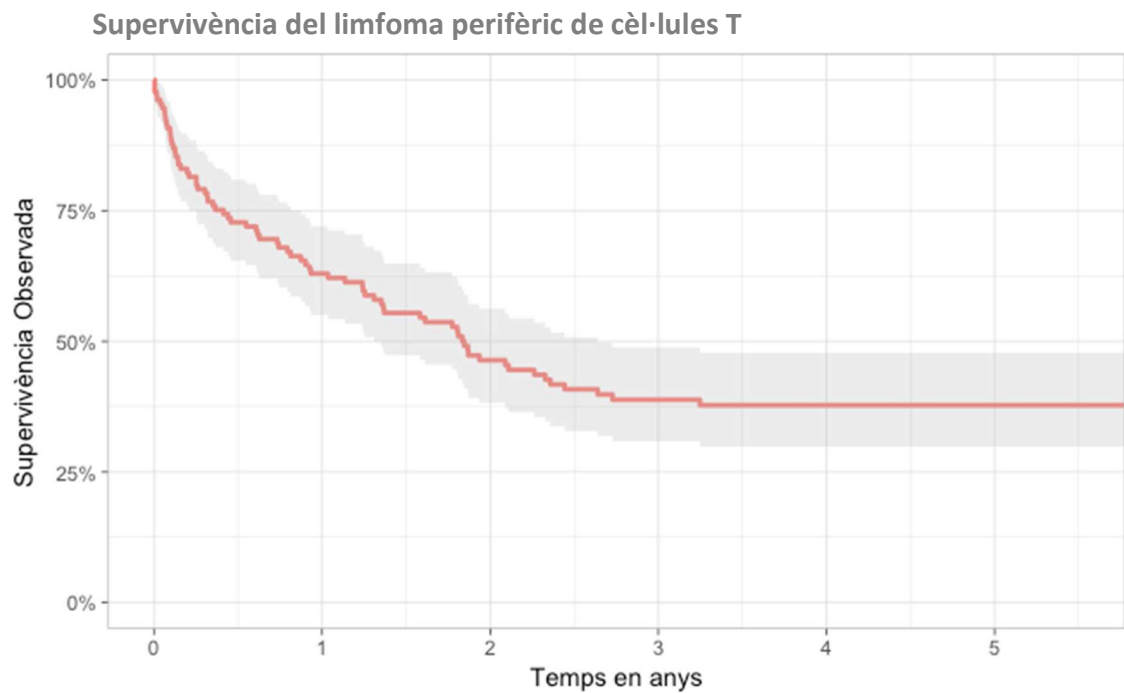
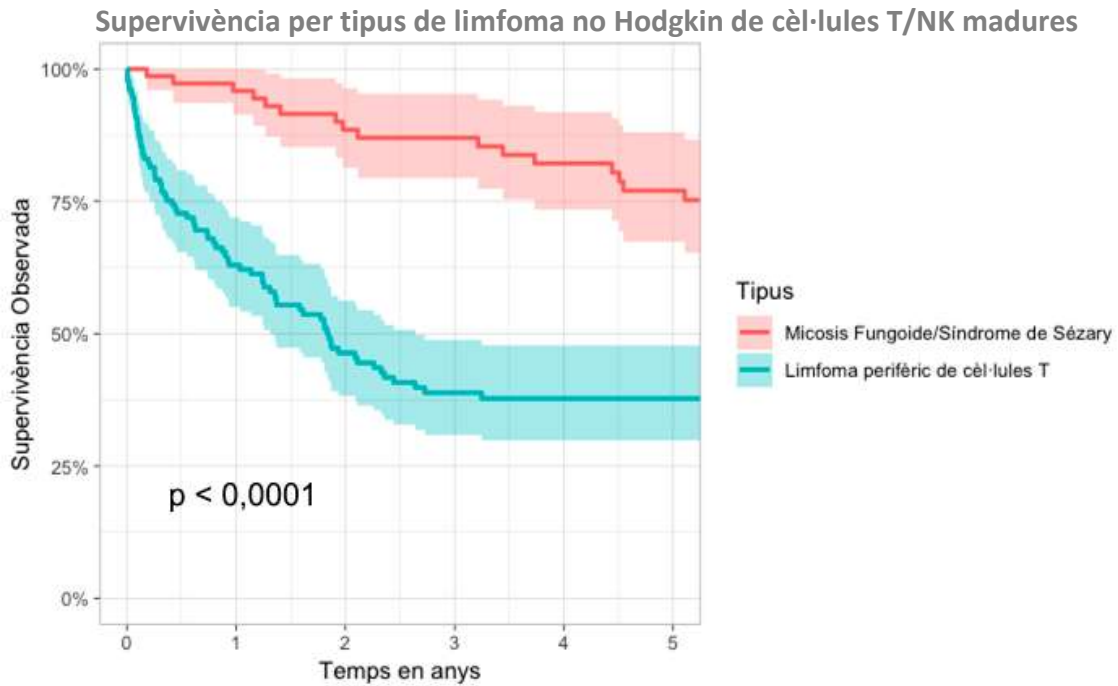


Figura 52. Supervivència observada a 5 anys del limfoma perifèric de cèl·lules T. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.



P-valor: *log rank test* ($\alpha = 0,05$) comparant les corbes de supervivència.

Figura 53. Supervivència observada a 5 anys de la Micosis Fungoide/Síndrome de Sézary i del limfoma perifèric de cèl·lules T. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

5. Incidència, tendència i supervivència de les neoplàsies limfoides, NOS (NL, NOS)

5.1. Anàlisi de la incidència de les NL, NOS i segons sexe i edat

S'han registrat un total de 117 casos, que representa un 2,68% de totes les NL, 61 són homes i 56 són dones.

La incidència és de 0,9 casos per 100.000 habitants/any en CR i de 1,01 en ASR(E13). Per sexes, en els homes la CR és de 0,93 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 1,19 i en les dones la CR és de 0,86 casos per 100.000 habitants/any i l'ASR(E13) de 0,84. La ratio homes/dones és de 1,42 en ASR(E13), en homes IC 95% (0,9 - 1,55) i en dones IC 95% (0,63 - 1,1), no sent estadísticament significatiu.

L'edat mitjana és de 74 anys (69,6 en homes i 78,8 en dones). El 50% estan per sobre dels 77,9 anys. Per sexes el 50% dels homes per sobre dels 73,1 anys i el 50% de les dones per sobre dels 82,1 anys.

La CumulR és de 0,04, 0,05 en homes i 0,03 en dones. La TR(E13) és de 0,43 casos per 100.000 persones/any per l'interval d'edat de 35-64 anys, sent de 0,54 en homes i de 0,32 en dones.

Es mostren les dades d'incidència de les NL, NOS comparat amb el global de les NL per ambdós sexes (Taula 53), per homes (Taula 54) i per dones (Taula 55). En aquestes taules s'han omès els IC i la ratio que es poden consultar a les Taules 21, 22, 26, 27, 31 i 32.

Taula 53. Incidència global de les neoplàsies limfoides, NOS. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	CumulR	CRisk	ASR(E13)	TR(E13)
NL	4.367	100	218	63,2	67,6	33,42	2,19	2,17	37,08	31,21
5) NL,NOS	117	2,68	6	74	77,9	0,9	0,04	0,04	1,01	0,43

N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013; NL: neoplàsies limfoides; NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Taula 54. Incidència de les neoplàsies limfoides, NOS en homes. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	CumulR	CRisk	ASR(E13)	TR(E13)
NL	2.506	100	125	61,8	66,1	38,24	2,63	2,60	45,71	37,69
5) NL,NOS	61	2,43	3	69,6	73,1	0,93	0,05	0,05	1,19	0,54

N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013; NL: neoplàsies limfoides; NOS: no especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Taula 55. Incidència de les neoplàsies limfoides, NOS en dones. Girona 1996 – 2015.

	N	%	N (anual)	Edat (mitjana)	Edat (mediana)	CR	CumulR	CRisk	ASR(E13)	TR(E13)
NL	1.861	100	93	65,0	69,6	28,56	1,76	1,74	29,73	24,52
5) NL,NOS	56	3,01	3	78,8	82,1	0,86	0,03	0,03	0,84	0,32

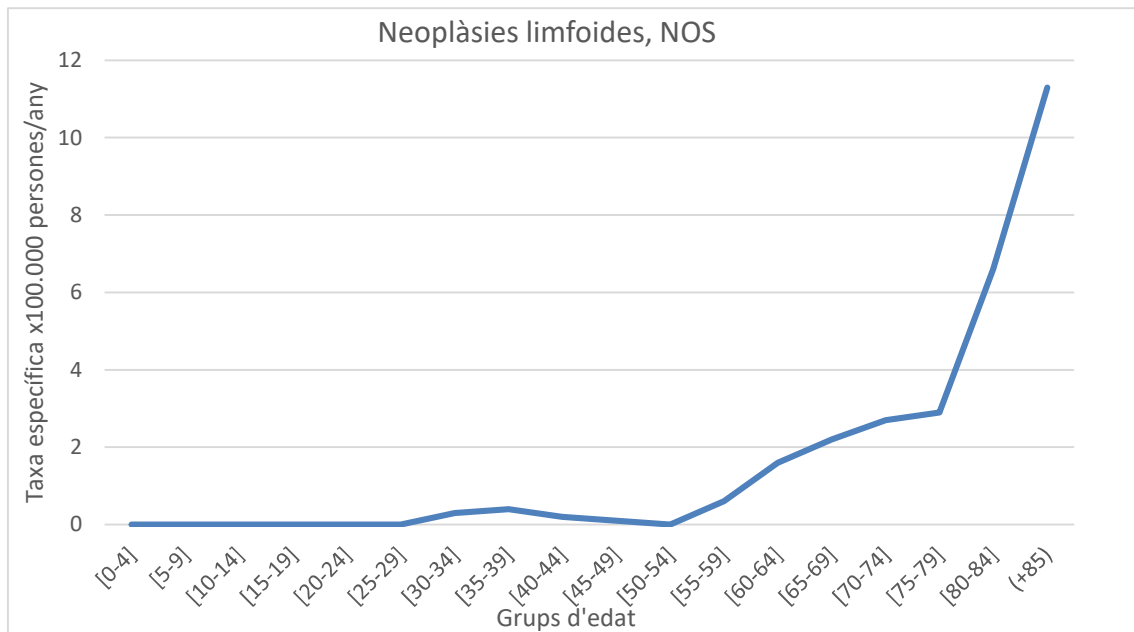
N: número de casos; CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; CumulR: taxa acumulada, de l'anglès *Cumulative Rate*; CRisk: risc acumulat, de l'anglès *Cumulative Risk*; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; TR: taxa truncada, de l'anglès *Truncated Rate*, utilitzant la població de referència Europea 2013; NL: neoplàsies limfoides; NOS: no especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

L'anàlisi incidència de totes les NL, NOS per ambdós sexes i per separat, homes i dones juntament amb la resta de NL es mostra a les Taules 21, 26 i 31.

L'anàlisi de les taxes estandarditzades d'incidència de les NL, NOS d'ambdós sexes i per separat, homes i dones, per les diferents poblacions de referència (E13, US, W i E76) es mostra a les Taules 22-25, 27-30 i 32-35

S'estudia la incidència en terme de taxa específica per grups d'edat del global de les NL, NOS.

La taxa específica en funció del grup d'edat per les NL, NOS, mostra un augment progressiu de la incidència a partir de la cinquena dècada de la vida amb un pic que s'inicia a partir dels 75 anys i arriba a un màxim als 85 anys (Figura 54).



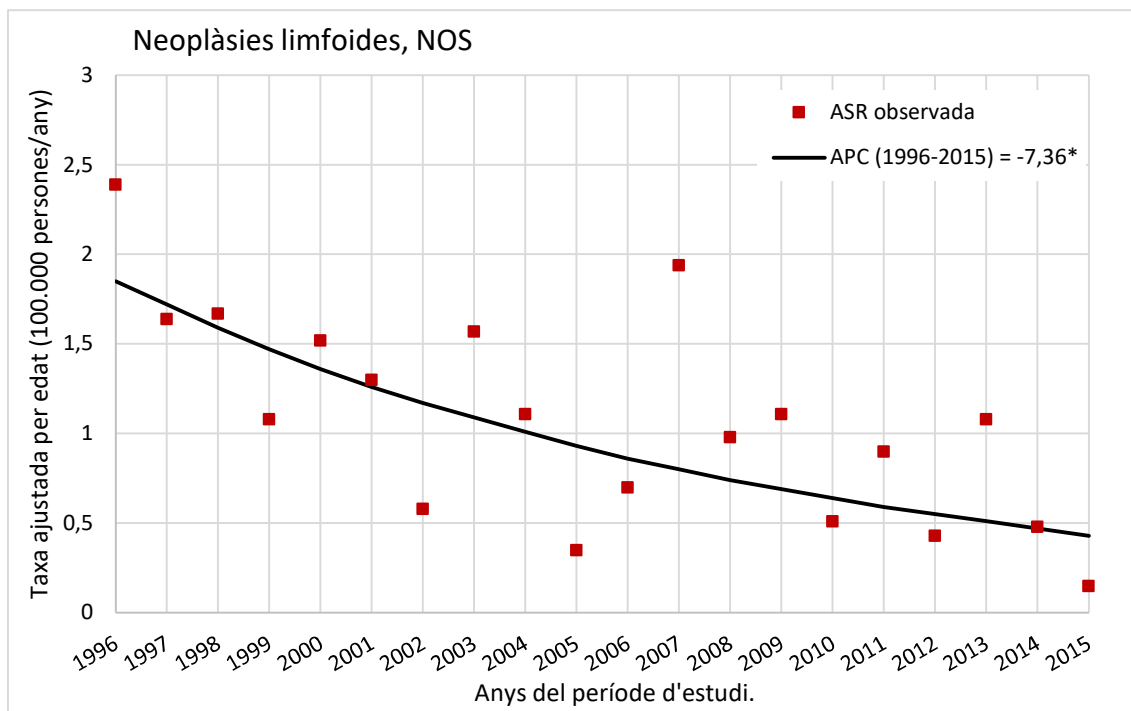
NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Figura 54. Taxa específica per grups d'edat de les neoplàsies limfoides, NOS. Girona 1996-2015.

5.2. Càlcul de la tendència de la incidència de les NL, NOS

La tendència de la incidència de les NL, NOS al llarg del període estudiat disminueix, amb una APC de -7,4 amb IC 95% (-11,2; -3,3), aquesta disminució és estadísticament significativa.

La Taula 36 mostra la tendència temporal d'incidència en ASR(E13) de les NL, NOS. La representació de la tendència en ASR(E13) de les NL, NOS es mostra a la Figura 55.



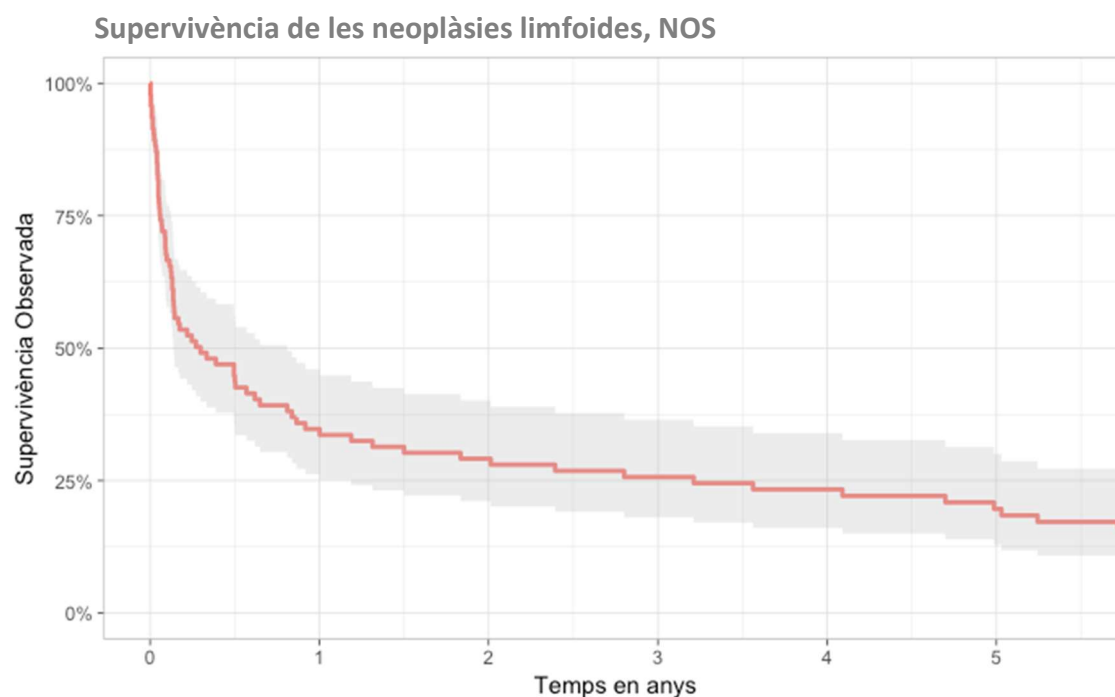
NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*;
 ASR: taxa ajustada a l'edat, de l'anglès *age standardized rate*;
 APC: percentatge de canvi anual, de l'anglès, *annual percent change*.

Figura 55. Tendència de la incidència de les neoplàsies limfoides, NOS i el seu resultat del percentatge de canvi anual. Girona 1996 – 2015.

5.3. Estimació de la supervivència de les NL, NOS i per sexe

La SO de les NL, NOS a 5 anys és del 19,7% (IC 95%: 13,0% - 29,8%) i la SR del 26,4% (IC 95%: 17,4% - 39,9%). Per sexe, la SO a 5 anys dels homes és del 18,1% (IC 95%: 9,9% - 32,8%) i de les dones del 21,4% (IC 95%: 12,3% - 37,2%) i la SR a 5 anys dels homes és del 22,6% (IC 95%: 12,4% - 41,0%) i de les dones del 30,7% (IC 95%: 17,7% - 53,4%), sense diferències estadísticament significatives entre homes i dones pels IC (Taula 37).

La Figura 56 mostra la SO a 5 anys de les NL, NOS.



NOS: No especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*.

Figura 56. Supervivència observada a 5 anys de les neoplàsies limfoides, NOS. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 – 2015.

6. Estimació de la supervivència del limfoma difús de cèl·lula B gran (LBDCG) abans i després del 2004 coincidint amb la incorporació del rituximab a nivell assistencial

El rituximab es va començar a administrar de forma assistencial a la província de Girona en el LBDCG a partir de l'any 2004. S'ha estimat la supervivència del LBDCG des de l'any 1996 al 2003 i de l'any 2004 al 2015.

En el primer període (1996 al 2003) tenim 257 casos i en el segon període (2004 al 2015) tenim un total de 473 casos de LBDCG.

L'anàlisi és únicament per períodes i comparatiu, atès que no s'ha determinat quins pacients han fet o no rituximab, ni la intenció del tractament ni altres variables clíniques com l'impacte de segones o terceres línies de tractament.

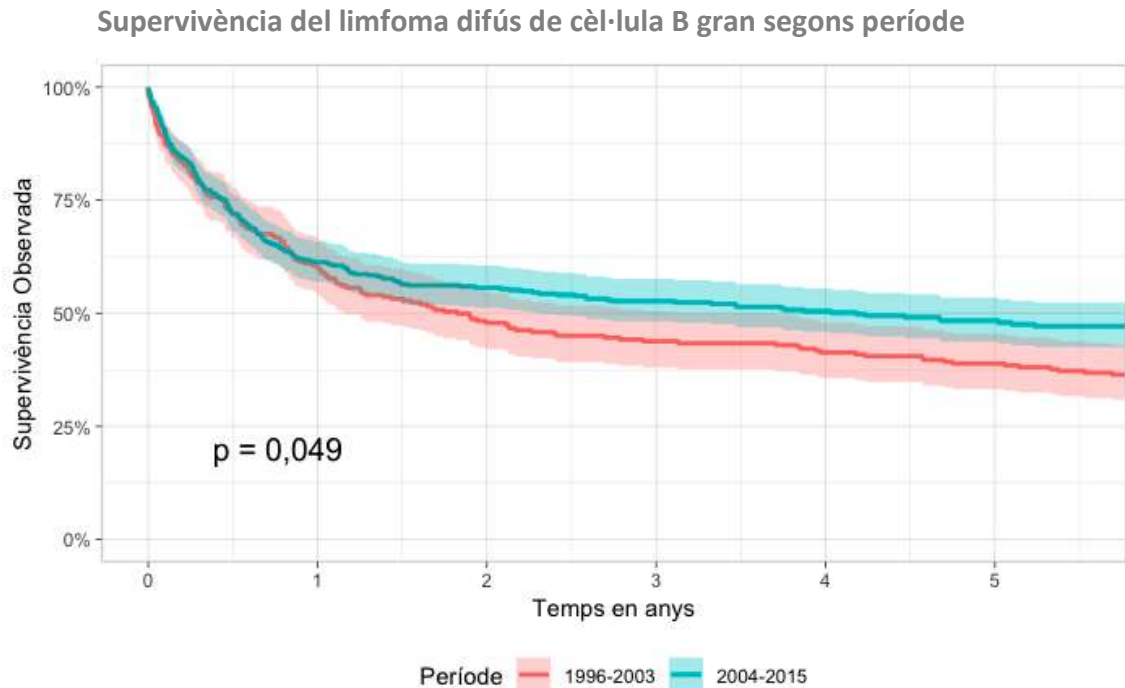
Taula 56. Supervivència observada a 5 anys abans i després de la introducció del rituximab en el limfoma difús de cèl·lula B gran.

Període	N	SO (IC del 95%)
1996 - 2003	257	38,9% (33,2% - 45,5%)
2004 - 2015	473	48,3% (43,7% - 53,5%)

N: nombre de casos; SO: supervivència observada; IC: interval de confiança.

La SO a 5 anys en el primer període és inferior a la del segon període. En el primer període la SO és del 38,9% (IC 95%: 33,2% - 45,5%) i en el segon període és del 48,3% (IC 95%: 43,7% - 53,5%) (Taula 56).

En la Figura 57 es representa la SO comparativa dels LBDCG en els dos períodes de temps establerts, el primer des de l'any 1996 fins al 2003 i el segon des de l'any 2004 fins el 2015.



P-valor: *log rank test* ($\alpha = 0,05$) comparant les corbes de supervivència.

Figura 57. Supervivència observada a 5 anys del limfoma difús de cèl·lula B gran entre el 1996 - 2003 i entre el 2004 - 2015. Ombrejat l'interval de confiança del 95%. Girona 1996 - 2015.

Aquest resultat suggereix una possible influència en la supervivència a nivell poblacional amb la introducció del rituximab. Malgrat la $p=0,049$ i és significativa atribuir la millora al rituximab és únicament una hipòtesi.

7. Incidència i supervivència dels limfomes primaris del sistema nerviós central (LPSNC) (1994 - 2013)

7.1. Anàlisi de la incidència dels LPSNC

La incidència i supervivència del LPSNC s'ha analitzat pel període comprès entre el 1994 i el 2013 (20 anys), que és diferent al del conjunt d'aquesta tesi.

S'han registrat un total de 55 casos (31 són homes i 24 són dones) i s'han inclòs 2 casos d'histiocitosis que es consideren neoplàsies hematològiques.

L'edat mediana (mínim-màxim) és de 61 anys (8-89).

Les histologies segons els codis ICD-O-3 registrades han estat:

- Neoplàsia limfoide NOS (9590, n=3)
- LNH NOS (9591, n=7)
- Limfoma limfoplasmacític (9671, n=1)
- LBDCG (9680 i 9684, n=38)
- LZM (9699, n=2)
- Limfoma de cèl·lules T madures (9702, n=1)
- Histiocitosis (9750 i 9751, n=2)
- Desordre limfoproliferatiu posttrasplantament (9971, n=1)

La incidència en ASR(E13) és de 0,48 casos per 100.000 habitants/any (IC 95%: 0,36 - 0,63). Per sexes, en els homes l'ASR(E13) és més alta que a les dones [0,54 (IC 95%: 0,37 - 0,79) i 0,42 (IC 95%: 0,27 - 0,63), respectivament (ratio homes/dones: 1,29)]. En els grups d'edat el més nombrós és el grup de >60 anys amb 29 casos, un 52,7% del global i el període de diagnòstic on hi ha més casos registrats és entre el 2006 i el 2013 amb 29 casos registrats, un 52,7%, tot i que aquest darrer període inclou 8 anys i els 2 anteriors (1994 - 1999 i 2000 - 2005) de 6 anys cada un (Taula 57). La histologia amb major nombre de casos és el LBDCG.

Taula 57. Incidència dels limfomes primaris del sistema nerviós central (LPSNC). Girona 1994 – 2013.

	N (%)	ASR (IC 95%) (E13)	Ratio
Total	55	0,48 (0,36; 0,63)	
Sexe			
Homes	31 (56,4)	0,54 (0,37; 0,79)	1,29
Dones	24 (43,6)	0,42 (0,27; 0,63)	
Grups d'edat (anys)			
<40	9 (16,4)	-	
40-60	17 (30,9)	-	
>60	29 (52,7)	-	
Període de diagnòstic			
1994 - 1999	14 (25,5)	-	
2000 - 2005	12 (21,8)	-	
2006 - 2013	29 (52,7)	-	

N: nombre de casos; ASR(E13): taxa ajustada per edat a la població de referència Europea 2013, de l'anglès *European₂₀₁₃ age standardized rate*; IC: interval de confiança; Ratio: raó entre homes i dones, de l'anglès *Ratio*.

7.2. Estimació de la supervivència dels LPSNC

S'analitza la SO a 1 any, a 3 anys i a 5 anys en funció del sexe, en funció de diferents grups d'edat (<40 anys, entre 40 i 60 anys i > 60 anys) i en funció del període de diagnòstic (1994 - 1999, 2000 - 2005, 2006 - 2013). Un pacient va ser diagnosticat per autòpsia i va ser exclòs per l'anàlisi de la supervivència, quedant 54 pacients (N=54).

La SO mediana de tots els casos és de 0,28 anys, 0,23 anys per homes i 0,31 anys per dones. La SO en el primer any és del 29,6%, 30,0% en homes i 29,17% en dones. A més temps les diferències entre sexes són majors, la SO a 3 anys és del 25,9%, inferior en les dones que en els homes, 20,83% i 30,0% respectivament i la SO a 5 anys és del 16,5% amb una diferència entre homes i dones més acusada amb SO en les dones del 8,33% i en els homes del 25,0% (Taula 58).

El grup d'edat amb millor SO mediana i SO a 1, 3 i 5 anys està entre els 40-60 anys. La SO mediana entre els 40 i 60 anys és de 0,75 anys, i és superior respecte als < 40 anys i els >60 anys amb una SO mediana de 0,12 i 0,27 anys respectivament. La major diferència en SO es troba amb la SO a 5 anys en el grup d'edat entre els 40-60 anys [SO: 30,0% (IC 95%: 13,9% - 64,8%)] respecte al grup d'edat de més de 60 anys [SO: 8,28% (IC 95%: 2,28% - 30,0%)] (Taula 59).

En canvi en funció del període de diagnòstic les diferències són menors, tant amb la mediana de SO com en la SO a 1, 3 i 5 anys (Taula 60).

Taula 58. Supervivència observada del global dels limfomes primaris del sistema nerviós central (LPSNC) i per sexe, interval de confiança del 95%. Girona 1994 – 2013.

	Total	Homes	Dones
N	54	30	24
SO Mediana (anys)	0,282	0,234	0,311
SO a 1 any (%) (IC 95%)	29,6 (19,64; 44,7)	30,0 (17,37; 51,8)	29,17 (15,64; 54,4)
SO a 3 anys (%) (IC 95%)	25,9 (16,52; 40,7)	30,0 (17,37; 51,8)	20,83 (9,55; 45,4)
SO a 5 anys (%) (IC 95%)	16,5 (8,75; 31,1)	25,0 (13,01; 48,0)	8,33 (2,21; 31,4)

N: nombre de casos inclosos a l'estudi de supervivència; SO: supervivència observada; IC: interval de confiança.

Taula 59. Supervivència observada dels limfomes primaris del sistema nerviós central (LPSNC) segons el grup d'edat, interval de confiança del 95%. Girona 1994 – 2013.

	<40	40-60	>60
N	9	16	29
SO Mediana (anys)	0,123	0,754	0,279
SO a 1 any (%) (IC 95%)	22,2 (6,55; 75,40)	43,8 (25,10; 76,30)	24,1 (12,66; 46,0)
SO a 3 anys (%) (IC 95%)	22,2 (6,55; 75,40)	37,5 (19,90; 70,60)	20,69 (10,15; 42,2)
SO a 5 anys (%) (IC 95%)	22,2 (6,55; 75,40)	30,0 (13,90; 64,8)	8,28 (2,28; 30,0)

N: nombre de casos inclosos a l'estudi de supervivència; SO: supervivència observada; IC: interval de confiança.

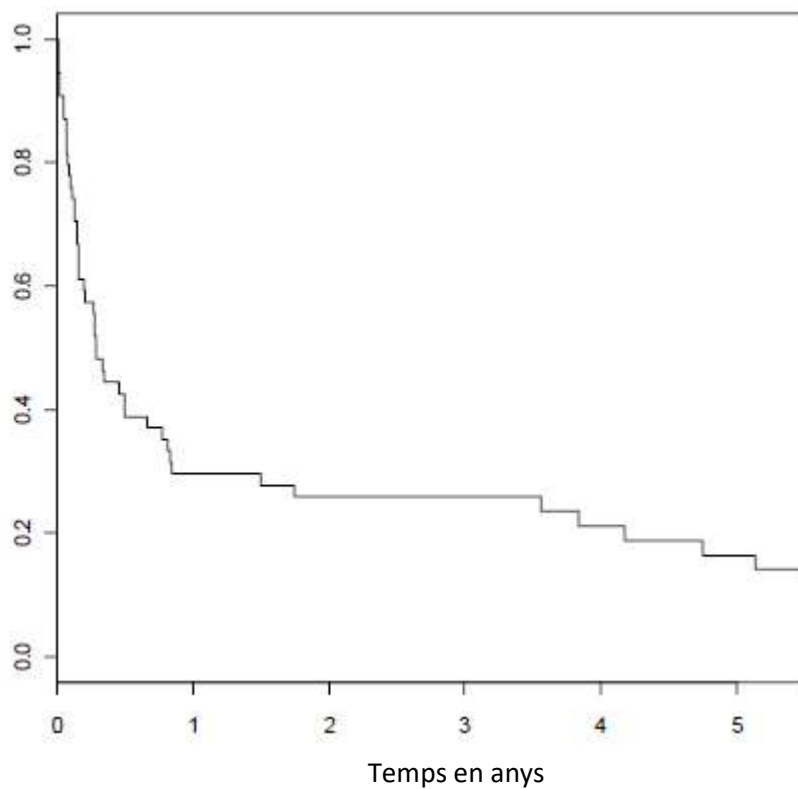
Taula 60. Supervivència observada dels limfomes primaris del sistema nerviós central (LPSNC) segons el període de diagnòstic, interval de confiança del 95%. Girona 1994 – 2013.

	1994-1999	2000-2005	2006-2013
N	14	11	29
SO Mediana (anys)	0,311	0,345	0,279
SO a 1 any (IC 95%)	35,71 (17,69; 72,1)	36,36 (16,64; 79,5)	24,1 (12,7; 46,0)
SO a 3 anys (%) (IC 95%)	28,57 (12,48; 65,4)	27,27 (10,39; 71,6)	20,7 (10,1; 42,2)
SO a 5 anys (%) (IC 95%)	14,29 (3,96; 51,5)	18,18 (5,19; 63,7)	20,7 (10,1; 42,2)

N: nombre de casos inclosos a l'estudi de supervivència; SO: supervivència observada; IC: interval de confiança.

La Figura 58 mostra la SO de tots els LPSNC (N: 54) a 5 anys de seguiment.

SO Supervivència dels limfomes primaris del sistema nerviós central



SO: Supervivència observada.

Figura 58. Supervivència observada a 5 anys dels limfomes primaris del sistema nerviós central. Girona 1994 - 2013.

Discussió

Antecedents de la recerca desenvolupada

Les dades epidemiològiques publicades en relació a les NL majoritàriament procedeixen dels Estats Units, Canadà, Austràlia, Itàlia, França i Regne Unit (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Ye et al., 2017; Jayasekara et al., 2010; van Leeuwen et al., 2014; Luminari et al., 2007, Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015). Els estudis disponibles en el nostre entorn són escassos i/o antics i/o inclouen un curt període de temps (Marcos-Gragera et al., 2006). Aquesta tesi consta d'un estudi basat en el RCG i analitza la incidència, tendència de la incidència i supervivència de les NL en un període de 20 anys. S'ha inclòs també un subanàlisi dels LPSNC a la província de Girona que aporta un valor afegit a aquest treball (Fuentes-Raspall et al., 2018).

L'esperança i la qualitat de vida de les persones amb càncer varia en funció de les regions o països o dels nivells socioeconòmics, que finalment reflecteixen l'efectivitat dels seus sistemes de salut. Aquest fet s'evidencia mitjançant els estudis epidemiològics basats en dades proporcionades pels diferents registres de càncer.

En les darreres dècades i a mesura que ha anat augmentant la informació sobre aquest conjunt de patologies han sorgit varies classificacions, i actualment la classificació de la WHO és considerada la "gold standard" per les neoplàsies limfoides (Jaffe et al., 2008). Tots els casos incidents d'aquesta tesi estan classificats i codificats segons la classificació de la WHO 2008 i la ICD-O-3 i s'ha portat a terme la reclassificació retrospectiva (Swerdlow et al., 2008; Jaffe et al., 2008; Fritz et al., 2000). Això, ha permès fer comparacions d'incidència, tendència i supervivència en relació a d'altres països i altres publicacions tant d'altres llocs com del nostre entorn.

Estudis previs a Catalunya i Espanya

Dins els antecedents publicats, en el nostre entorn, a Catalunya i Espanya, al 2006 es publica la incidència poblacional de les NL en global i segons el subtipus histològic a la província de Girona amb dades del RCG, en el període de temps comprès entre gener del 1994 i desembre del 2001, amb un total de 1.288 casos registrats i aporta dades únicament d'incidència poblacional de les NL i no de supervivència (Marcos-Gragera et al., 2006).

Un altre estudi publicat al 2008, analitza la incidència, la supervivència i la mortalitat dels LNH a Catalunya (Marcos-Gragera et al., 2008).

Un estudi publicat al 2010, estima la supervivència per càncer a Espanya, de nou tipus principals de càncer i dins d'aquests esta el LH, és la única NL representada en aquest article i només mostra dades de supervivència (Chirlaque et al., 2010). Un altre estudi publicat al 2010 aporta dades d'incidència i tendència dels LNH a Espanya. Participen 13 registres de càncer espanyols amb dades recollides com a mínim de 10 anys ininterromputs durant el període entre el 1975 i el 2004. Només, però, mostra dades d'incidència i tendència i dels LNH exclusivament i no d'altres NL (Marcos-Gragera et al., 2010a). Es publica un altre estudi d'incidència en la infància de les leucèmies i limfomes a Espanya. Van ser casos registrats entre el 1993 i el 2002. L'estudi aporta dades únicament de la infància, fins els 14 anys (Marcos-Gragera et al., 2010b)

Un estudi publicat al 2014, mostra dades d'incidència, tendència de la incidència i mortalitat del càncer a Catalunya durant el període comprès entre el 1993 i el 2007. Els casos registrats són aportats pel RCG i Tarragona, són dades per diferents tipus de càncer i entre aquests estan representats exclusivament les següents NL: el LH, el LNH, el mieloma múltiple i la leucèmia. No és exclusiu de les NL (Clèries et al., 2014).

Al 2016 es publiquen a Granada, dades de supervivència del mieloma múltiple i les dades de supervivència són únicament del mieloma múltiple i no d'altres NL (Ríos-Tamayo et al., 2016).

Al 2017 es publica la incidència i supervivència del LH a Girona. Són casos registrats entre el 1985 i el 2013 i aporta dades exclusivament del LH (Solans et al., 2017). Un altre estudi publicat al 2017 mostra dades de la incidència de càncer a Espanya al 2015, en que hi participen els registres de la Xarxa Espanyola de Registres de Càncer (REDECAN) i estima la incidència d'alguns tipus de càncer, entre els que hi ha inclosos el LH, el LNH, el mieloma i les leucèmies. No inclou altres NL i no és exclusiu de les NL (Galceran et al. 2017). Al 2017 també es publiquen dades d'incidència i supervivència de la leucèmia a nivell espanyol en nens i adolescents. Les dades són subministrades per 11 registres de càncer espanyols i durant el període des del 1983 al 2007. Avaluja exclusivament les leucèmies en edat infantil (0-14 anys) i adolescent (15-19 anys) (Marcos-Gragera et al., 2017).

Al 2018 a nivell català amb les dades del RCG es publica la incidència de la LLC a Girona. Un total de 647 casos registrats entre 1998 i 2013, aporta dades d'incidència i tendència, no de supervivència i exclusivament de la LLC (Solans et al., 2018).

A nivell espanyol es publiquen dades de supervivència en adults a Espanya per càncer. Són casos registrats entre el 2000 i 2007 per 9 registres de càncer espanyols que participen en el projecte "European Cancer Registry" (EUROCARE). Dins dels diferents càncers, hi ha dades del LH, el LNH, el mieloma, la LLC i la leucèmia limfoide aguda, i no d'altres NL. No és exclusiu de les NL i mostra dades únicament de supervivència (Chirlaque et al., 2018).

Al 2018 un altre estudi aporta dades d'incidència i supervivència de limfomes en la infància i adolescència a Espanya. El període d'estudi és entre el 1983 i el 2007 per la incidència i del 1991 al 2005 per la supervivència. Els casos van ser subministrats per 11 registres de càncer espanyols. Mostra dades exclusivament del limfoma en global, del LH, del LNH i del limfoma de Burkitt i únicament en nens (0-14 anys) i adolescents (15-19 anys) (Marcos-Gragera et al., 2018).

Podem dir doncs, que a nivell estatal, a excepció de l'article amb dades a la província de Girona publicat al 2006 per Marcos-Gragera et al. no hi ha estudis epidemiològics que aportin dades únicament de NL i dels diferents tipus i subtipus, són dades d'algun tipus o subtipus de NL incloses amb altres càncers, i si mostren dades només de NL, aquestes són d'alguns tipus únicament de NL o es classifiquen segons la Classificació Internacional de Malalties-Desena Revisió (CIE-10) que ha quedat obsoleta, o be avaluen dades en edat infantil i/o adolescència i les neoplàsies en nens i adolescents es classifiquen segons la "International Classification of Childhood Cancer- third revision" (Steliarova-Foucher et al., 2005).

Estudis previs a Europa

A nivell europeu, al 2006 es publiquen dades d'incidència i supervivència dels LNH en nens i adolescents a Europa. Les dades són proporcionades per 62 registres de càncer i contribueixen a l'estudi 19 països europeus, entre els que Espanya hi forma part. Aporta dades exclusivament del LNH i són només en nens (0-14 anys) i adolescents (15-19 anys) (Izarzugaza et al., 2006). Al 2007 es publiquen dades d'incidència del LH i LNH a Europa, s'inclouen 13 països europeus amb casos registrats durant diferents períodes. Aporta dades d'incidència de la TR per la població de referència europea entre els 15 i 84 anys i mostra dades únicament del LH i del LNH i no de la resta de subtipus de NL (Adamson et al., 2007).

Al 2010 es mostren dades d'incidència de les neoplàsies hematològiques a Europa per subtipus, són resultats del projecte HAEMACARE. Són casos registrats entre el 2000 i el 2002 de 48 registres europeus de càncer, dels quals, només s'inclouen les dades de 44 registres, de 5 regions (Sant et al., 2010). Al 2011 es publiquen dades de supervivència a Europa de pacients diagnosticats de NL, resultats del projecte HAEMACARE. Les dades d'incidència registrades són del 1995 al 2002 de 48 registres de càncer, dels quals només s'inclouen les dades de 41 registres de càncer, de 20 països participants, i estima la SR a 5 anys dels casos diagnosticats entre el 2000 i el 2002 a Europa (Marcos-Gragera et al. 2011). Gràcies al projecte HAEMACARE es defineixen els subgrups que publica la WHO 2001 per estudiar les NL (HAEMACARE Working Group, 2010).

Al 2011 un altre estudi aporta dades de supervivència del LNH a Europa en pacients de més de 15 anys i analitza les diferències entre Europa i Estats Units des del 1990 al 2004. Les dades són proporcionades per 12 registres de càncer d'Europa i les compara amb les proporcionades pel SEER. Només mostra dades de LNH i no d'altres tipus i subtipus de NL (van de Schans et al., 2011).

Al 2013 es publica la incidència i mortalitat per càncer a Europa de 25 tipus de càncer amb dades proporcionades de 40 països de les Nacions Unides, definides àrees d'Europa i de la Unió Europea pel 2012. No és exclusiu de les NL i dins els diferents tipus de càncer, les NL analitzades són el LH, el LNH, el mieloma múltiple i la leucèmia (Ferlay et al., 2013).

Al 2015 un altre estudi aporta dades de supervivència d'alguns subtipus de NL i neoplàsies mieloides a Europa de pacients diagnosticats entre el 2000 i 2007 i seguiment fins el 2008. Dita publicació segueix les regles de codificació del projecte HAEMACARE (HAEMACARE Working Group, 2010). Hi participen 89 registres de càncer de 29 països europeus. De les NL es mostren dades de supervivència del LH, del LNH, de la LLC/LLCP, de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursoras, del LF, del LBDCG i de la neoplàsia de cèl·lules plasmàtiques (De Angelis et al., 2015). Un altre estudi publica dades de supervivència del LF i del LBDCG a Europa amb dades dels registres de càncer Europeus del projecte EURO CARE i objectiva diferències geogràfiques entre diferents regions d'Europa (Mounier et al., 2015). Al 2018 es publiquen dades d'incidència i mortalitat a Europa de 25 tipus de càncer de 40 països de les Nacions Unides, definides àrees d'Europa i de la Unió Europea pel 2018, dins els 25 tipus de càncer hi ha el LH, el LNH, el mieloma múltiple i la leucèmia i no és exclusiu de les NL (Ferlay et al., 2018).

Estudis previs a nivell mundial

A nivell mundial, al 2017 un estudi aporta dades de supervivència de la leucèmia a la infància de casos diagnosticats entre el 1995 i 2009. S'analitzen les dades de 89.828 nens de 198 registres en 53 països i participen els registres de càncer del programa CONCORD. Mostra dades de supervivència a 5 anys en funció de l'edat, sexe i any de diagnòstic. Només es publiquen dades de les leucèmies limfoides i de la leucèmia aguda mieloblàstica i en edat infantil, fins els 14 anys (Bonaventure et al., 2017). Al 2019 un altre estudi aporta dades d'incidència i mortalitat de 36 tipus de càncers amb dades del GLOBOCAN. Dins els 36 càncers hi ha el LH, el LNH, el mieloma múltiple i la leucèmia i no és exclusiu de les NL (Ferlay et al., 2019). Un altre estudi mostra dades del GLOBOCAN, d'incidència i tendència de 185 països. Només aporten dades però del LNH. A nivell espanyol hi participen 14 registres de càncer (Miranda-Filho et al., 2019).

Estudis previs exclusius de les NL

Trobem altres estudis publicats d'incidència i/o tendència i/o supervivència únicament de NL i dels diferent tipus i subtipus tant a Europa com en el món.

A Europa, a nivell de l'estat espanyol només trobem l'estudi amb dades del RCG ja esmentat prèviament publicat per Marcos-Gragera et al. al 2006. A la resta d'Europa un estudi publicat al 2007 aporta dades d'incidència i supervivència de les NL basant-se en les dades del registre de càncer del Nord d'Itàlia, són casos diagnosticats entre el 1997 i el 2003 en la província de Mòdena (Itàlia) (Luminari et al., 2007). Al 2015 un altre estudi aporta dades d'incidència i supervivència dels diferents subtipus de NL durant 30 anys, són casos del registre de càncer de Côte d'Or (França) entre el 1980 i el 2009 (Dandoit et al., 2015). Així mateix, una publicació aporta dades d'incidència, supervivència i prevalença estimada de diferents subtipus de NL al Regne Unit, són casos registrats entre el 2004 fins al 2012 i amb seguiment fins al 2014 amb un total de 5.796 casos registrats. No s'han inclòs les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques ni la LLC/LLCP (Smith et al., 2015).

Als Estats Units (USA), al 2006 un estudi mostra dades d'incidència dels diferents tipus i subtipus de limfomes de casos registrats entre el 1992 i el 2001 (Morton et al., 2006). Al 2016 un altre estudi americà publica dades d'incidència i supervivència de les NL als USA. S'analitza la incidència del 2011 al 2012 i la tendència des de l'any 2001 fins al 2012, també analitza la SR a 2, 5 i 10 anys segons sexe i raça (Teras et al., 2016).

A Canadà, al 2017 un estudi aporta dades d'incidència, supervivència i mortalitat per alguns subtipus de limfomes a Manitoba. Són casos diagnosticats entre els anys 1984 i el 2013 i utilitzen la població estàndard de referència de Canadà (Ye et al., 2017).

A Austràlia, al 2010 un estudi mostra dades d'incidència i supervivència d'alguns subtipus de NL amb dades del registre de càncer de Victorian, entre el 1982 i el 2004 (Jayasekara et al., 2010). Al 2014 un altre estudi australià mostra dades d'incidència de les NL amb casos registrats entre el 1982 i el 2006 (van Leeuwen et al., 2014).

Poblacions estàndards pel càlcul d'ASR

L'ASR varia segons els articles revisats. Així, la utilitzada més freqüentment pel càlcul de la incidència i tendència de la incidència és l'ASR(W) (van Leeuwen et al., 2014; Jayasekara et al., 2010; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Ferlay et al., 2019; Mirand-Filho et al., 2019; Galceran et al., 2017; Clèries et al., 2014; Marcos-Gragera et al., 2006; Marcos-Gragera et al., 2008; Marcos-Gragera et al., 2010a; Marcos-Gragera et al., 2010b; Marcos-Gragera et al., 2017; Marcos-Gragera et al., 2018; Izarzugaza et al., 2006).

En els estudis americans amb dades del SEER, així com algun altre estudi europeu fan servir l'ASR(US) (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007).

Pel que fa a la resta d'estudis, l'ASR més utilitzada és la de la població estàndard europea. Així doncs, a les publicacions prèvies al 2013 la població estàndard europea utilitzada és la del 1976, malgrat no sempre hi consta la referència bibliogràfica sobre l'ASR utilitzada. En altres estudis, les referències per la població estàndard europea són diverses, així, tenim l'estudi publicat al 2015 per Smith et al. que fa referència de la població estàndard europea segons Jensen et al., 1991 i els estudis de Ferlay et al., publicats al 2013 i 2018 amb referència a la població estàndard europea de Doll et al., 1966, però per comparar amb el nostres resultats els hem considerat com a població estàndard de referència europea del 1976.

Discussió

1. Incidència, tendència i supervivència de totes les neoplàsies limfoides (NL)

1.1. Anàlisi de la incidència de totes les NL i segons sexe i edat

L'anàlisi de les dades del RCG que inclou aquest treball, ens dona com a resultat una incidència global en CR de les NL de 33,42 casos/100.000 habitants/any i de 20,58 a 37,08 casos/100.000 habitants/any en funció de l'ASR utilitzada.

La Taula 61 mostra les incidències i tendències publicades prèviament per altres autors en relació al global de NL en funció de la CR i de l'ASR utilitzada, inclosos els resultats d'aquesta tesi.

Taula 61. Incidència i tendència del global de les neoplàsies limfoides dels diferents estudis en funció de la taxa crua i la taxa ajustada per edat utilitzada.

Referència	CR	ASR(E13)	ASR(US)	ASR(W)	ASR(E76)	APC
Morton et al., 2006 (1992-2001)			33,65			-0,50
Marcos-Gragera et al., 2006 (1994-2001)	30,6			19,3		-
Luminari et al., 2007 (1997-2003)			26,5	19,4		-
Jayasekara et al., 2010 (1982-2004)						1982-92/2004(H) 3,84/n.s. 1982-96/2004(D) 2,43/n.s.
Sant et al., 2010 (2000-2002)	29,64				24,50	-
van Leeuwen et al., 2014 (1982-2006)				1982-96/1997-2006 22,4/26,1		1982-96/1997-2006 1,8/n.s.
Dandoit et al., 2015 (1980-2009)				20,5		1980-2009/2000-09 2,3/2,7
Smith et al., 2015 (2004-2012)	20,29				16,84 ¹	-
Teras et al., 2016 (2001-2012)			34,4			-0,3
Ye et al., 2017 (1984-2013)						H/D 1,4*/1,3*
Auñón MC, Tesi doctoral (1996-2015)	33,42	37,08	28,15	20,58	27,01	0 (n.s.)**

CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; ASR: taxa ajustada per edat, de l'anglès *age standardized rate*; E13: europea 2013, US: Estats Units; W: mundial; E76: europea 1976; APC: percentatge de canvi anual, de l'anglès *annual percent change*, si és estadísticament significatiu hi ha el número que l'hi correspon segons la bibliografia i en funció del signe representa si aquesta augmenta o disminueix; **: percentatge de canvi anual en ASR(E13); n.s.: no significatiu; -: dada no analitzada; *: percentatge de canvi anual a la població estàndard de referència de Canadà 2006; H: homes; D: dones; ¹: IC 95% (16,68-17,00).

Si fem una lectura comparativa dels resultats obtinguts en aquesta tesi amb estudis previs publicats s'observa en alguns d'ells, una incidència similar de les NL. En aquest estudi s'aporten les dades d'incidència de les NL també en ASR(13).

La incidència del nostre estudi en ASR(W) és comparable a la resta de treballs que hem trobat publicats anteriorment (Taula 61) (Luminari et al., 2007; van Leeuwen et al., 2014, Dandoit et al., 2015). L'estudi australià de van Leeuwen et al., aporta resultats d'incidència de la població d'Àustràlia durant dos períodes de temps, entre el 1982 i el 1996 i el 1997 i 2006 amb una incidència de 22,4 i 26,1 respectivament, discretament superior a la nostra (van Leeuwen et al., 2014). Aquestes dades ens mostren que no existeixen grans variacions en la incidència en països desenvolupats.

Prèviament a la realització d'aquesta tesi, es va publicar un treball per part del RCG on la incidència del global de NL en ASR(W) és de 19,3 (23,7 per homes i 15,4 per dones) i en el nostre cas és de 20,58 (25,04 per homes i 16,33 per dones) (Marcos-Gragera et al., 2006).

En ASR(E76) en el nostre treball la incidència de les NL és de 27,01 (IC 95%: 26,18-27,87), quelcom superior a l'estudi del grup HAEMACARE que és de 24,50 i molt superior a un altre estudi publicat al 2015 per Smith et al. de 16,84 (IC 95%: 16,68-17,00), en aquest darrer cas es podria explicar la diferència perquè en els LNH de cèl·lules B madures no s'inclouen la LLC/LLCP ni les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, i en aquesta tesi aquests dos tipus de LNH són dels més incidents dins el subgrup de LNH de cèl·lules B madures (Sant et al., 2010; Smith et al., 2015).

En el nostre treball, la ratio homes/dones és de 1,54 i 1,55 en ASR(E13) i ASR(US) respectivament i 1,53 en ASR(W) i ASR(E76). La ratio en ASR(W) és analitzada per alguns estudis, així en un estudi publicat al 2015 de la regió francesa de Cotê d'Or, és de 1,5 i en un anàlisi previ a aquesta tesi del RCG va ser de 1,4 (Dandoit et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006).

Cal també ressaltar que en les nostres dades del total de les NL, el subgrup de major incidència, són els LNH de cèl·lules B madures, en tant que la resta de subgrups que inclou el LH, el LNH de cèl·lules T/NK madures, la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors i les NL, NOS és molt inferior. Dades, que són comparables a les publicades prèviament per altres registres de països del primer món. Cal tenir en compte que algun dels estudis previs, no inclouen tots els subgrups de NL. L'estudi publicat al 2015 que representa la població del Regne Unit, no inclou la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors ni les NL, NOS (Smith et al., 2015). No obstant això, en tots ells, el subgrup de LNH de cèl·lules B madures és el més incident amb diferència respecte als altres subgrups (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Ye et al., 2017; Jayasekara et al., 2010; van Leeuwen et al., 2014; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015; Sant et al., 2010; Marcos-Gragera et al., 2006).

Respecte a l'edat, la mediana d'edat en el nostre anàlisi, és de 67,6 anys. El 50% de les dones estan per sobre dels 69,6 anys i en els homes per sobre dels 66,1 anys, lleugerament superior en dones que en homes. Quan ho comparem amb d'altres estudis de referència, trobem que en un estudi publicat al 2017 de la població de Manitoba (Canadà), la mediana d'edat dels homes és de 67 anys i la de les dones de 71 anys, per tant en dones, les NL es diagnostiquen en edats més avançades (Ye et al., 2017). D'altres estudis, la mediana d'edat del global de les NL és de 69 anys, com és el de la regió francesa de Cotê d'Or i un altre d'àmbit europeu amb dades subministrades per 44 registres de càncer (Dandoit et al., 2015; Sant et al., 2010). Les

dades aportades al 2015 i que representa la població del Regne Unit, l'edat mediana de totes les NL és de 67,2 anys (66 per homes i 68,8 per dones) (Smith et al., 2015).

Finalment direm, que la mediana d'edat en aquesta tesi es similar a la publicada per altres registres de càncer (Canadà, França i Regne Unit).

La taxa específica per grups d'edat del global de les NL del present anàlisi (apartat 1.1 dels Resultats, Figura 4), demostra un augment de la incidència a mida que augmenta l'edat, sent més manifest a partir de la quarta dècada de la vida amb un pic màxim als 80-84 anys. L'augment d'incidència de les NL en relació a l'edat, és similar a altres estudis epidemiològics que en aquest cas s'han comparat amb els d'US, Itàlia i Girona (Morton et al., 2006; Luminari et al., 2007; Marcos-Gragera et al., 2006). S'ha objectivat, un augment en les primeres dècades de la vida amb dos petits pics, un dels 0-4 anys i el segon entre els 15-19 anys, coincidint amb els subgrups i tipus de NL de la infància i adolescència com són les leucèmies/limfomes limfoblàstics de cèl·lules precursors i els LH, en especial el LHc esclerosis nodular (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Luminari et al., 2007; Ye et al., 2017; Smith et al., 2015; Sant et al., 2010).

La caiguda de la incidència a partir dels 80 anys pensem que és deguda a que els pacients en algunes ocasions no es diagnostiquen donada l'edat i la comorbiditat associada.

1.2. Càlcul de la tendència de la incidència de la totalitat de les NL

En l'anàlisi realitzat sobre el grup de pacients d'aquesta tesi la tendència de la incidència del global de les NL és constant. També s'ha demostrat constant en el temps la tendència de la incidència per sexes (homes i dones) (apartat 1.2 dels Resultats, Figures 6-8 i Taula 20).

Quan comparem les nostres dades amb les publicades per altres autors s'observen algunes diferències que passem a discutir a continuació. La Taula 61 fa un resum de les dades.

L'estudi publicat al 2006 amb dades del SEER, analitza la tendència a l'interval 1992-2001 amb un APC del global de les NL de -0,50 i una $p < 0,05$ que varia en funció de raça i sexe. Així, en dones no és significatiu i en homes és significatiu només a la raça blanca amb una APC de -0,84 i $p < 0,01$. Per la resta de NL les tendències varien en funció dels diferents subgrups, tipus i subtipus (Morton et al., 2006).

En l'altre estudi publicat al 2016 també amb dades del SEER es publica la tendència del 2001 al 2012 i mostra una disminució significativa en totes les NL amb un APC -0,3 en dones per any des del 2001 al 2012 i de -0,3 per any en els homes, en aquest cas per l'interval 2004-2012, això es va atribuir a la reducció de la incidència de la SIDA (Teras et al., 2016).

Un altre estudi publicat al 2017 amb dades de la població de Manitoba (Canadà) analitza la tendència del 1984 al 2013 i hi ha un augment de la tendència pel global de les NL per tot el període amb un APC de 1,4 per homes i de 1,3 per dones amb ASR de la població estàndard de referència de Canadà (Ye et al., 2017).

L'estudi francès publicat al 2015 per Dandoit et al., troba un augment de la incidència pel global de les NL de 2,3% per any entre el 1980 i el 2009 i entre el 2000 i 2009 d'un 2,7% amb

$p < 0,01$ (en homes d'un 2 i d'un 3 en els dos períodes establerts respectivament i en dones d'un 2,6 i 2,4%). Aquest augment és depenent d'alguns tipus concrets de limfomes.

Un altre estudi publicat al 2014 representant a la població d'Austràlia, mostra un APC entre el 1982 i el 1996 de 1,8 anual i des del 1997 al 2006 la tendència és constant. No hi ha augment en la darrera dècada de l'estudi (van Leeuwen et al., 2014). Així mateix un altre article australià publicat al 2010 que representa la població de Victorian, estudia la incidència des del 1982 al 2004 pel global de les NL i troba un augment significatiu de la tendència amb un APC de 3,84 en homes del 1982 al 1992 i posteriorment la tendència és constant, en dones mostra un augment de la incidència amb un APC de 2,43% del 1982 al 1996 per després ser constant fins el 2004, ho atribueix a la major efectivitat de codificació pel que fa al registre, a la millora en la detecció de les NL i al millor diagnòstic sobretot pel que fa a la gent gran (Jayasekara et al., 2010).

Veiem que en alguns dels estudis la tendència del global de NL és constant o disminueix en els períodes més recents en comparació amb els més antics. La única excepció és l'estudi francès publicat al 2015 per Dandoit et al. en el que hi ha un augment de la tendència de 2,3 entre el 1980 i el 2009 i de 2,7 entre el 2000 i el 2009.

Les variacions de la tendència dels diferents estudis en relació al temps, poden ser atribuïbles a les diferents codificacions i classificacions de les NL que s'han publicat en els darrers anys. La tendència varia menys en els anys més recents que en els més antics. Una possible explicació la podríem trobar en la introducció de la classificació de la WHO al 2001 i posteriorment modificada per la WHO 2008, així com la conversió de la ICD-O-1 a la ICD-O-2 i posteriorment a la ICD-O-3, que ha significat una millor codificació en els darrers anys.

En el nostre treball la tendència del global de NL i per subgrups és constant. Únicament cal ressaltar la tendència negativa del subgrup de NL, NOS, atès que els NOS inclouen aquells pacients sense un estudi exhaustiu i precís de la seva malaltia, a mida que milloren les tècniques de diagnòstic i s'homogeneïtza la classificació.

Com a conclusió, en el nostre treball la tendència de la incidència del global de les NL és constant, similar a altres estudis en els períodes més recents.

1.3. Estimació de la supervivència de totes les NL, per sexe i subgrups

La nostra SO a 5 anys de totes les NL és del 54,4% (IC 95%: 52,8% - 56,0%) i la SR del 61,7% (IC 95%: 59,9% - 63,5%). En homes la SO a 5 anys és del 52,9% (IC 95%: 50,8% - 55,0%) i la SR del 61,1% (IC 95%: 58,7% - 63,7%) i en dones la SO és del 56,4% (IC 95%: 54,0% - 58,9%) i la SR del 62,4% (IC 95%: 59,8% - 65,1%). Les dones tenen una supervivència lleugerament superior als homes, tot i que els IC es superposen a 5 anys i en aquest punt no és significatiu. En canvi en la SO a 5 anys per sexes, es demostra una millor supervivència en dones ($p=0,012$) (apartat 1.3 dels Resultats, Figura 11). La diferència es detecta quan analitzem la totalitat del seguiment.

La Taula 62 mostra les SR publicades prèviament per altres autors en relació al global de NL, inclòs el resultat d'aquesta tesi.

Taula 62. Supervivència relativa del global de les neoplàsies limfoides dels diferents estudis.

Referència	Període d'estudi	Regió	SR a 5 anys (IC 95%)
Luminari et al., 2007	1997-2003	Mòdena (Itàlia)	70 (-)
Jayasekara et al., 2010	1982-2004	Victorian (Austràlia)	58 (57 - 60)
Marcos-Gragera et al., 2011	2000-2002	Europa	56,9 (56,4 – 57,4)
Dandoit et al., 2015	1980-2009	Côte d'Or (França)	65 (63-66) ¹
Smith et al., 2015	2004-2012	Regne Unit	67,4 (65,9 - 68,9)
Auñón MC, Tesi doctoral	1996-2015	Girona	61,7 (59,9 - 63,5)

SR: supervivència relativa; IC: interval de confiança; -: dada no analitzada; ¹: Estima la supervivència neta

Si comparem els nostres resultats amb els publicats del grup HAEMACARE amb casos registrats entre el 1995 i el 2002, corresponent a 41 registres de càncer de 20 països europeus i on s'estima la SR per aquells pacients diagnosticats entre el 2000 i 2002, presenta una SR a 5 anys del 56,9% (IC 95%: 56,4% - 57,4%) de totes les NL i la diferència entre homes (57%) i dones (56,7%) és mínima, dades comparables al nostre estudi. També mostra que disminueix amb l'edat sobretot a partir dels 50 anys (Marcos-Gragera et al., 2011). En aquesta tesi, la SR a 5 anys de totes les NL és lleugerament més alta, de 61,7% (IC 95%: 59,9-63,5), això pot ser degut per una part a les diferències en funció de les regions mostrades a la publicació del grup HAEMACARE i a que el període d'estudi pel càlcul de la SR va ser del 2000 al 2002 i en aquesta tesi va del 1996 al 2015 on també hi poden haver influït factors com és la introducció en els darrers anys de la immunoteràpia combinada amb QT en els LNH com és el rituximab en els LBDCG i en el LF, el canvi en els darrers anys del tractament del mieloma amb la introducció de la talidomida, lenalidomina i els inhibidors del proteosoma (bortezomib) juntament amb la teràpia citotòxica convencional i el trasplantament, la millora del tractament de suport i la major extensió en els darrers anys de l'ús de les guies internacionals de tractament per grups multidisciplinaris (Hiddemann et al., 2005; Lim et al., 2010; Abramson et al., 2005; Sehn et al., 2005; Feugier et al., 2005; Coiffier et al., 2002; Pfreundschuh et al., 2006; Pfreundschuh et al., 2011; Podar et al., 2009).

Si comparem els nostres resultats amb l'article italià de Luminari et al., que aporta dades de totes les NL (LNH de cèl·lules B madures, els LNH de cèl·lules T/NK madures, els LH i les NL, NOS), de casos diagnosticats entre el 1997 i el 2003 a la província de Mòdena (Itàlia), amb una mitja de seguiment de 54 mesos, la SR a 5 anys és del 70%, supervivència superior a la d'aquesta tesi tot i que no hi consten els IC. Així mateix, l'article publicat al 2015 que representa la població del Regne Unit mostra una SO a 5 anys de totes les NL de 57,4% amb (IC 95%: 56,0 - 58,7) i una SR de 67,4% (IC 95%: 65,9 - 68,9), similar a l'estudi italià. La SR és lleugerament superior a la del nostre anàlisi, on tenim una SO del 54,4% (IC 95%: 52,8-56,0) i una SR de 61,7% (IC 95%: 59,9%-63,5%). Cal dir que en l'article anglès, dins els subtipus de NL estudiades a l'igual que en l'article italià, no inclouen les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, que és el tipus de NL amb pitjor supervivència del total de LNH de cèl·lules B madures. També, és el tipus de NL més freqüent en el nostre anàlisi representant el 24,03% de tots els LNH de cèl·lules B madures (Luminari et al., 2007; Smith et al., 2015).

Amb un total de 4.790 casos registrats entre el 1980 i el 2009 i seguiment fins el 2013, una altra publicació aporta la supervivència per períodes observant un augment la de supervivència neta (SN) de totes les NL al llarg del període d'estudi. La SN l'obté mitjançant l'estimador de Pohar-Perme (Perme et al., 2012). La SO i SN a 5 anys és del 57% (IC 95%: 56 -

59) i del 65% (IC 95%: 63 - 66) respectivament. La SN a 5 anys és del 58% (IC 95%: 55 - 62) pel període 1980 - 1989, d'un 63% (IC 95%: 60 - 66) pel període entre 1990-1999 i 70% (IC 95%: 67-73) pel període entre el 2000 i el 2009. Per sexes, tenen una millor SO i SN les dones respecte els homes, no aporten les dades de la SO tot i que suggereixen que en dones és superior i sí aporten dades per la SN a 5 anys, en homes la SN del 63% (IC 95%: 61-66) i en dones la SN del 67% (IC 95%: 64-70). Aquestes dades son similars a aquesta tesi tot i que en el nostre cas hem analitzat la SN mitjançant la SR (SR en homes 61,1% (IC 95%: 58,7-63,7) i en dones 62,4% (IC 95%: 59,8-65,1) (Dandoit et al., 2015).

D'aquí podem concloure que malgrat existir diferències entre regions i en la selecció dels casos, les nostres dades són similars a les publicades per altres autors.

2. Incidència, tendència i supervivència dels limfomes de Hodgkin (LH)

2.1. Anàlisi de la incidència de tots els LH i segons tipus i subtipus histològic, sexe i edat

L'anàlisi de les dades del RCG que inclou aquest treball, ens dona com a resultat una incidència global en CR dels LH de 2,79 casos/100.000 habitants/any (3,39 per homes i 2,18 per dones) i de 2,4 a 2,72 en funció de l'ASR utilitzada.

La Taula 63 mostra les incidències i tendències publicades prèviament per altres autors en relació al global dels LH i dels diferents tipus i subtipus en funció de la CR i de l'ASR utilitzada, juntament amb els resultats d'aquesta tesi.

Taula 63. Incidència i tendència en els limfomes de Hodgkin dels diferents estudis en funció de la taxa crua i la taxa ajustada per edat utilitzada.

Referència	Tipus i subtipus	CR	ASR(E13)	ASR(US)	ASR(W)	ASR(E76)	APC
Morton et al., 2006 (1992-2001)	LH -LHc -LHc ric en limfòcits -LHc esclerosis nodular -LHc cel·lularitat mixta ² -LHc, NOS -LHpln			2,67 2,59 - 1,63 0,53 0,43 0,08			n.s. -0,60 - n.s. -6,02 3,52 n.s.
Marcos-Gragera et al., 2006 (1994-2001)	LH -LHc -LHc ric en limfòcits -LHc esclerosis nodular -LHc cel·lularitat mixta -LHc depleció limfocítica -LHc, NOS -LNpln	2,7 - 0,2 1,4 0,6 0,05 0,3 0,1			2,4 - 0,2 1,3 0,5 0,04 0,3 0,1		- - - - - - -
Luminari et al., 2007 (1997-2003)	LH			3,4	3,4		-
Jayasekara et al., 2010 (1982-2004)	LH				2,4		-
Sant et al., 2010 (2000-2002)	LH -LHc -LHpln	2,49 2,40 0,09				2,41 - -	- - -
Ferlay et al., 2013 (2012)	LH					2,3	-

Taula 63. Continuació.

Referència	Tipus i subtipus	CR	ASR(E13)	ASR(US)	ASR(W)	ASR(E76)	APC
van Leeuwen et al., 2014 (1982-2006)	1982-1996/1997-2006 LH -LHc -LHc ric en limfòcits -LHc esclerosis nodular -LHc cel·lularitat mixta ² -LHc, NOS -LHpln						n.s./2,2 - /1,6 - /n.s. - /n.s. - /n.s. - /n.s. - /12,1
Clèries et al. 2014 (2003-2007)	LH	H/D 3,2/2,3				H/D 2,8/2,0	1993-2007 n.s.
Dandoit et al., 2015 (1980-2009)	1980-2009/2000-2009 LH				2,3		n.s./8,4
Smith et al., 2015 (2004-2012)	LH -LHc -LHc ric en limfòcits -LHc esclerosis nodular -LHc cel·lularitat mixta -LHpln	2,92 2,58 0,13 1,91 0,61 0,37				2,83¹ 2,49 ¹ 0,07 ¹ 1,87 ¹ 0,56 ¹ 0,34 ¹	- - - - - -
Teras et al., 2016 (2001-2012)	LH LHc -LHc ric en limfòcits -LHc esclerosis nodular -LHc cel·lularitat mixta ² -LHc, NOS -LHpln			2,7 2,5 0,1 1,4 0,3 0,7 0,2			#
Ye et al., 2017 (1984-2013)	LH						n.s.*
Solans et al., 2017 (1985-2013)	LH	2,7	2,6				-
Ferlay et al, 2018 (2018)	LH					2,5-2,6	-
Ferlay et al., 2019 (2018)	LH				1,0		-
Auñón MC, Tesi Doctoral (1996-2015)	LH -LHc -LHc ric en limfòcits -LHc esclerosis nodular -LHc cel·lularitat mixta -LHc depleció limfocítica -LHc, NOS -LHpln	2,79 2,57 0,16 1,64 0,51 0,04 0,23 0,21	2,72 2,5 0,15 1,56 0,51 0,04 0,24 0,22	2,64 2,44 0,15 1,57 0,47 0,03 0,21 0,21	2,4 2,19 0,14 1,46 0,4 0,03 0,17 0,2	2,58 2,36 0,15 1,53 0,45 0,03 0,2 0,21	0,7(n.s.)** 0,5(n.s.)** - - - - - 40,4(n.s.)**

CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; ASR: taxa ajustada per edat, de l'anglès *age standardized rate*; E13: europea 2013, US: Estats Units; W: mundial; E76: europea 1976; APC: percentatge de canvi anual, de l'anglès *annual percent change*, si és estadísticament significatiu hi ha el número que l'hi correspon segons la bibliografia i en funció del signe representa si aquesta augmenta o disminueix; LH: limfoma de Hodgkin; LHc: limfoma de Hodgkin clàssic; LHpln: limfoma de Hodgkin de predomini limfocític nodular; NOS: no especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*; **: percentatge de canvi anual en ASR(E13); n.s.: no significatiu; -: dada no analitzada; ²: El resultat és del conjunt del limfoma de Hodgkin clàssic cel·lularitat mixta i del limfoma de Hodgkin clàssic depleció limfocítica; *: percentatge de canvi anual a la població de referència de Canadà 2006; #: tendències heterogènies en funció del sexe i diferents períodes d'estudi; ¹: IC 95% consecutius: (2,70.-2,90), (2,43-2,56), (0,05-0,09), (1,81-1,93), (0,52-0,60), (0,31-0,38).

Si comparem els resultats obtinguts en aquesta tesi amb estudis previs publicats, s'observa que la incidència dels LH és similar, tot i que la majoria d'estudis aporten dades d'incidència exclusivament del total dels LH i molt pocs aporten dades tant del total dels LH com dels diferents tipus i subtipus (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Smith et al., 2015; van Leeuwen et al., 2014; Marcos-Gragera et al., 2006). Fins on sabem l'estudi de Solans et al. és

l'únic que aporta dades del total dels LH en ASR(E13) (Solans et al., 2017), així mateix en aquesta tesi també es mostren dades d'incidència tant del total dels LH com dels diferents tipus i subtipus en ASR(E13).

La incidència del nostre estudi en ASR(W) és similar en 5 de 7 treballs que hem trobat publicats anteriorment (Taula 63) (Jayasekara et al., 2010; van Leeuwen et al., 2014; Dandoit et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006; Clèries et al., 2014). L'estudi publicat per van Leeuwen et al. mostra resultats d'incidència en dos períodes de temps, entre el 1982 i el 1996 i el 1997 i el 2006 amb una incidència del global dels LH de 2,0 i 2,3 respectivament i amb dades similars a aquesta tesi, amb un important predomini pel que fa al LHc respecte al LHpln i dins el LHc la major incidència és pel LHc esclerosi nodular (van Leeuweem et al., 2014). L'estudi publicat per Jayasekara et al. amb dades del Registre de Càncer de Victorian (Austràlia), aporta una incidència pel global dels LH de 2,4 (2,7 en homes i 2,1 en dones), resultats similars als d'aquesta tesi (2,91 en homes i 1,86 en dones) (Jayasekara et al., 2010). L'estudi publicat al 2015 per Dandoit et al. mostra una incidència del global dels LH de 2,3 (Dandoit et al., 2015). L'estudi publicat al 2006 per part del RCG aporta dades del total dels LH com dels diferents tipus i subtipus, amb una incidència per tots els LH de 2,4 i pel LHc esclerosi nodular de 1,3 (Marcos-Gragera et al., 2006). Un article publicat al 2014, mostra dades d'incidència en ASR(W) de diferents tipus de càncer a Catalunya entre el 2003 i el 2007, incloent el LH, i és de 2,8 en homes i de 2,0 en dones, similar als nostres resultats i aquest estudi a l'igual que aquesta tesi aporta dades de la TR entre els 35 i 64 anys, amb una TR en homes i dones de 2,9 i 2,2 respectivament, dades similars als nostres resultats, on tenim una TR de 3,33 en homes i de 1,91 en dones (Clèries et al., 2014).

L'estudi publicat al 2007 per Luminari et al. amb dades del Registre de Càncer de Mòdena (Itàlia), aporta una incidència del global dels LH de 3,4, és l'únic estudi publicat amb resultat superior al d'aquesta tesi tot i que no aporta l'IC (Luminari et al., 2007). Un estudi publicat al 2019 fa una estimació de la incidència global del càncer al 2018 amb dades del GLOBOCAN i estima una incidència pel 2018 del LH de 1,0 (1,1 en homes i 0,8 en dones), per sota de la resta dels estudis publicats i del resultat d'aquesta tesi (Ferlay et al., 2019). Aquesta baixa incidència es pot atribuir a diferències en funció de les regions i països objectivades en altres estudis epidemiològics i a la diferent disponibilitat de les dades d'incidència en els diferents registres de càncer (Sant et al., 2010; Ferlay et al., 2018).

En ASR(E76) en el nostre treball, la incidència dels LH és comparable a l'estudi publicat per Smith et al. amb una incidència de 2,83 (IC 95%: 2,70-2,90), en homes 3,32 (IC 95%: 3,21-3,43) i en dones 2,36 (IC 95%: 2,27-2,45) i el nostre cas l'ASR(E76) és de 2,58 (IC 95%: 2,31-2,87), en homes 3,15 (IC 95%: 2,74-3,61) i en dones 1,98 (IC 95%: 1,65-2,36), amb resultats similars als nostres. La major incidència és pel LHc amb 2,49 (IC 95%: 2,43-2,56) similar al nostre resultat, que és de 2,36 (IC 95%: 2,11-2,64) i dins els LHc, el LHc esclerosi nodular és el més freqüent, amb una incidència de 1,87 (IC 95%: 1,81-1,93) i en el nostre cas de 1,53 (IC 95%: 1,33-1,76) i el LHpln amb una incidència de 0,34 (IC 95%: 0,31-0,38) i en el nostre treball de 0,21 (IC 95%: 0,14-0,31), pel que els resultats són similars als d'aquesta tesi (Smith et al., 2015). També els nostres resultats són similars als de l'estudi del grup HAEMACARE on la incidència és de 2,41 (Sant et al., 2010). Un article publicat al 2013 mostra una incidència a nivell europeu pel LH de 2,3 similar al nostre resultat i objectiva diferències entre països (Ferlay et al., 2013). Un altre

article també aporta la incidència a nivell europeu de 40 països del LH i és de 2,5 i 2,6 en funció de les àrees d'Europa definides com Nord, Sud, Est i Oest i Unió Europea amb 28 Estats (Ferlay et al., 2018).

Un estudi publicat al 2007 aporta dades d'incidència del LH a Europa, s'inclouen 13 països europeus en diferents períodes entre els que hi és Espanya i s'analitza la incidència de la TR per la població de referència europea entre els 15 i els 84 anys, motiu pel qual no s'ha inclòs a la Taula 63. Dit estudi mostra una incidència que varia des de 1,6 a 3,8 en funció de les diferents àrees geogràfiques i el període de temps analitzat per cada país, a Espanya la TR per l'ASR(E76) entre el 1983 i el 1997 pel LH és de 3,6 (Adamson et al., 2007).

En relació a les dades per sexe, en el nostre treball la ratio homes/dones del total de LH és de 1,59 en ASR(E13) i ASR(E76), de 1,6 en ASR(US) i de 1,56 en ASR(W). Per subtipus, dins el LHc la ratio més alta és pel LHc ric en limfòcits i va de 6,25 a 13 en funció de l'ASR utilitzada però tenim tant sols 21 casos registrats (un 6,25% del total dels LHc), seguit pel LHc cel·lularitat mixta amb una ratio entre 2,57 i 2,76. El LHc esclerosi nodular en aquesta tesi presenta una ratio entre 1,03 i 1,13 segons l'ASR utilitzada sense significació estadística. En el LHpln la ratio homes/dones està entre 2,07 i 3 en funció de l'ASR utilitzada i no és estadísticament significativa, però tant sols hi ha 28 casos registrats que representen el 7,69% de tots els LH.

La ratio homes/dones analitzada per altres estudis pel global dels LH a l'igual que en aquest treball és superior a 1, així en ASR(W) l'estudi publicat al 2015 de la regió francesa de Cotê d'Or, és de 1,3 i en un anàlisi previ a aquesta tesi del RCG va ser de 1,8 (Dandoit et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006). En ASR(E76) analitzada per l'estudi publicat per Smith et al., és de 1,41 (Smith et al., 2015). Dos estudis americans publicats al 2006 i 2016 amb dades del SEER mostren dades d'alguns tipus i subtipus de LH, i en ASR(US) la ratio en el LHc esclerosi nodular a l'igual que en aquest treball està entre 1 i 1,1 i la ratio pel LHc cel·lularitat mixta i depleció limfocítica està entre 1,8 i 2,9 objectivant diferències en funció de la raça (Morton et al., 2016; Teras et al., 2016). Pel que els resultats del nostre anàlisi es poden considerar similars a la resta d'estudis revisats

En el nostre treball la mediana d'edat del total dels LH de 39,7 anys, similar entre homes i dones. Objectivem medianes d'edat més avançades en el LHc cel·lularitat mixta, LHc depleció limfocítica i LHc, NOS de 46,4, 52,5 i 53,3 anys respectivament (Taula 21, 26, 31), dades comparables amb la resta d'estudis publicats per altres registres de càncer (Ye et al., 2017; Jayasekara et al., 2010; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015; Solans et al., 2017).

La taxa específica per grups d'edat en el LH del present anàlisi, és bimodal (apartat 2.1 dels Resultats, Figura 15), amb un pic que s'inicia als primers anys i va augmentant fins als 30-35 anys i un altre pic que s'inicia cap als 70 anys i va augmentant fins als 80-84 anys per després tornar a disminuir. Aquesta distribució bimodal és evident en el LHc, en canvi el LHpln té una distribució més irregular amb un pic en els 60-64 anys. Dins el LHc la distribució bimodal es dona en el subtipus esclerosi nodular, en canvi pel LHc cel·lularitat mixta i el LHc, NOS el major pic és en edats avançades, al voltant dels 70 anys i fins als 80-85 anys (apartat 2.1 dels Resultats, Figures 16 i 17). Aquests resultats són similars a altres estudis epidemiològics comparats amb els d'USA, Mòdena (Itàlia), Girona (Espanya) i del grup HAEMACARE (Europa)

(Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007; Marcos-Gragera et al., 2006; Sant et al., 2010).

El LHc s'ha relacionat amb el EBV, sobre tot el LHc cel·lularitat mixta i depleció limfocítica amb un percentatge superior al 70%, i menys amb el LHc esclerosi nodular en el que entre un 10-40% dels casos són EBV positius (Gledhill et al., 1991). El LHc EBV positiu és més freqüent en el sexe masculí i en pacients d'edat avançada. L'associació amb el EBV en gent gran podria atribuir-se a un augment de l'activitat viral com a conseqüència d'una immunitat T deteriorada en aquest grup d'edat (Jarrett et al., 1991; Jarrett, 2003). Aquests fets podrien explicar que el LHc cel·lularitat mixta tingui una ratio home/dona més elevada (entre 2-3) i un major pic en gent gran tant en aquesta tesi com en altres estudis publicats (Teras et al., 2016; Morton et al., 2006). En canvi en el LHc esclerosi nodular la ratio home/dona està al voltant d'1 a l'igual que en altres publicacions (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016).

La major incidència en gent gran dels LHc, NOS, la hem atribuït a que en aquest grup d'edat la tendència és a no fer proves cruentes donat que alhora són pacients amb més dificultat per rebre el tractament estàndard i/o agressiu donat el major risc de comorbiditat i no s'apura en el diagnòstic.

En resum, considerant la totalitat dels LH, el tipus més incident és el LHc i dins aquest, el subtipus més incident és el LHc esclerosi nodular amb una distribució bimodal i una mediana d'edat similar a la resta de la Literatura revisada tal i com succeeix també amb la ratio per sexes.

2.2. Càlcul de la tendència de la incidència del global dels LH i per tipus histològics

En l'anàlisi realitzat sobre el grup de pacients d'aquesta tesi la tendència de la incidència del global dels LH així com del LHc i del LHpln és constant en el temps (Taula 36 i apartat 2.2 dels Resultats, Figura 18).

Quan comparem les nostres dades amb les publicades per altres autors, s'observen algunes diferències resumides a la Taula 63.

L'estudi publicat al 2006 amb dades del SEER la tendència de la incidència del global dels LH i pel LHpln és constant, similar a les nostres dades, però es veu una discreta disminució de la tendència pel LHc en un 0,6 per any i dins d'aquest una disminució molt marcada del LHc cel·lularitat mixta/LHc depleció limfocítica i per contra un augment dels LHc, NOS. Pensem que en aquest estudi els casos són del 1992 al 2001 i possiblement la millora en el diagnòstic en els darrers anys estigui entre les causes (Morton et al., 2006).

L'altre estudi publicat al 2016 amb dades del SEER mostra un disminució de la tendència del global del LH de 1,6 del 2008 al 2012 en homes i una disminució de 0,6 en dones per a tot el període, del 2001 al 2012. Així mateix, per tipus i subtipus i tant per homes com per dones hi ha un augment de la tendència pel LHpln i LHc NOS i una disminució en el LHc esclerosi nodular i LHc cel·lularitat mixta/depleció limfocítica, dades no mostrades a la Taula 63, perquè ens aporta la tendència en funció del sexe i aquesta té diferents variacions en funció de diferents

períodes d'estudi (Teras et al., 2016). Novament, aquestes variacions no apareixen en el nostre anàlisi de dades.

Un altre estudi publicat al 2014 objectiva una tendència constant en el període entre el 1982 i el 1996 i un augment de la tendència del LH entre el 1997 i el 2006 (van Leeuwen et al., 2014).

Al 2015, un estudi mostra una tendència de la incidència pel global dels LH constant entre el 1980 i el 2009 i un augment de la tendència entre el 2000 i 2009 (Dandoit et al., 2015).

Per altre banda, la resta d'estudis amb els que hem comparat les nostres dades, els resultats són similars als d'aquesta tesi. L'article publicat al 2017 mostra una tendència constant del global dels LH a nivell de Manitoba (Canadà), així com l'article publicat al 2014 que mostra dades de tendència del global de LH en el període comprés entre el 1993 i 2007 a nivell català on també és constant (Ye et al., 2017; Clèries et al., 2014).

Com a resum, podem dir, que en alguns estudis la tendència del global dels LH és constant com en el nostre cas i en altres estudis hi ha petites diferències esmentades, però allà on s'objectiva un augment de la tendència de la incidència del LH, aquesta és en els últims anys del període estudiat, i pot ser atribuïble aquest augment de la tendència de la incidència a la millora en el diagnòstic en els darrers anys (van Leeuwen et al., 2014; Dandoit et al., 2015).

Nosaltres en tot aquest temps no tenim un augment de la tendència de la incidència, es mostra constant tot i que el període d'estudi és del 1996 al 2015. Això podria ser atribuïble a la codificació retrospectiva en el nostre cas de totes les NL registrades per tal de classificar-les segons la ICD-O-3.

2.3. Estimació de la supervivència del global dels LH, per tipus histològic i sexe

La nostra SO a 5 anys de tots el LH és del 73,2% (IC 95%: 68,6% - 78,2%) i la SR del 75,6% (IC 95%: 70,8% - 80,7%). En homes la SO a 5 anys és del 71,2% (IC 95%: 65,2% - 77,8%) i la SR del 74,0% (IC 95%: 67,7% - 80,8%) i en dones la SO és del 76,4% (IC 95%: 69,4% - 84,0%) i la SR del 78,0% (IC 95%: 70,9% - 85,8%). Les dones tenen una supervivència lleugerament superior als homes, tot i que els IC es superposen a 5 anys i en aquest punt no és significatiu. Al mateix temps, per tipus s'objectiva una millor SO i SR en el LHpln que en el LHc (apartat de Resultats, Taula 37). En el LHc la SO és del 71,9% (IC 95%: 67,0% - 77,2%) i la SR del 74,2% (IC 95%: 69,2% - 79,7%). En homes la SO és del 69,5% i en dones del 75,5% i la SR en homes i dones del 72,3% i 77,1% respectivament. I pel LHpln la SO és del 89,1% (IC 95%: 75,5% - 100,0%) i la SR del 91,1% (IC 95%: 78,6% - 100,0%). Per sexe en el LHpln, en homes la SO i SR és del 89,5% i 91,5% respectivament i en dones del 88,9% i 89,5% respectivament. Els IC es superposen a 5 anys.

La Taula 64 mostra les SR publicades prèviament per altres autors en relació als LH, juntament amb els resultats d'aquesta tesi.

Taula 64. Supervivència relativa en els limfomes de Hodgkin dels diferents estudis.

Referència	Període d'estudi	Regió	SR a 5 anys (IC 95%)
Allemani et al., 2006	1990-1994	Europa Oest	80 (78 - 82)
		Europa UK	77 (75 - 79)
		Europa Est	75 (72 - 78)
		SEER	83 (82 - 84)
Luminari et al., 2007	1997-2003	Mòdena (Itàlia)	86 (-)
Chirlaque et al., 2010	1995-1999	Espanya	85,1 (82 - 87,7)
Jayasekara et al., 2010	1982-2004	Victorian (Austràlia)	86 (83 - 88)
Marcos-Gragera et al., 2011	2000-2002	Europa	84,5 (83,2 - 85,7)
De Angelis et al., 2015	2000-2007	Europa	80,8 (80,2 - 81,5) ¹
Dandoit et al., 2015	1980-2009	Côte d'Or (França)	81 (76 - 85) ²
Smith et al., 2015	2004-2012	Regne Unit	84,9 (81,7 - 87,6)
Solans et al., 2017	1985-2013	Girona	74,4 (69,9-79,1)
Chirlaque et al., 2018	2000-2007	Espanya	85 (82,4 - 87,6)
Auñón MC, Tesi doctoral	1996-2015	Girona	75,6 (70,8 - 80,7)

SR: supervivència relativa; IC: interval de confiança; UK: Regne Unit; US: Estats Units; -: dada no analitzada; ¹: SR estandarditzada per edat; ²: estima la supervivència neta.

Les nostres dades són pràcticament iguals a les prèviament publicades al 2017 per part del RCG amb una SO i SR a 5 anys del LH de 73,1% i 74,4% respectivament (Solans et al., 2017).

Una altre publicació al 2010, mostra les dades de supervivència a Espanya, de 9 tipus de càncers, diagnosticats entre el 1995 i 1999 i seguits fins el 31 de desembre del 2004, entre ells el LH. El total de casos registrats va ser de 792 LH i el nombre de casos inclosos a l'anàlisi de supervivència va ser de 775, amb una SR a 5 anys del 85,1%, superior a la d'aquesta tesi (Chirlaque et al., 2010).

Al 2018 es publiquen dades de supervivència en adults a Espanya per càncer dins el projecte EUROCORE-5. Són casos registrats entre el 2000 i 2007 per 9 registres de càncer espanyols. La SO i SR pel LH és del 82,7% i del 85% respectivament i per sexes, en homes és del 80,5 i 82,9% i en dones del 86,2% i del 88,1% respectivament, més alta que en el nostre anàlisi. En aquest estudi s'analitza també la SR estandarditzada per edat a 5 anys des del 1995 al 1999 (EUROCORE-4) i es compara amb el període 2000-2007 (EUROCORE-5) i s'observa un augment de la SR en el LH en dones (Chirlaque et al., 2018).

Un altre estudi analitza la supervivència dels pacients amb LH a Europa i US. Aporta dades de 6.726 pacients de 37 registres de càncer que varen participar en EUROCORE-3 i 3.442 pacients de 9 Registres de Càncer dels US amb dades del SEER. Els pacients van ser diagnosticats entre el 1990 i el 1994 amb un seguiment mínim de 5 anys. La SR a 5 anys de tots els LH va ser del 80% (IC 95%: 78% - 82%) en el grup EUROCORE oest, del 77% (IC 95%: 75% - 79%) en el grup EUROCORE UK, del 75% (IC 95%: 72% - 78%) en el grup EUROCORE est i del 83% (IC 95%: 82% - 84%) en el SEER. La SR del nostre estudi amb un 75,6% és més propera a la del grup EUROCORE est i inferior al grup del SEER. Per tipus i subtipus, la millor supervivència s'observa en el LHpln seguit del LHc esclerosi nodular (Allemani et al., 2006).

Un altre estudi basat en les dades del grup HAEMACARE mostra una SR a 5 anys pels pacients amb LH del 84,5% (IC 95%: 83,2-85,7), superior a la del nostre anàlisi que és del 75,6% (IC 95%: 70,8-80,7). Per tipus pel LHpln del 95,8% (IC 95%: 91,4-100) i pel LHc del 84,0% (IC 95%: 82,8-85,3) (Marcos-Gragera et al., 2011).

L'estudi EURO CARE-5 amb dades de 29 països europeus d'alguns tipus de NL, entre ells el del LH. La SR a 5 anys estandarditzada per edat és del 80,8% i és més elevada en dones i hi ha diferències en funció de les diferents regions, del 79,4% a Irlanda i UK al 85% en països del Nord. En els països d'Europa Oriental és més baix amb una mitjana del 74,3% i menor a Bulgària amb un 60%. La SR és estandarditzada per edat pel que no ho hem pogut comparar amb els nostres resultats (De Angelis et al., 2015).

Un altre article italià publicat al 2007 mostra dades de NL diagnosticades entre el 1997 i el 2003 i inclou el LH amb una mitja de seguiment de 54 mesos. La SR a 5 anys és del 86%, possiblement superior al resultat d'aquesta tesi donat que no aporta l'IC, i mostra una millora de la SR durant el període d'estudi, per pacients entre el 2002 i 2003 respecte el període del 1997 al 2001, del 82% al 96% p: 0,004 (Luminari et al., 2007). L'estudi publicat al 2017 per Ye et al. també mostra un augment de la SR a 5 anys estandarditzada per edat pel LH, del 75,8% en el període comprès entre el 1984 i el 1993 al 83,1% en el període comprès entre el 2004 i el 2013 (p: 0,033).

L'article publicat al 2015 per Dandoit et al. analitza la SO i SN a 5 i a 10 anys de pacients registrats entre el 1980 i el 2009, la mitja de seguiment de totes les NL és de 13 anys. La SN la obté mitjançant l'estimador de Pohar-Perme (Perme et al., 2012). Obté una SO a 5 anys de tots els LH del 79% (IC 95%: 75% - 83%) i una SN del 81% (IC 95%: 76% - 85%), resultats similars als d'aquesta tesi, tot i que en el nostre cas hem analitzat la SN mitjançant la SR. Per sexes la SN és superior en les dones respecte als homes, del 76% i 87% respectivament i ens mostra també la supervivència per períodes observant un augment de la SN a 5 anys en el LH en els darrers anys.

L'article publicat al 2015 per Smith et al. presenta una SO a 5 anys de tots els LH de 78,9% (IC 95%: 75,8-81,7) i una SR de 84,9% (IC 95%: 81,7-87,6). En funció del sexe, en homes la SO és del 77% (IC 95%: 72,6-80,7) i la SR del 82,3% (IC 95%: 77,7-86,1) i en dones la SO és del 81,5% (IC 95%: 76,8-85,3) i la SR del 87,7% (IC 95%: 82,6-91,4). En quan als diferents tipus, objectiva una SO pel LHc del 76,5% (IC 95%: 73,1-79,6) i SR del 82,5% (IC 95%: 78,9-85,5), per sexes en homes la SO és del 73,6% (IC 95%: 68,7-77,8) i la SR del 78,7% (IC 95%: 73,5-83) i en dones una SO del 80% (IC 95%: 75,1-84,1) i SR del 86,5% (IC 95%: 81-90,5). En la representació de les corbes, el LHpln mostra una SO i SR més favorable respecte al LHc. La SR del global dels LH és superior a la d'aquesta tesi, però tant la SO i la SR del LHpln en el nostre anàlisi és del 89,1% i 91,1% respectivament, i és la més favorable dels LH a l'igual que en aquesta publicació.

En la majoria dels articles revisats la supervivència del LH és superior a la d'aquesta tesi. Diferents estudis han mostrat una millora dels resultats en supervivència en el LH en els darrers anys (Chirlaque et al., 2018; Dandoit et al., 2015; Ye et al., 2017; Luminari et al., 2007). Aquest fet, pot ser degut a la millora en el diagnòstic anatomopatològic al llarg dels anys als diferents Serveis d'Anatomia Patològica i als canvis en el maneig del LH. L'augment de la utilització de la PET-TAC ha millorat la informació de l'extensió de la malaltia en comparació amb els mètodes convencionals (TAC i gammagrafia amb Gal·li) (Jerusalem et al., 2001). El tractament d'aquests pacients s'ha adaptat en funció de la histologia i de l'extensió de la malaltia i la PET-TAC juga un important paper alhora de decidir l'actitud terapèutica i evitar sobretractaments i infratractaments amb millora dels resultats i disminució de la toxicitat

secundària a aquests tractaments. En les darreres dècades, el tractament ha experimentat canvis importants, tant a nivell de QT com a nivell de RT amb reducció dels volums i dosis de RT i amb una disminució del risc de toxicitat a llarg termini com les segones neoplàsies o cardiopatia radioinduída (Diehl et al., 2003; Yahalom et al., 2002; Bonadonna et al., 2004; Engert et al., 2010).

En aquesta tesi, no s'ha analitzat la supervivència per períodes, sinó de tot el seguiment, del 1996 al 2015 i no es pot descartar que alguns d'aquests canvis en el maneig dels LH no hagin estat implantats en els pacients dels primers anys, i ser un dels motius de la discreta pitjor supervivència de tot el subgrup en aquesta tesi respecte a la resta d'articles. Tampoc s'ha analitzat la supervivència per tractaments realitzats, pel que no s'ha pogut determinar l'impacte positiu d'aquestes millores en la supervivència del LH i per una altra part no tenim estudis que ajustin la supervivència per estadis.

Una altre raó podria ser la N del LH que és de 364 i en el LHpln que és el que té una millor supervivència només tenim 28 casos registrats (7,69% del global dels LH) amb la limitació estadística que comporta, d'aquí la importància de participar en projectes on estiguin inclosos altres registres (EUROCARE, REDECAN). Un altre motiu, podria ser les diferències trobades en algunes publicacions entre diferents regions (De Angelis et al., 2015; Allemani et al., 2006). Una de les causes d'aquestes diferències geogràfiques podria ser la influència del virus com el l'HIV o l'EBV donat que en algun subtipus de LH s'han implicat aquests virus, com és l'EBV en el LHc cel·lularitat mixta (Gledhill et al., 1991; Jarrett et al., 1991; Franceschi et al., 1999; Weiss et al., 1987).

Així mateix, tampoc podem descartar que alguns LH registrats en el nostre anàlisi siguin realment LNH, sobretot en els primers anys, donada la millora progressiva en el diagnòstic anatomopatològic al llarg dels anys als diferents Serveis d'Anatomia Patològica.

De totes maneres, els nostres resultats difereixen molt poc de la resta de dades publicades coincidint en que la SO i SR del LH és molt favorable, de les més favorables de les NL i dins els diferents tipus, en el nostre anàlisi el LHpln és el que té la supervivència més elevada coincidint amb la resta de la bibliografia publicada (Allemani et al., 2006; Marcos-Gragera et al., 2011; Smith et al., 2015).

En el nostre treball la millor SO pel LHpln respecte al LHc no és significativa ($p = 0,071$) (apartat 2.3 dels Resultats, Figura 20). Pensem que podria ser atribuïble a la diferència de la n entre el LHc i el LHpln. Així mateix, també s'objectiva que la corba de la SO del LHpln s'aplana, podem dir que aquests pacients resten vius del seu limfoma com a mínim durant 5 anys de seguiment.

Finalment, concloem que la supervivència del LH en el nostre anàlisi és molt favorable tot i que és inferior a la resta de publicacions i s'haurien de fer estudis d'alta resolució per trobar la causa.

3. Incidència, tendència i supervivència dels limfomes no Hodgkin (LNH)

3.1. Anàlisi de la incidència de tots els LNH i segons sexe i edat

L'anàlisi de les nostres dades, ens dona com a resultat una incidència global en CR dels LNH de 29,74 casos/100.000 habitants/any (33,92 per homes i 25,52 per dones) i de 17,81 a 33,35 casos/100.000 habitants/any en funció de l'ASR utilitzada.

La Taula 65 mostra les incidències i tendències publicades prèviament per altres autors en relació al global dels LNH en funció de la CR i de l'ASR utilitzada juntament amb els resultats d'aquesta tesi.

Taula 65. Incidència i tendència en els limfomes no Hodgkin dels diferents estudis en funció de la taxa crua i la taxa ajustada per edat utilitzada.

Referència	CR	ASR(E13)	ASR(US)	ASR(W)	ASR(E76)	APC
Marcos-Gragera et al., 2008 (2002)				H/D 12,2/9,9		H/D (1985-2002) 5,4/5,8
Marcos-Gragera et al., 2010 (1975-2004)						H/D 3,5/3,85
van Leeuwen et al., 2014 (1982-2006)				1982-96/1997-2006 19,1/23,0		1982-96/1997-2006 2,5/n.s.
Dandoit et al. 2015 (1980-2009)				17,2		-
Smith et al., 2015 (2004-2012)	17,37				14,01 ¹	-
Teras et al., 2016 (2001-2012)			31,1			-
Ye et al., 2017 (1984-2013)						H/D 2,3*/2,0*
Miranda-Filho et al., 2019 (2018)				H/D 6,7/4,7		1980-2012 †
Auñón MC, Tesi doctoral (1996-2015)	29,74	33,35	24,82	17,81	23,85	0,3(n.s.)**

CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; ASR: taxa ajustada per edat, de l'anglès *age standardized rate*; E13: europea 2013, US: Estats Units; W: mundial; E76: europea 1976; APC: percentatge de canvi anual, de l'anglès *annual percent change*, si és estadísticament significatiu hi ha el número que l'hi correspon segons la bibliografia i en funció del signe representa si aquesta augmenta o disminueix; **: percentatge de canvi anual en ASR(E13); n.s.: no significatiu; -: dada no analitzada; *: percentatge de canvi anual a la població estàndard de referència de Canadà 2006; H: homes; D: dones; ¹: IC 95%: (13,87.-14,16); †: tendències heterogènies en funció del sexe i diferents països.

Són pocs els estudis publicats amb dades d'incidència dels LNH en global, normalment les dades són dels diferents subgrups i tipus de LNH. Aquesta tesi també mostra dades d'incidència en ASR(E13). Quan comparen els resultats obtinguts en aquesta tesi amb estudis previs publicats s'observen algunes variacions que passem a descriure a continuació.

La incidència en el nostre treball en ASR(W) és de 17,81, similar a l'estudi publicat per Dandoit et al. 2015. Però també trobem diferències, així doncs, a l'estudi australià publicat al 2014 per van Leeuwen et al. és de 19,1/23,0 en funció de si el període d'estudi és del 1982 al 1996 o del 1997 al 2006 respectivament, resultat superior al nostre. Una altre publicació prèvia a aquesta tesi mostra resultats inferiors, així en el 2019 un estudi publicat per Miranda-Filho et al. amb dades del GLOBOCAN aporta l'estimació de la incidència per l'any 2018 pels LNH de 6,7 en homes i de 4,7 en dones, i mostra diferències entre regions. En el nostre cas la incidència en homes en ASR(W) és de 21,65 i en dones de 14,19. Aquest darrer estudi, també mostra la incidència amb dades del "Cancer Incidence in Five Continents" (CI5) volum XI, de casos registrats entre el 2008 i 2012 i objectiva variacions en funció dels països, amb una incidència més alta tant en homes com en dones en la població jueva d'Israel de 17,6 i 13,0 i a Austràlia de 15,3 i 12,3 respectivament, i la incidència més baixa en homes per Sudàfrica amb 1,6, Vietnam i Índia amb 3,5 i 3,6 respectivament i amb distribució similar en dones amb una incidència entre 1 i 2 casos/100.000 (Miranda-Filho et al., 2019).

En el nostre anàlisi en ASR(E76) la incidència dels LNH és de 23,85 (IC 95%: 23,07-24,66), quelcom superior a l'article publicat al 2015 per Smith et al. amb una incidència de 14,01 (IC 95%: 13,87-14,16), però no s'inclouen tots els LNH, com són la LLC/LLCP i les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, entre d'altres, i en aquesta tesi aquests dos tipus de LNH són dels més incidents dins el subgrup de LNH de cèl·lules B madures.

Altres estudis epidemiològics objectiven resultats inferiors a aquest anàlisi però no els hem pogut comparar amb els nostres resultats per utilitzar classificacions diferents a la WHO com és la CIE-10 (Clèries et al., 2014; Ferlay et al., 2013; Ferlay et al., 2018; Ferlay et al., 2019).

Un altre estudi publicat al 2007 per Adamson et al. mostra dades d'incidència del LNH a Europa, s'inclouen 13 països europeus en diferents períodes entre els que hi és Espanya. S'analitza la incidència de la TR per la població de referència europea, entre els 15 i els 84 anys, motiu pel qual, no l'hem pogut comparar amb els nostres resultats i no s'ha inclòs a la Taula 65. La incidència varia de 5,7 a 21,9 en funció dels diferents països i el període de temps analitzat. Per Espanya mostra una TR pel LNH entre el 1983 i el 1997 de 14.

Pel que, en el nostre treball, la incidència del LNH és superior a alguns dels estudis revisats (Miranda-Filho et al., 2019; Smith et al., 2015). Aquest fet, pot ser atribuït a les diferències entre països objectivades en els diferents estudis epidemiològics (Ferlay et al., 2013; Ferlay et al., 2018; Adamson et al., 2007; Ferlay et al., 2019; Miranda-Filho et al., 2019), a la falta d'inclusió d'alguns tipus i subtipus de LNH, així com a la diferent disponibilitat de les dades d'incidència en els diferents registres de càncer.

En relació a la ratio homes/dones, en el nostre treball és de 1,54 en ASR(E13), de 1,55 en ASR(US), de 1,53 en ASR(W) i de 1,52 en ASR(E76). Aquesta dada, també és analitzada per altres publicacions, així en ASR(W) a l'estudi publicat al 2019 per Miranda-Filho et al. és de 1,4, i en ASR(E76) Smith et al. 2015 mostra una ratio de 1,39. Dades similars a les d'aquesta tesi.

Respecte l'edat, la mediana d'edat en el nostre treball és de 68,6 anys (67,3 en homes i 70,3 en dones). Si comparem amb d'altres estudis de referència, trobem que a l'estudi publicat al 2015

per Smith et al. amb casos del Regne Unit és de 69,1 (67,9 en homes i 70,5 en dones). Un altre publicació per Ye et al. 2017 de la població de Manitoba (Canadà), mostra una mediana d'edat de 68 anys en homes i 71 en dones. Pel que la mediana d'edat del global dels LNH en el nostre treball és similar a la resta d'estudis revisats i lleugerament superior a les dones respecte als homes.

La taxa específica per grups d'edat del global dels LNH del present anàlisi (apartat 3.1 dels Resultats, Figura 21), mostra un augment de la incidència a mida que avança l'edat. La resta d'estudis epidemiològics revisats, no aporten dades de taxa específica per grups d'edat del global dels LNH, si no dels diferents subgrups i/o tipus de LNH, excepte l'estudi publicat al 2017 per Ye et al. on també s'objectiva aquest augment d'incidència amb l'edat dels LNH similar al del nostre anàlisi. La caiguda de la incidència a partir dels 80-85 anys pensem que pot ser és degut a la comorbiditat associada en aquest subgrup d'edat.

3.2. Càlcul de la tendència de la incidència de la totalitat dels LNH

En l'anàlisi realitzat sobre el grup de pacients d'aquesta tesi, la tendència de la incidència del global dels LNH és constant.

Un article a nivell català, publicat al 2008 per Marcos-Gragera et al. mostra un augment de la tendència de la incidència de 5,4 en homes i 5,8 en dones entre el 1985 i el 2002, però en els homes aquesta tendència no va ser constant en tot el període. Del 1985 al 1994 va ser del 11,1% i del 1995 al 2002 del 0,09% i aquesta estabilització de la tendència de la incidència es va objectivar en homes de menys de 55 anys, i en els altres grups d'edat la incidència va seguir augmentant. En les dones l'augment de la tendència de la incidència es va mantenir constant tot el període i en tots els grups d'edat, i suggereix que l'aparent estabilització de la incidència en els LNH en els homes adults joves podria estar associat amb la disminució de la incidència dels limfomes relacionats amb la SIDA a partir del 1998-1999 a Catalunya (Galceran et al., 2007).

Alguns estudis mostren un augment de la tendència de la incidència dels LNH (Taula 65), i en algunes publicacions, s'objectiva un augment de la tendència de la incidència en els primers anys del període estudiat i una estabilització de la tendència de la incidència els darrers anys, a partir de mitjans dels anys 90, suggerint que l'augment de la tendència de la incidència és atribuït a l'avanç en les tècniques diagnòstiques i a una millora en la classificació i codificació de les NL en els diferents registres. Així mateix, l'epidèmia de la SIDA pot haver contribuït a aquest augment de la tendència de la incidència fins mitjans dels anys 90 amb l'estabilització posterior coincidint amb la introducció de la TARGA (Ye et al., 2017; Marcos-Gragera et al., 2008; Marcos-Gragera et al., 2010; van Leeuwen et al., 2014; Miranda-Filho et al., 2019). S'ha objectivat que el tractament amb TARGA es relaciona amb una disminució del risc de fer un LNH en pacients afectes per HIV (Engels et al., 2006; Shiels et al., 2008)

Concloem, que en el nostre anàlisi, la tendència de la incidència és constant, a diferència de la major part dels estudis esmentats, i podria ser atribuït a que el període del nostre treball s'inicia al 1996, coincidint amb la introducció del tractament de la TARGA en els pacients afectes per l'HIV, així com a la classificació retrospectiva realitzada per part del RCG de tots els casos registrats utilitzant la ICD-O-3.

3.3. Estimació de la supervivència del global dels LNH i per sexe

La nostra SO a 5 anys del global dels LNH és del 53,4% (IC 95%: 51,8% - 55,2%) i la SR del 61,2% (IC 95%: 59,3% - 63,2%). En homes la SO a 5 anys és del 51,8% (IC 95%: 49,6% - 54,1%) i la SR del 60,6% (IC 95%: 58,0% - 63,3%) i en dones la SO és del 55,7% (IC 95%: 53,1% - 58,3%) i la SR del 61,9% (IC 95%: 59,1% - 64,8%). Les dones tenen una supervivència lleugerament superior als homes, tot i que els IC es superposen a 5 anys i en aquest punt no és significatiu.

Al 2018 es publiquen dades de supervivència en adults (≥ 15 anys) a Espanya per càncer, amb casos registrats entre el 2000 i 2007 per 9 registres de càncer espanyols que participen en el projecte EUROCORE-5. La SO a 5 anys del LNH és del 53,9% i la SR del 61% (IC 95%: 59,6-62,5), i per sexes, en homes la SO i la SR és la 52,0 i 59,9% (IC 95%: 57,9-62,0) i en dones del 56,2% i del 62,4% (IC 95%: 60,3-64,6) respectivament, resultats similars amb els del nostre anàlisi, tot i que no s'inclouen alguns LNH. En aquest estudi, a més s'analitza la SR estandarditzada per edat a 5 anys des del 1995 al 1999 (EUROCORE-4) i es compara amb la SR estandarditzada per edat pel període 2000-2007 (EUROCORE-5) i s'observa un augment del 50,2% al 58,2% en homes i del 54,2% al 63,3% en dones (Chirlaque et al., 2018). L'estudi de Ye et al. 2017 també mostra un augment de la SR a 5 anys estandarditzada per edat pels LNH, del 57% en el període comprès entre el 1984 i el 1993 al 67,5% entre el 2004 i el 2013 ($p < 0,0001$).

L'estudi EUROCORE-5, aporta dades de 29 països europeus d'algunes NL, entre elles el LNH. La SR a 5 anys estandarditzada és del 59,4% (IC 95%: 59,0% - 59,7%), més elevada en dones i mostra diferències en funció de les diferents regions, del 49,7% a l'Europa de l'Est al 63,3% a l'Europa del Nord. La diferència entre països també és rellevant, major del 10%, particularment en el Sud (des del 47,6% a Croàcia al 61,6% a Itàlia) i a l'Europa de l'Est (des del 37,8% a Bulgària al 57,3% a la República Txeca) (De Angelis et al., 2015). La SR és estandarditzada per edat, pel que no l'hem pogut comparar amb els nostres resultats.

Un altre article publicat al 2011 per van de Schans et al. objectiva diferències en la SR dels LNH entre Europa i als USA. Aporta dades de la tendència de la SR a 5 anys en adults (≥ 15 anys) entre els períodes, del 1990 al 1994 i del 2000 al 2004 amb dades de 12 registres de càncer a Europa i compara els resultats amb les dades del SEER. Del 2000 al 2004 la SR a 5 anys dels LNH a Europa varia entre el 37% i el 62%, amb un increment entre el 4% i el 12% des del 1990 i 1994 al 2000 i 2004. Per pacients de més de 55 anys, la SR en els diferents registres Europeus durant tot el període va ser entre un 8% i un 36% menys que als USA en el mateix període.

L'article publicat al 2015 per Smith et al. i que representa la població del Regne Unit, aporta dades de SO i SR de casos registrats entre el 2004 fins el 2012 i amb seguiment fins el 2014. La SO a 5 anys dels LNH és del 53,7% (IC 95%: 52,2% - 55,2%) i la SR del 63,9% (IC 95%: 62,2% - 65,6%). En funció del sexe, en homes la SO és del 53,4% (IC 95%: 51,3% - 55,4%) i la SR del 63,9% (IC 95%: 61,5% - 66,1%) i en dones la SO és del 54% (IC 95%: 51,9% - 56,2%) i SR: 64,1% (IC 95%: 61,6% - 66,5%), resultats també similars als del nostre anàlisi.

Concloem, que malgrat existir diferències entre regions i països, les nostres dades són similars a les publicades per altres autors. La millora de la supervivència en els darrers anys, objectivada per alguns estudis, probablement atribuïda a l'impacte de nous tractaments, no s'ha pogut demostrar en el nostre anàlisi.

En el nostre treball, a l'anàlisi per subgrups dels LNH, el subgrup amb millor SO i SR a 5 anys és el LNH de cèl·lules T/NK madures, seguit de molt a prop el LNH de cèl·lules B madures i en darrer lloc la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors (apartat 3.3 dels Resultats, Figura 25).

Hem analitzat la corba de SO a 20 anys, dels tres subgrups de LNH (corba no inclosa en l'apartat de Resultats), i s'objectiva que les corbes es creuen, el LNH de cèl·lules B madures passa a tenir la pitjor SO, per sota del 25% i en canvi la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors passa a tenir la millor SO i la corba s'aplana a partir dels dos anys, i es manté discretament per sota del 50%.

4. Incidència, tendència i supervivència dels diferents subgrups de limfomes no Hodgkin (LNH)

4.1. Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors

4.1.1. Anàlisi de la incidència de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors i segons tipus histològic, sexe i edat

L'anàlisi de les dades del RCG que inclou aquest treball, ens dona com a resultat una incidència global en CR de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors de 1,61 casos/100.000 habitants/any (1,92 per homes i 1,29 per dones) i de 1,64 a 2,05 casos/100.000 habitants/any en funció de l'ASR utilitzada.

La Taula 66 mostra les incidències i tendències publicades prèviament per altres autors en relació a la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors en funció de la CR i l'ASR utilitzada, juntament amb els resultats d'aquesta tesi.

Taula 66. Incidència i tendència de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors dels diferents estudis en funció de la taxa crua i la taxa ajustada per edat utilitzada.

Referència	Tipus i subtipus	CR	ASR(E13)	ASR(US)	ASR(W)	ASR(E76)	APC
Morton et al., 2006 (1992-2001)	Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors -Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors -Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors -Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS			1,61 0,76 0,22 0,63			n.s. - - -
Marcos-Gragera et al., 2006 (1994-2001)	-Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors + NOS -Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	1,6 0,07			2,1 0,1		- -
Jayasekara et al., 2010 (1982-2004)	Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors				2,2		-
Sant et al., 2010 (2000-2002)	Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	1,28				1,42	-
van Leeuwen et al., 2014 (1982-2006)	1982-1996/1997-2006 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors				1,7/1,9		-/n.s.
Dandoit et al., 2015 (1980-2009)	1980-2009/2000-2009 Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors				1,7		n.s./n.s.
Teras et al., 2016 (2001-2012)	Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors -Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors -Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors			1,7 1,4 0,3			H/D 6,1/4,5 2,8/4,9
Auñón MC, Tesi doctoral (1996-2015)	Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors -Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors -Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors -Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	1,61 1,06 0,35 0,2	1,64 1,08 0,34 0,22	1,74 1,18 0,4 0,16	2,05 1,47 0,47 0,1	1,76 1,23 0,4 0,13	-1,6 (n.s.)** -1,3 (n.s)** 1,3 (n.s)** -15,7 (n.s)**

CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; ASR: taxa ajustada per edat, de l'anglès *age standardized rate*; E13: europea 2013, US: Estats Units; W: mundial; E76: europea 1976; APC: percentatge de canvi anual, de l'anglès *annual percent change*, si és estadísticament significatiu hi ha el número que l'hi correspon segons la bibliografia i en funció del signe representa si aquesta augmenta o disminueix; NOS: no especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*; **: percentatge de canvi anual en ASR(E13); n.s.: no significatiu; -: dada no analitzada; H: homes; D: dones.

Si comparem els resultats obtinguts en aquesta tesi amb estudis previs publicats s'observa una incidència similar de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors. Aquesta tesi aporta dades d'incidència també en ASR(E13).

La incidència del nostre estudi del global de leucèmies/limfomes limfoblàstic de cèl·lules precursors en ASR(W) és similar a la resta de treballs que hem trobat publicats anteriorment (Taula 66) (Jayasekara et al., 2010; van Leeuwen et al., 2014; Dandoit et al., 2015). Per tipus,

l'estudi publicat per part del RCG mostra una incidència de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors de 2,1 i de cèl·lules T de 0,1, amb discretes diferències comparat amb el nostre cas, que és de 1,47 i 0,47 respectivament, tot i que en aquest estudi, juntament amb la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors també s'inclouen els NOS (Marcos-Gragera et al., 2006).

De la bibliografia publicada, els únics estudis que aporten dades tant del global com dels diferents tipus de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors, són dos estudis amb dades del SEER, amb resultats similars als nostres en ASR(US) pel que fa al global de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors però amb diferències pels diferents tipus, així a l'estudi publicat al 2006 hi ha una menor incidència pel que fa a la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors amb 0,76 i en el nostre anàlisi de 1,18 i una major incidència pel que fa a la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS amb 0,63 comparat amb el nostre anàlisi que és de 0,16 (Morton et al., 2006). L'estudi publicat al 2016 per Teras et al. aporta resultats similars als d'aquest treball. Tots dos estudis presenten diferències en funció de la raça, aspecte no analitzat en el nostre grup de casos.

En ASR(E76) en el nostre treball, la incidència del total de les leucèmies/limfomes limfoblàstic de cèl·lules precursors és de 1,76, lleugerament superior a l'estudi del grup HAEMACARE que és de 1,42 i mostra diferències en funció de les diferents regions d'Europa (Sant et al., 2010).

En relació a la ratio homes/dones, en el nostre treball, és de 1,53 en ASR(E13), de 1,58 en ASR(US) i ASR(W) i de 1,55 en ASR(E76). Pels diferents tipus, la ratio de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors està entre 1,25 i 1,36, de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors entre 3,27 i 3,53, i dels NOS entre 0,62 i 1,37, en funció de l'ASR utilitzada. És significatiu per tot el grup en global i pels cèl·lules T exclusivament, pel que podem dir que la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors es dona més en homes que en dones a la província de Girona.

La ratio homes/dones analitzada per altres estudis és similar al nostre treball, així en ASR(W) l'estudi publicat al 2015 de la regió francesa de Cotê d'Or mostra la ratio homes/dones exclusivament del global de les leucèmies/limfomes limfoblàstic de cèl·lules precursors i és de 1,3 i també és significatiu i en un anàlisi previ a aquesta tesi del RCG la ratio per la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors va ser de 1,1 i no mostra dades del de cèl·lules T donada la baixa casuística (Dandoit et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006). Els estudis amb dades del SEER publicats al 2006 i 2016 mostren dades dels diferents tipus de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors, en el primer la ratio més alta a l'igual com en el nostre cas és en la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors i està entre 1,8 i 2,4 en funció de la raça i per la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors i NOS la ratio és discretament superior a 1 i no per tots els valors és significatiu, i en el segon estudi la ratio de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors també és més alta amb un valor de 2,13 i en el de cèl·lules B de 1,18 (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016). Pel que els resultats del nostre anàlisi es poden considerar similars a la resta d'estudis revisats.

En el nostre treball, tenim una mediana d'edat del global de les leucèmies/limfomes limfoblàstic de cèl·lules precursors de 25 anys. El 50% dels homes estan per sota els 19,7 anys

i el 50% de les dones per sota dels 33 anys. Per tipus, en la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B i T precursors és de 18,2 i 20 anys respectivament. En els de cèl·lules B l'edat mediana en homes és més baixa que en dones (15,8 versus 31,9), en canvi en els de cèl·lules T és similar en homes com en dones (20 versus 17). Per contra, en la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS l'edat mediana és de 80 anys, similar en homes i dones. Quan ho comparem amb d'altres estudis de referència, trobem que a l'estudi publicat al 2015 de la població de Manitoba (Canadà), la mediana d'edat de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B i T precursors és de 47 anys en homes i de 58 en dones però no diferencien si són de cèl·lules B o de cèl·lules T (Ye et al., 2017). L'estudi publicat al 2015 per Dandoit et al. aporta dades exclusivament de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors en global i és de 12 anys, inferior a la nostra (Dandoit et al., 2015). En tots dos estudis es fa l'anàlisi per la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors global sense diferenciar si són B o T.

La taxa específica per grups d'edat del present anàlisi mostra uns punts de major incidència a la infància dels 0-4 anys, a l'adolescència entre els 15-19 anys i a partir dels 75-79 anys. Per tipus, la major incidència en gent jove és deguda a la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B i T precursors i el pic en gent gran és sobretot degut a la leucèmia/limfoma de cèl·lules precursors NOS. Aquesta distribució és comparable amb la resta d'estudis referenciats (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Marcos-Gragera et al., 2006).

Les TR en aquest anàlisi són menors que les ASR. Això és deu perquè en la TR d'aquesta tesi s'ha truncat entre els 35 i els 64 anys i són neoplàsies que es donen en la infància i adolescència i en els NOS l'edat mediana està al voltant dels 80 anys.

Concloem que la incidència en el RCG per la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors és similar a la resta de la bibliografia publicada.

Les possibles causes de que les leucèmies/limfomes limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS els tinguem en gent de més edat, pensem que és degut a que solen ser pacients amb comorbiditat associada, pel que en ocasions s'eviten proves cruentes per arribar a discernir si són de cèl·lules B o de cèl·lules T.

4.1.2. Càlcul de la tendència de la incidència de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors i per tipus histològic

En l'anàlisi realitzat sobre el grup de pacients d'aquesta tesi, la tendència de la incidència del global de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors com dels diferents tipus és constant. Quan comparem les nostres dades amb les publicades per altres autors mostren una tendència de la incidència de totes les leucèmies/limfomes limfoblàstic de cèl·lules precursors constant (Morton et al., 2006; Dandoit et al., 2015). Així mateix l'estudi publicat al 2014 per van Leeuwen et al. objectiva una tendència de la incidència constant en el període comprès entre el 1997 i el 2006.

De la bibliografia revisada, un estudi amb dades del SEER publicat al 2016 objectiva un augment de la tendència tant en homes com en dones. Aquest augment de la tendència és de

causa desconeguda però suggereixen canvis en alguns factors ambientals que podrien afectar a la infància tot i que no els especifiquen (Teras et al., 2016).

Com a conclusió, en el nostre treball, la tendència de la incidència del global de les leucèmies/limfomes limfoblàstic de cèl·lules precursors és constant al llarg de tot el període d'estudi, a l'igual que la major part dels estudis epidemiològics revisats.

4.1.3. Estimació de la supervivència de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors, per tipus histològic i sexe

La nostra SO a 5 anys de totes les leucèmies/limfomes limfoblàstic de cèl·lules precursors és del 45,8% (IC 95%: 39,4%-53,3%) i la SR del 46,4% (IC 95%: 39,8%-53,9%), similar en homes i dones. Dels tres tipus de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors, el que té una pitjor supervivència és la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS, amb una SO i SR del 5,1% (IC 95%: 1,1%-22,7%) i del 5,7% (IC 95%: 1,3%-25,8%) a 1 any respectivament i del 0% a 5 anys, seguit de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors amb una SO i SR del 44,0% (IC 95%: 31,3%-61,8%) i del 44,1% (IC: 95%: 31,4%-62,1%) respectivament i el que té una millor supervivència és la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors amb una SO i SR del 53,2% (IC 95%: 45,4%-62,3%) i 53,7% (IC 95%: 45,9%-62,9%) respectivament. Els IC de la SO i SR en homes i dones es superposen en tots els casos a 5 anys.

En el nostre anàlisi, a la corba de SO comparativa dels 3 tipus de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors, s'objectiva la major SO per la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors B i la pitjor SO per la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS (apartat 4.1.3 dels Resultats, Figura 30).

La Taula 67 mostra les SR publicades prèviament per altres autors en relació a la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors, juntament amb els resultats d'aquesta tesi.

Taula 67. Supervivència relativa en la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors dels diferents estudis.

Referència	Tipus i subtipus	Període d'estudi	Regió	SR a 5 anys (IC 95%)
Jayasekara et al., 2010	Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	1982-2004	Victorian (Austràlia)	64 (60 - 68)
Marcos-Gragera et al., 2011	Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	2000-2002	Europa	H/D 59 (-)/59,7 (-)
De Angelis et al., 2015	Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	2000-2007	Europa	39,4 (37,9 - 40,9)¹
Dandoit et al., 2015	Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors	1980-2009	Côte d'Or (França)	58 (51 - 65)²
Teras et al., 2016	-Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors -Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors	2005-2011	US	60 - 70 (-) ³ 53 - 68 (-) ³
Auñón MC, Tesi Doctoral	Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors -Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors -Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors -Leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS	1996-2015	Girona	46,4 (39,8 - 53,9) 53,7 (45,9 - 62,9) 44,1 (31,4 - 62,1) 0

SR: supervivència relativa; IC: interval de confiança; NOS: no especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*; US: Estats Units; -: dada no analitzada; H: Homes; D: Dones; ¹: SR estandarditzada per edat; ²: estima la supervivència neta; ³: en funció de la raça i sexe.

Si comparem els nostres resultats amb els publicats del grup HAEMACARE, mostra una SR a 5 anys del 59,0% en homes i 59,7% en dones i varia del 84,4% en pacients per sota de 14 anys fins el 8,8% en pacients per sobre de 70 anys (Marcos-Gragera et al., 2011). En el nostre treball la SR a 5 anys en homes és del 46,0% i en dones del 47,3%.

A l'estudi EURO CARE-5 aporta dades de 29 països europeus de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors i la SR a 5 anys estandarditzada per edat és del 39,4% i varia en funció de les diferents regions. És més baixa en l'Europa de l'Est (30,8%) i més alta en el Nord i Europa central, de 44,1% i 41,7% respectivament. La SR és estandarditzada per edat i no l'hem pogut comparar amb els nostres resultats (De Angelis et al., 2015).

L'estudi publicat al 2016 amb dades del SEER objectiva una SR a 5 anys en la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors entre el 60 i el 70% i una SR en la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules T precursors entre el 53 i el 68% en funció del sexe i la raça. Resultat probablement superior al nostre treball donat que no aporta els IC (Teras et al., 2016).

Un altre estudi publicat al 2010 aporta dades de leucèmies limfoblàstiques agudes sense diferenciar els tipus, amb una SR del 64% (IC 95%: 60% - 68%) i en el nostre cas és del 46,4% (IC 95%: 39,8% - 53,9%).

També aquest resultat és superior al nostre. Però no diferencia cèl·lules B de cèl·lules T ni els NOS, no sabem quants casos hi ha de B i quants de T i NOS i aquests dos darrers, sobretot els NOS, tenen una pitjor supervivència. Mostra també que la SR disminueix a mida que augmenta l'edat de diagnòstic, amb disminució de la supervivència en pacients amb edat superior o igual a 15 anys i la pitjor supervivència en pacients amb edat igual o superior a 30 anys (Jayasekara et al., 2010).

L'article publicat al 2015 per Dandoit et al. analitza la SO i SN de pacients registrats entre el 1980 i el 2009. La SN la obté mitjançant l'estimador de Pohar-Perme (Perme et al., 2012). La SO i SN a 5 anys del global de leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors és de 57% (IC 95%: 51% - 65%) i una SN de 58% (IC 95%: 51% - 65%), i en el nostre cas la SO és del 45,8% i la SR del 46,4% (IC 95%: 39,8-53,9), tot i que en el nostre cas hem analitzat la SN mitjançant la SR, i mostra un augment de la SN entre el període 1990-1999 i el període 2000-2009.

En el nostre anàlisi, tant la SO com la SR és inferior a alguns dels estudis esmentats (Marcos-Gragera et al., 2011; Teras et al., 2016; Jayasekara et al., 2010). Pensem que les diferències en la supervivència podrien ser atribuïbles per una part a la variabilitat entre regions, tal i com han demostrat altres estudis (Marcos-Gragera et al., 2011; De Angelis et al., 2015). Un altre motiu podria ser que els estudis no diferencien si hi ha leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS, amb una pitjor supervivència d'aquests darrers. Així mateix, una altre possible causa podria ser que la mediana d'edat d'aquestes NL en algun dels estudis és inferior a la nostra, com es el cas de l'estudi publicat al 2015 per Dandoit et al. que és de 12 anys i en el nostre treball la mediana d'edat és de 25 anys i segons algunes publicacions el pronòstic és pitjor en pacients de més edat (Marcos-Gragera et al., 2011; Jayasekara et al., 2010).

Concloem, que en el nostre anàlisi la supervivència és inferior a algunes de les publicacions revisades sense que puguem saber la causa de manera certa, i dins els diferents tipus la pitjor supervivència és per la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors, NOS.

4.2. LNH de cèl·lules B madures

4.2.1. Anàlisi de la incidència de tots els LNH de cèl·lules B madures i segons tipus histològic, sexe i edat

L'anàlisi de les dades del RCG que inclou aquest treball, ens dona com a resultat una incidència global en CR dels LNH de cèl·lules B madures de 26,12 casos/100.000 habitants/any (29,17 per homes i 23,04 per dones) i de 14,5 a 29,5 casos/100.000 habitants/any en funció de l'ASR utilitzada.

La Taula 68 mostra les incidències i tendències publicades prèviament per altres autors en relació al global dels LNH de cèl·lules B madures i dels diferents tipus i subtipus en funció de l'ASR utilitzada, juntament amb els resultats d'aquesta tesi.

Taula 68. Incidència i tendència en els limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures dels diferents estudis en funció de la taxa crua i la taxa ajustada per edat utilitzada.

Referència		CR	ASR(E13)	ASR(US)	ASR(W)	ASR(E76)	APC
Morton et al., 2006 (1992-2001)	LNH de cèl·lules B madures			26,13			0,51
	-LLC/LLCP			5,17			-2,67
	-LPL-B ¹			0,07			n.s.
	-Limfoma del Mantell			0,51			8,08
	-LLP/MW			0,27/0,35			4,42/n.s.
	-LBDCG			7,14			-0,46
	-Limfoma/leucèmia de Burkitt			0,30			8,36
	-LZM			0,97			21,31
	-LF			3,18			n.s.
	-LCP			0,33			n.s.
	-Neoplàsies cèl·lules plasmàtiques			5,66			n.s.
	•Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques			5,29/0,03			-
Marcos- Gragera et al., 2006 (1994-2001)	-LLC/LLCP	4,0			2,0		-
	-LPL-B	0,02			0,01		-
	-Limfoma del Mantell	0,7			0,4		-
	-LLP/MW	0,8			0,4		-
	-LBDCG	4,1			2,6		-
	-Limfoma/leucèmia de Burkitt	0,7			0,6		-
	-LZM	2,4			1,3		-
	-LF	2,9			1,8		-
	-LCP	0,2			0,1		-
	-Neoplàsies cèl·lules plasmàtiques	5,65			2,82		-
•Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques	5,4			2,7		-	
Luminari et al., 2007 (1997-2003)	LNH cèl·lules B madures			19,4	13,4		-
	-LLC/LLCP			5	3,3		-
	-Limfoma del Mantell			0,6	0,4		-
	-LLP/MW			1,7	1,1		-
	-LBDCG ²			6,8	4,8		-
	-LZM			2,2	1,5		-
	-LF			2,6	2		-
-LCP			0,3	0,2		-	
Jayasekara et al., 2010 (1982-2004)	-LLC/LLCP				2,6		-
	-LBDCG				4,6		-
	-LF				3,0		-
	-Neoplàsies cèl·lules plasmàtiques				3,5		-

Taula 68. Continuació.

Referència		CR	ASR(E13)	ASR(US)	ASR(W)	ASR(E76)	APC
Sant et al., 2010 (2000-2002)	LNH de cèl·lules B madures	19,14				-	-
	-LLC/LLCP	4,92				3,79	-
	-LBDCG	3,81				3,13	-
	-LF	2,18				1,92	-
	-Neoplàsies cèl·lules plasmàtiques	6,01				4,62	-
van Leeuwen et al., 2014 (1982-2006)	1982-96/1997-2006 LNH de cèl·lules B madures				13,6/17,7		-/1,3
	-LLC/LLCP				3,9/3,8		-/n.s.
	-Limfoma del Mantell				0,1/0,5		-/4,2
	-LLP/MW				0,3/0,5		-/n.s.
	-LBDCG				3,1/4,5		5,5/1,3
	-Limfoma/leucèmia de Burkitt				0,1/0,3		-/6,8
	-LZM				0,0/0,5		-/13,2
	-LF				2,2/3,1		4/2,5
	-LCP				0,2/0,3		-/n.s.
	-Neoplàsies cèl·lules plasmàtiques				3,6/4,2		1,6/n.s.
	• Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques				3,5/4,0		1,5/n.s.
Dandoit et al., 2015 (1980-2009)	1980-2009/2000-09 LNH de cèl·lules B madures				14,3		2,7/2,6
	-LLC/LLCP				4,0		1,1/3,4
	-Limfoma del Mantell				0,3		5,7/n.s.
	-LLP/MW				1,1		n.s./n.s.
	-LBDCG				2,6		4,4/n.s.
	-Limfoma/leucèmia de Burkitt				0,3		n.s./n.s.
	-LZM				0,7		10,5/7,9
	-LF				1,8		2,8/n.s.
	-LCP				0,3		n.s./n.s.
	-Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques				3,1		1,8/n.s.
Smith et al., 2015 (2004-2012)	LNH de cèl·lules B madures	19,21				15,92³	-
	-Limfoma del Mantell	0,86				0,65 ³	-
	-LBDCG	8,31				6,60 ³	-
	-Limfoma/leucèmia de Burkitt	0,36				0,36 ³	-
	-LZM	3,44				2,62 ³	-
	-LF	3,23				2,81 ³	-
	-LCHNH	0,22				0,08 ³	-

Taula 68. Continuació.

Referència		CR	ASR(E13)	ASR(US)	ASR(W)	ASR(E76)	APC
Teras et al., 2016 (2001-2012)	LNH de cèl·lules B madures -LLC/LLCP -LPL-B -Limfoma del Mantell -LLP/MW -LBDCG -Limfoma/leucèmia de Burkitt -LZM -LF -LCP -Neoplàsies cèl·lules plasmàtiques •Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques -Malaltia de cadenes pesades -LCHNH			25,8 5,1 <0,1 0,8 0,6 6,9 0,4 1,8 3,4 0,3 6,3 5,9 <0,1 <0,1			#
Ye et al., 2017 (1984-2013)	-LLC/LLCP -LBDCG -LF -Neoplàsies cèl·lules plasmàtiques						H/D n.s. ¹ /1,3 [*] 4 [*] /4,1 [*] 1,2 [*] /n.s. [*] 0,6 [*] /n.s. [*]
Auñón MC, Tesi doctoral (1996-2015)	LNH de cèl·lules B madures -LLC/LLCP -LPL-B -Limfoma del Mantell -LLP/MW -LBDCG -Limfoma/leucèmia de Burkitt -LZM -LF -LCP -Neoplàsies cèl·lules plasmàtiques •Mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques -Malaltia de cadenes pesades -LCHNH	26,12 5,75 0 0,8 0,98 5,61 0,46 2,59 3,37 0,24 6,27 5,9 0 0,03	29,5 6,62 - 0,92 1,13 6,18 0,47 2,92 3,74 0,26 7,22 6,79 - 0,03	21,37 4,55 - 0,66 0,78 4,68 0,48 2,13 2,87 0,21 4,97 4,67 - 0,03	14,5 2,84 - 0,46 0,47 3,32 0,5 1,47 2,16 0,14 3,09 2,9 - 0,03	20,42 4,25 - 0,65 0,71 4,49 0,48 2,06 2,93 0,2 4,61 4,32 - 0,03	0,2(n.s.)^{**} -0,6(n.s.) ^{**} - 1,8(n.s.) ^{**} 1,2(n.s.) ^{**} 0,5(n.s.) ^{**} -3,0(n.s.) ^{**} 0,3(n.s.) ^{**} 1,2(n.s.) ^{**} 12,2(n.s.) ^{**} 0,1(n.s.) ^{**} - - 19(n.s.) ^{**}

CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; ASR: taxa ajustada per edat, de l'anglès *age standardized rate*; E13: europea 2013, US: Estats Units; W: mundial; E76: europea 1976; APC: percentatge de canvi anual, de l'anglès *annual percent change*, si és estadísticament significatiu hi ha el número que l'hi correspon segons la bibliografia i en funció del signe representa si aquesta augmenta o disminueix; LLC/LLCP: leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites; LLP/MW: limfoma limfoplasmàtic/macroglobulinèmia de Waldenström; LBDCG: limfoma difús de cèl·lula B gran; LZM: limfoma de la zona marginal; LF: limfoma fol·licular; LCP: leucèmia de cèl·lules peludes; LCHNH: limfoma amb component de Hodgkin i no Hodgkin; NOS: no especificat, de l'anglès *Not Otherwise Specified*; ¹: el resultat és del conjunt de la leucèmia prolimfocítica B i T; ²: el resultat és del conjunt del LBDCG amb el limfoma/leucèmia de Burkitt; ^{**}: percentatge de canvi anual en ASR(E13); n.s.: no significatiu; -: dada no analitzada; *: percentatge de canvi anual a la població de referència de Canadà 2006; #: tendències heterogènies en funció del sexe i diferents períodes d'estudi; H: homes; D: dones; ³: IC 95% consecutius: (15,77-16,08), (0,62-0,69), (6,60-6,70), (0,32-0,39), (2,56-2,68), (2,74-2,88), (0,05-0,10).

Si comparem els resultats obtinguts en aquesta tesi amb estudis previs publicats, s'observen diferències en la incidència que passem a discutir a continuació. Únicament algunes publicacions aporten dades del global i/o de la majoria dels tipus de LNH de cèl·lules B madures. I fins on sabem, només aquest estudi aporta dades de la incidència tant del global dels LNH de cèl·lules B madures com dels diferents tipus i subtipus en ASR(E13) (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006).

La incidència del nostre estudi en ASR(W) del global dels LNH de cèl·lules B madures és similar en 3 dels 3 estudis que hem trobat publicats anteriorment (van Leeuwen et al., 2014; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015). A destacar però, que a l'estudi al 2007 per Luminari et al. la incidència és de 13,4 i en el nostre cas de 14,5 però cal dir que no inclouen les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques i en el nostre treball suposa una incidència en ASR(W) de 3,09 (Taula 68). I l'estudi publicat al 2014 per van Leeuwen et al. mostra resultats d'incidència en dos períodes de temps, entre el 1982 i 1996 i el 1997 i 2006 amb una incidència del global dels LNH de cèl·lules B madures de 13,6 i 17,7 respectivament, dades similars a aquesta tesi en el primer període i probablement superiors en el segon període sense una raó clara.

En ASR(E76) a l'estudi publicat al 2015 per Smith et al. mostra una incidència de 15,92 casos/100.000 habitants/any (IC 95%: 15,77-16,08) (18,82 per homes i 13,56 per dones) i en el nostre treball és de 20,42 (IC 95%: 19,71-21,15) (24,52 per homes i 16,78 per dones), en aquest estudi però, no s'inclouen la LLC/LLCP ni les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, que en el nostre anàlisi són dos dels tres tipus més incidents dins el subgrup de LNH de cèl·lules B madures, fet que explicaria una incidència superior del global de LNH de cèl·lules B madures en el nostre cas.

En ASR(US) en el nostre anàlisi la incidència és de 21,37 casos/100.000 habitants/any, aquesta comparada amb els dos estudis amb dades del SEER possiblement és inferior, així mateix la publicació per Morton et al. al 2006 mostra una incidència de 26,13 i la publicació del 2016 per Teras et al. la incidència és de 25,8 casos/100.000 habitants/any, en canvi l'estudi publicat al 2007 per Luminari et al. aporta una incidència de 19,4, però com hem dit prèviament en aquest darrer no s'inclouen les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques.

Els tres tipus de LNH de cèl·lules B madures més incidents en el nostre treball, per ordre decreixent són: les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, la LLC/LLCP i el LBDCG, aquests resultats coincideixen en 6 dels articles revisats en relació als tres tipus més incidents de LNH de cèl·lules B madures (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006; Sant et al., 2010). Tot i que en alguns d'aquests estudis l'ordre entre els tres tipus és diferent, com és per exemple, en les dues publicacions amb dades del SEER de Morton et al. publicat al 2006 i de Teras et al. publicat al 2016; en que el primer lloc l'ocupa el LBDCG, seguit de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques i en tercer lloc la LLC/LLCP.

Algunes publicacions no inclouen algun dels tres tipus més incidents de LNH de cèl·lules B madures, com l'estudi publicat al 2007 per Luminari et al. i el publicat al 2015 per Smith et al. que no aporten dades sobre les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques o la LLC/LLCP. Pel que les

diferències en la incidència del total dels LNH de cèl·lules B madures serien atribuïbles, en part, a que hi ha estudis que no han inclòs algun tipus de LNH de cèl·lules B madures.

En relació a la ratio homes/dones de tots els LNH de cèl·lules B madures, en el nostre treball, és de 1,48 en ASR(E13) i ASR(US) i de 1,46 en ASR(W) i ASR(E76). Altres estudis a l'igual que en aquest, és superior a 1. En ASR(W) a l'estudi publicat al 2015 per Dandoit et al. és de 1,6 i en ASR(E76) el publicat al 2015 per Smith et al. és de 1,39. Els dos estudis publicats al 2006 i al 2016 amb dades del SEER, la ratio homes/dones en ASR(US) esta entre 1,5 i 1,6 (en funció de la raça) i de 1,52 respectivament (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016), similar a la del nostre anàlisi.

En el nostre treball, la mediana d'edat del total dels LNH de cèl·lules B madures és de 69,7 anys (68,5 per homes i 70,9 per dones), similars amb la d'altres sèries publicades (Ye et al., 2017; Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015). La mediana d'edat és discretament superior en les dones que en els homes, coincidint amb l'estudi publicat al 2017 per Ye et al. al Canadà sobre la població de Manitoba, on la mediana d'edat dels homes va ser 68 anys i la de les dones de 71 anys i l'estudi publicat al 2015 per Smith et al. va ser pels homes de 66,1 anys i per les dones de 68,9 anys.

La taxa específica per grups d'edat en els LNH de cèl·lules B madures del present anàlisi (apartat 4.2.1 dels Resultats, Figura 32), mostra un augment de la incidència a mida que augmenta l'edat, a partir de la segona dècada de la vida, essent més pronunciat a partir dels 40 anys fins assolir un pic màxim entre els 80-84 anys. En els altres estudis que hem tingut accés, únicament el publicat al 2007 per Luminari et al. analitza la taxa específica per grups d'edat del global dels LNH de cèl·lules B madures amb una taxa específica similar a la nostra.

En resum, considerant els LNH de cèl·lules B madures en la seva totalitat, els tipus més incidents tant en aquesta tesi com en la quasi totalitat dels estudis revisats, són les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, la LLC/LLCP i el LBDCG, amb un augment d'incidència a mida que avança l'edat, una mediana d'edat de 69,7 anys, i una ratio per sexe (1,4), similar a la resta de la Literatura revisada.

A continuació, passem a discutir els diferents tipus de LNH de cèl·lules B madures.

Neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques

Les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, és amb diferència la NL de major incidència en el nostre anàlisi. Per sexes, la segona en homes i la primera en dones. La incidència és de 6,27 casos/100.000 habitants/any en CR (6,73 en homes i 5,82 en dones) i de 3,09 a 7,22 casos/100.000 habitants/any en funció de l'ASR utilitzada.

Si comparem els nostres resultats amb la resta dels estudis revisats, s'observa que la incidència és similar en 5 dels 7 estudis revisats (Morton et al., 2006; Jayasekara et al., 2010; Dandoit et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006; Sant et al., 2010). En ASR(W) l'estudi publicat al 2014 per van Leeuwen et al. mostra una incidència entre el 1982 i el 1996 de 3,6 i entre el 1997 i el 2006 de 4,2, resultat probablement superior al nostre, que és de 3,09. En ASR(US) l'estudi publicat al 2016 per Teras et al. amb dades del SEER, mostra una incidència pel global de les

neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques de 6,3, superior al nostre anàlisi que és de 4,97. Algunes d'aquestes publicacions però, mostren diferències en funció de les diferents regions d'Europa i la raça (Sant et al., 2010; Morton et al., 2006; Teras et al., 2016).

En el nostre anàlisi, el subtipus de neoplàsia de cèl·lula plasmàtica més incident és el mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques, amb una incidència del 6,79 en ASR(E13). La resta dels articles revisats amb dades dels diferents subtipus de neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, mostren a l'igual que en aquesta tesi, un major predomini del mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Marcos-Gragera et al., 2006). La leucèmia de cèl·lules plasmàtiques és molt poc incident però l'hem inclòs dins el mieloma a l'igual que altres publicacions, donat que no deixa de ser un mieloma que s'ha leucemitzat (Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Dandoit et al., 2015).

Un estudi publicat al 2018, aporta dades del mieloma múltiple a Suïssa entre el 1994 i el 2013 (resultats no inclosos a la Taula 68). Les dades provenen de les bases de dades del "National Institute for Cancer Epidemiology and Registration" en el que s'analitzen la incidència en ASR(E76) en funció del període d'estudi i va mostrar una incidència de 4,7 casos/100.000 habitants/any entre el 1994 i el 1998, de 4,8 entre el 1999 i el 2003, de 4,7 entre el 2004-2008 i 5,0 entre 2009 i el 2013 (Andres et al., 2018). Dades similars al nostre treball pel mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques, que en ASR(E76) és de 4,32.

La ratio homes/dones del global de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques en el nostre anàlisi és de 1,41 en ASR(E13) i ASR(US), de 1,39 en ASR(W) i ASR(E76). Pel mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques oscil·la entre 1,37 i 1,38 en funció de l'ASR utilitzada.

A la resta dels estudis publicats la ratio del global de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques i del mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques va ser superior a 1 amb resultats similars als d'aquesta tesi (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Dandoit et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006).

En el nostre treball l'edat mediana és de 72,7 anys (71,9 en homes i 73,7 en dones), similar a la resta de la bibliografia publicada, i pel que fa referència a la taxa específica per grups d'edat, s'objectiva un augment de la incidència a mida que avança l'edat a partir de la quarta dècada de la vida, per anar augmentant progressivament i fins un pic màxim als 84 anys per després tornar a disminuir, distribució també similar a la resta dels estudis epidemiològics prèviament publicats (Dandoit et al., 2015; Jayasekara et al., 2010; Andres et al., 2018; Ye et al., 2017; Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Marcos-Gragera et al., 2006; Sant et al., 2010).

Podem dir, que la incidència de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques en aquesta tesi, és similar a la major part dels estudis revisats, així com el clar predomini del mieloma/leucèmia de cèl·lules plasmàtiques respecte els altres subtipus. Les diferències trobades en algun dels estudis, poden ser atribuïdes a les variacions en funció de les diferències entre regions i la raça, amb una major incidència en el sexe masculí i amb una mediana d'edat pel global de neoplàsies de les cèl·lules plasmàtiques entorn als 70 anys i un augment de la incidència a mida que avança l'edat, tal i com succeeix a la resta de la Literatura revisada.

Leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític cèl·lules petites

La LLC/LLCP en el nostre anàlisi és la segona NL en incidència, per sexes ocupa el primer lloc en homes i el tercer en dones. La incidència és de 5,75 casos/100.000 habitants/any en CR (6,74 en homes i 4,74 en dones) i de 2,84 a 6,62 casos/100.000 habitants/any en funció de l'ASR utilitzada.

Si comparem la incidència obtinguda en aquesta tesi amb estudis previs publicats s'observen discretes diferències. L'estudi que aporta una incidència similar a la nostra, és el publicat al 2010 en ASR(W) per Jayasekara et al. amb una incidència de 2,6 i en el nostre cas de 2,84. Pel que fa a la resta d'estudis publicats i per les diferents ASR la incidència oscil·la entre 2 i 5,17 casos/100.000 habitants/any (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006; Sant et al., 2010). Un altre estudi publicat al 2007 amb dades del SEER en ASR(US) de casos diagnosticats entre el 1993 i el 2004 (resultats no inclosos a la Taula 68), mostra una incidència per la LLC/LLCP de 5,13, resultat discretament superior al nostre que és de 4,55 (Dores et al., 2007). L'estudi del grup HAEMACARE amb una incidència en ASR(E76) de 3,79 mostra diferències en funció de les diferents regions d'Europa (Sant et al., 2010). Així mateix, algunes publicacions també mostren diferències en funció de la raça (Morton et al., 2006, Dores et al., 2007).

Prèviament es va publicar un treball per part del RCG de casos registrats entre el 1998 i el 2013 (resultats no inclosos a la Taula 68), que aporta únicament la incidència de la LLC/LLCP. En ASR(E13) va ser de 5,82 o 7,14, en ASR(US) de 4,01 o 4,92, en ASR(W) de 2,49 o 3,08 i en ASR(E76) de 3,72 o 4,60, en funció de si són dades únicament del RCG o si són dades del RCG complementades amb dades de base molecular d'altres registres hospitalaris. Abans del 2008 s'atribuïa el diagnòstic de LLC quan el nombre absolut de limfòcits en sang perifèrica era $> 5,0 \times 10^9/L$, però en el 2008 es va canviar la definició de la LLC, i només els limfòcits de tipus B són considerats per fer el recompte i diagnosticant com a LLC un número superior a $5,0 \times 10^9/L$ de sang. La variació de la incidència en funció del període de diagnòstic, abans de l'any 2008 o posterior al 2008, es va atribuir a aquest canvi en el criteri diagnòstic de la LLC/LLCP (Solans et al., 2017).

En aquesta tesi, la ratio homes/dones està entre 1,69 i 1,77 en funció de l'ASR utilitzada, similar a la resta de la Literatura revisada, que oscil·la entre 1,4 i 2 (Marcos-Gragera et al., 2006; Morton et al., 2006; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Dores et al., 2007; Teras et al., 2016).

En el nostre treball, l'edat mediana és de 72,4 anys (71,9 en homes i 73,4 en dones). En altres estudis la mediana d'edat va ser entre els 69 i 71 anys (Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Jayasekara et al., 2010). L'estudi publicat al 2017 per Ye et al. mostra una edat mediana de 70 anys en homes i 73 anys en dones, similar al nostre anàlisi. La nostra taxa específica per grups d'edat mostra un increment a mida que avança l'edat amb un pic màxim als 80 anys per després disminuir, distribució similar a d'altres estudis epidemiològics prèviament publicats (Luminari et al., 2007; van Leeuwen et al., 2014; Teras et al., 2016; Morton et al., 2006; Sant et al., 2010; Marcos-Gragera et al., 2006; Dores et al., 2007).

En resum, la incidència de la LLC/LLCP del nostre anàlisi difereix discretament de la majoria dels estudis revisats. Aquestes diferències pensem que poden ser degudes a les variacions en funció de les diferents regions i la raça, tal i com es mostra en alguna publicació, així com en funció del període de diagnòstic dels casos registrats en els diferents estudis, abans o després del 2008, degut al canvi del criteri diagnòstic de la LLC/LLCP com hem comentat prèviament. El predomini en el sexe masculí així com la mediana d'edat i la taxa específica per grups d'edat és similar a la resta de la Literatura revisada.

Limfoma difús de cèl·lula B gran

El LBDCG en el nostre anàlisi ocupa el tercer lloc en incidència, per sexes el tercer en homes i el segon en dones. La incidència és de 5,61 casos/100.000 habitants/any en CR (6,18 en homes i 5,03 en dones) i de 3,32 a 6,18 casos/100.000 habitants/any en funció de l'ASR utilitzada.

Si comparem els resultats obtinguts en aquesta tesi amb estudis previs publicats, s'observen algunes diferències. En ASR(W) en 2 dels 4 estudis revisats la incidència dels LBDCG és de 2,6, inferior a la d'aquesta tesi que és de 3,32 (Dandoit et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006), i en ASR(E76) la publicació per Sant et al. 2010 del grup HAEMACARE aporta una incidència de 3,13 amb diferències en funció de les diferents regions d'Europa, també inferior a la del nostre treball que és de 4,49. En canvi, hi altres publicacions amb una incidència superior a la d'aquesta tesi, com és l'estudi publicat al 2014 per van Leeuwen et al. on la incidència en ASR(W) és de 3,1 en el primer període, entre els anys 1982 i 1996 i de 4,5 en el segon període, del 1997 al 2006, resultat similar al nostre en el primer període i superior en el segon període, i en ASR(E76) a l'estudi publicat al 2015 per Smith et al. la incidència és de 6,60 (IC 95%: 6,60-6,70), superior també a la del nostre treball, així mateix, en ASR(US) les dades publicades per altres autors són superiors a les nostres, els dos estudis amb dades del SEER, un publicat al 2006 per Morton et al. és de 7,14 i l'estudi publicat al 2016 per Teras et al. és de 6,9, en el nostre cas és de 4,68.

A l'estudi publicat al 2007 per Luminari et al. la incidència en ASR(US) és de 6,8 i en ASR(W) de 4,8, possiblement superior a la nostra, cal dir que en aquest estudi, juntament amb el LBDCG s'inclou també el limfoma de Burkitt i tot i la seva baixa incidència, aquest fet pot haver contribuït a la seva major incidència respecte als nostres resultats.

Les variacions en la incidència podrien ser degudes a les diferències mostrades en funció de les diferents regions, tal i com mostra alguna publicació (Sant et al., 2010), tot i que també tal i com descriuen altres autors pensem, que podria contribuir la prevalença dels diferents factors de risc associats als LBDCG, com és la SIDA secundària a la infecció per HIV amb un risc més elevat de patir un LNH de cèl·lules B, sobretot el limfoma/leucèmia de Burkitt, però també el LBDCG, la obesitat que s'ha relacionat amb LBDCG, així com el virus de la hepatitis C (Morton et al., 2014; Shiels et al., 2013; Castillo et al., 2014).

La ratio homes/dones en el nostre anàlisi és entre 1,4 i 1,42 en funció de l'ASR utilitzada, resultats similars a la resta de la bibliografia publicada prèviament. Així mateix, l'edat mediana és de 66,3 anys (63,8 en homes i 69,4 en dones), amb una gran coincidència a la resta dels

articles publicats. L'edat mediana discretament superior a les dones també s'objectiva en altres estudis, així en l'estudi publicat al 2015 per Smith et al. és de 68,4 en homes i 71,4 en dones i a l'estudi publicat al 2017 per Ye et al. és de 67 anys en homes i 71 anys en dones. Pel que fa a la taxa específica per grups d'edat, en el nostre treball, s'observa un augment de la incidència a mida que avança l'edat, iniciant-se a partir de la segona dècada de la vida i augmenta de forma gradual fins un pic màxim als 80 anys per després tornar a disminuir, i aquesta distribució es similar a la taxa específica per grups d'edat d'altres estudis epidemiològics (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Dandoit et al., 2015; van Leeuwen et al. 2014; Luminari et al., 2007; Smith et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006; Sant et al., 2010; Jayasekara et al., 2010).

Limfoma fol·licular

El LF és la quarta NL en incidència en el nostre territori amb 3,37 casos/100.000 habitants/any en CR (3,42 en homes i 3,33 en dones) i de 2,16 a 3,74 casos/100.000 habitants/any en funció de l'ASR utilitzada.

La incidència del nostre estudi és similar en 6 dels 9 treballs que hem trobat prèviament publicats (Taula 68) (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006). En canvi en les altres 3 publicacions revisades s'objectiven diferències, així en ASR(W) l'estudi publicat al 2010 per Jayasekara et al. aporta una incidència de 3 casos/100.000 habitants/any, resultat discretament superior al nostre anàlisi que és de 2,16. L'estudi publicat al 2014 per van Leeuwen et al. aporta una incidència de 2,2 en el període comprés del 1982 al 1996 i de 3,1 en el període comprés del 1997 al 2006, en el primer resultat similar al nostre a diferència del segon període amb resultat discretament superior. En canvi en ASR(E76) l'estudi del grup HAEMACARE aporta una incidència de 1,92, resultat inferior al del nostre treball que és de 2,93, i mostra diferències en funció de la regió Europea sent inferior al Est i Sud d'Europa respecte al Centre, Regne Unit i Nord d'Europa (Sant et al., 2010).

La ratio homes/dones en el nostre anàlisi està entre 1,07 i 1,12 en funció de l'ASR utilitzada, sense significació estadística. A la resta de la bibliografia publicada, els resultats són similars als del nostre estudi amb una ratio que oscil·la entre el 0,92 i 1,6, pel que a diferència de la majoria de LNH de cèl·lules B madures, en el LF no hi ha un clar predomini en el sexe masculí sense una raó clara. Així mateix, en el nostre treball, l'edat mediana és de 62,1 anys (60,3 en homes i 63,8 en dones) i és també similar a la resta de la bibliografia publicada, tal i com succeeix amb la taxa específica per grups d'edat amb un augment de la incidència a mida que avança l'edat (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006; ; van Leeuwen et al., 2014; Jayasekara et al., 2010; Ye et al., 2017; Sant et al., 2010).

Limfoma de la zona marginal

El LZM és la cinquena NL més incident en el nostre anàlisi, tant pel global de LZM com per sexes. La incidència és de 2,59 casos/100.000 habitants/any en CR (2,55 en homes i 2,64 en dones) i de 1,47 a 2,92 casos/100.000 habitants/any en funció de l'ASR utilitzada.

Dels estudis epidemiològics revisats, els nostres resultats són similars a 3 de 7 estudis (Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007; Marcos-Gragera et al., 2006). En la resta de publicacions s'objectiven diferències, així en ASR(W) a l'estudi publicat al 2015 per Dandoit et al. mostra una incidència de 0,7, i l'estudi publicat al 2014 per van Leeuwen et al. mostra una incidència de 0,0 en el període comprès entre el 1982 i el 1996 i de 0,5 entre el 1997 i el 2006, totes dues publicacions amb resultats inferiors als nostres, que en ASR(W) és de 1,47. En ASR(US) l'estudi publicat al 2006 per Morton et al. objectiva una incidència de 0,97, resultat també inferior al nostre, que en ASR(US) és de 2,13. Algunes d'aquestes publicacions també mostren diferències en funció de la raça (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016). En canvi l'estudi publicat al 2015 per Smith et al. mostra una incidència en ASR(E76) de 2,62 (IC 95%: 2,56-2,68) superior a la d'aquesta tesi que és de 2,06 (IC 95%: 1,84-2,31)

En el nostre anàlisi, el subtipus de LZM més incident és el limfoma MALT, que en ASR(E13) és de 2,09, en ASR(US) de 1,54, en ASR(W) de 1,07 i en ASR(E76) de 1,5. La resta d'articles que mostren dades dels diferents subtipus de LZM, objectiven a l'igual que en aquesta tesi un predomini del limfoma MALT sobre la resta (Teras et al., 2016; Smith et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006; van Leeuwen et al., 2014).

La ratio homes/dones del LZM en el nostre treball està entre 1,08 i 1,1 en funció de l'ASR utilitzada, resultats similars a la resta de la bibliografia publicada prèviament (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007). Pel que no hi ha un predomini del sexe masculí, a excepció de dues publicacions que mostren una major incidència en els homes, els estudis publicats al 2015 per Dandoit et al. i per Smith et al. amb una ratio home/dona de 1,7 i 1,56 respectivament.

Objectivem, que tot i que la nostra incidència és similar a alguns dels estudis revisats, també hi ha diferències en comparació amb altres publicacions que poden ser degudes al fet que el codi específic del LZM fos incorporat a la ICD-O-2 i explicaria la més elevada incidència en els diferents estudis a mida que s'apropen al període més actual. Una altre possible raó, són les diferències en funció de la raça com mostren algunes publicacions (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016).

Per una altre part, el fet de que no hi hagi un clar predomini en el sexe masculí, podria estar relacionat amb alguns dels factors de risc associats al limfoma MALT, que ahora és el subtipus amb una incidència clarament superior respecte a la resta de subtipus de LZM. El limfoma MALT, es relaciona amb una resposta immune contínua i s'associa molt sovint a malalties autoimmunes que són més comuns en el sexe femení (Ahmed et al., 1999; Jacobson et al., 1997). Tot i així, paradoxalment, no hi ha un predomini en la incidència en les dones i inclús en alguna publicació la ratio homes/dones és superior a 1 (Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015). Pel que tot i que també s'associa a infeccions microbianes, no es poden descartar altres factors implicats.

En aquesta tesi, l'edat mediana és de 68,7 anys (67,7 en homes i 69,3 en dones), similar a la resta de la bibliografia publicada i la taxa específica per grups d'edat mostra un augment de la incidència a mida que avança l'edat, iniciant-se a la tercera dècada de la vida i fins un pic

màxim al voltant dels 75-79 anys per després tornar a disminuir, distribució també similar a d'altres estudis epidemiològics publicats (Ye et al., 2017; Dandoit et al., 2015; Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Luminari et al., 2007; Smith et al., 2015; Sant et al., 2010).

Com a resum, la incidència del LZM és similar a alguns dels estudis revisats però també hi ha diferències, degudes probablement a la implementació del codi del LZM a partir de la ICD-O-2 o a diferències en funció de la raça, aspecte que nosaltres no podem analitzar, amb un clar predomini del limfoma MALT respecte a la resta de subtipus de LZM i sense un predomini clar en el sexe masculí, tant en el nostre treball com a la major part dels estudis revisats. La mediana d'edat i taxa específica per grups d'edat és similar a la resta de la Literatura revisada.

Limfoma del Mantell

En el limfoma del Mantell la incidència és baixa, < 1 cas/100.000 habitants/any, tant en aquesta tesi com a la resta d'estudis epidemiològics publicats (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007; van Leeuwen et al., 2014; Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015; Marcos-Gragera et al. 2006). Al 2008 es publiquen dades de casos del SEER entre el 1992 i el 2004 d'incidència i tendència exclusivament del limfoma del Mantell en ASR(US) (dades no incloses a la Taula 68) i obté una incidència de 0,55 casos/100.000 habitants/any, similar a la nostra que és de 0,66 i mostra diferències en funció de la raça i regions geogràfiques d'USA (Zhou et al., 2008).

En el nostre anàlisi, predomina en el sexe masculí, amb una ratio homes/dones entre 4,37 i 5,64 en funció de l'ASR utilitzada i coincideix amb la resta de la bibliografia publicada. L'edat mediana d'aquesta tesi és de 68,1 anys (65,9 en homes i 75 en dones), resultat similar a la resta dels estudis epidemiològics revisats així com la superior edat en les dones respecte als homes, i pel que fa a la taxa específica per grups d'edat, en aquesta tesi s'objectiva un augment de la incidència a mida que avança l'edat iniciant-se a partir dels 45 anys i fins un màxim als 79 anys, per després tornar a disminuir, distribució similar a altres estudis epidemiològics publicats (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007; Marcos-Gragera et al., 2006; Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015; Zhou et al., 2008; Ye et al., 2017; van Leeuwen et al., 2014; Sant et al., 2010).

Limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström

La incidència del LLP/MW en el nostre treball està entre 0,47 i 1,13 en funció de l'ASR utilitzada, resultat similar a la resta de la bibliografia publicada (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Marcos-Gragera et al., 2006). En dues publicacions la incidència és superior a la del nostre anàlisi, així mateix a l'estudi publicat al 2007 per Luminari et al. en ASR(US) és de 1,7 i en ASR(W) de 1,1 i a l'estudi publicat al 2015 per Dandoit et al. en ASR(W) és de 1,1, i en el nostre cas en ASR(US) és de 0,78 i en ASR(W) de 0,47, sense una raó clara.

Un altre estudi publicat a l'any 2008 aporta dades en ASR(E76) d'incidència i supervivència exclusivament de la MW del Sud-est d'Anglaterra (dades no incloses a la Taula 68), entre el 1999 i el 2001 amb 152 nous casos de MW, amb una incidència de 0,55 casos/100.000 habitants/any (0,73 en homes i 0,42 en dones) en ASR(E76), en aquesta tesi, és de 0,71 (0,98 en homes i 0,5 en dones), amb resultat discretament inferior al del nostre anàlisi, però és exclusiu de la MW i no inclou el LLP (Phekoo et al., 2008).

En el nostre anàlisi, hi ha predomini en el sexe masculí amb una ratio homes/dones entre 1,8 i 2,16 en funció de l'ASR utilitzada, amb resultats similars a la resta de la bibliografia revisada, amb una edat mediana de 73,5 anys, similar en homes i dones i una taxa específica per grups d'edat que augmenta a mida que avança l'edat iniciant-se a partir dels 50 anys, per fer-se aquest augment més evident a partir del 65 anys i amb un pic màxim als 79 anys, dades similars totes elles a la resta de la bibliografia publicada (Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006; Ye et al., 2017; van Leeuwen et al., 2014).

Limfoma/leucèmia de Burkitt

La incidència del limfoma/leucèmia de Burkitt és baixa, < 1 cas/100.000 habitants/any tant en aquest treball com a la resta de la bibliografia publicada (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Dandoit et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006; Smith et al., 2015).

Presenta predomini en el sexe masculí. En el nostre treball la ratio homes/dones és de 1,91 en ASR(E13), de 1,8 en ASR(US), de 1,63 en ASR(W) i de 1,77 en ASR(E76), coincidint amb la resta d'estudis revisats amb ratio entre 2 i 2,95, tot i que en el nostre cas no surt significativa, segurament per l'escassa casuística (Marcos-Gragera et al., 2006; Teras et al., 2016; Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015). L'article publicat al 2006 per Morton et al. aporta una ratio entre 2,2 i 3,8 en funció de la raça.

En aquesta tesi, l'edat mediana és de 37,9 anys (39,5 en homes i 32,5 en dones), pel que es dona en pacients més joves respecte a la resta de tipus de LNH de cèl·lules B madures, coincidint amb la resta de les publicacions revisades. Així, a l'estudi publicat al 2015 per Dandoit et al. l'edat mediana és de 43 anys, l'estudi publicat també al 2015 per Smith et al. objectiva una mediana d'edat de 52,2 anys (39,4 en homes i 56,8 en dones) i l'estudi publicat al 2017 per Ye et al. mostra una mediana d'edat en homes de 48 anys i en dones de 64 anys, però el nombre de casos és de 36 homes i 21 dones d'un total de 6.808 casos registrats.

Pel que fa a la taxa específica per grups d'edat, en aquesta tesi pels LNH de cèl·lules B madures, hem fet servir la mateixa escala independentment de la incidència de cada tipus i això fa que els LNH de cèl·lules B madures amb més casuística emmascarin els pics que poden presentar els altres tipus com és en el cas del limfoma/leucèmia de Burkitt (apartat 4.2.1 dels Resultats, Figura 33). S'ha fet la taxa específica per grups d'edat exclusivament del limfoma/leucèmia de Burkitt, amb una escala més reduïda donada la seva baixa casuística (Figura no inclosa en els Resultats) i observem una major incidència a la segona dècada de la

vida i als 85 anys, i altres pics menors s'observen abans dels 5 anys, entre els 35 i 39 anys i entre els 55 i els 69 anys. Aquesta distribució irregular, també s'objectiva a d'altres estudis epidemiològics prèviament publicats sense que es pugui entreveure una etiologia causal. (Morton et al., 2006; Sant et al., 2010).

L'estudi publicat al 2013 per Shiels et al. amb dades del SEER objectiva un augment de la incidència del limfoma/leucèmia de Burkitt en aquells casos afectes per HIV. En el nostre cas no hem diferenciat els pacients afectes d'HIV i els que no i no hem pogut demostrar aquest augment d'incidència associat a la infecció per HIV. Per una altra part, també es relaciona amb el EBV, principalment la variant endèmica, al contrari de la variant occidental (Ruf et al., 1999). Aquest fet podria ser una explicació del per què aquesta NL té una baixa incidència tant en aquesta tesi com a la resta d'estudis epidemiològics publicats en el món occidental (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Marcos-Gragera et al., 2006; van Leeuwen et al., 2014; Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015).

Leucèmia de cèl·lules peludes

La LCP té una molt baixa incidència. Tant en aquesta tesi com a la resta dels estudis revisats, la incidència és <1 cas/100.000 habitants/any (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007; van Leeuwen et al., 2014; Dandoit et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006).

Existeix un clar predomini en el sexe masculí, en el nostre treball la ratio homes/dones és de 6,86 en ASR(E13), de 7,8 en ASR(US), de 8,67 en ASR(W) i de 7,2 en ASR(E76) i coincideix amb altres estudis epidemiològics publicats, amb ratio entre 2,77 i 5,5 (Marcos-Gragera et al., 2006; Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015). Es desconeix la causa d'aquest important predomini en el sexe masculí, però un factor que podria estar relacionat és l'exposició a factors ocupacionals com feines de granja i industrials o d'enginyeria (Monnereau et al., 2014).

En resum, considerant la totalitat dels LNH de cèl·lules B madures, els tipus més incidents són les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, la LLC/LLCP i el LBDCG. Les diferències en la incidència dels diferents estudis poden ser degudes a la variabilitat geogràfica, a la raça, així com als diferents períodes avaluats, amb clar predomini tant en el global de LNH de cèl·lules B madures com pels diferents tipus, dels homes respecte a les dones, a excepció del LF i LZM. La mediana d'edat tant del global com pels diferents tipus de LNH de cèl·lules B madures està per sobre dels 60 anys amb una taxa específica per grups d'edat que mostra un augment de la incidència a mida que augmenta l'edat, a excepció del limfoma/leucèmia de Burkitt amb una mediana d'edat que sol estar per sota dels 60 anys i una taxa específica per grups d'edat amb una distribució irregular.

4.2.2. Càlcul de la tendència de la incidència del global dels LNH de cèl·lules B madures i per tipus histològic

En aquesta tesi, la tendència de la incidència en ASR(E13) del global dels LNH de cèl·lules B madures així com pels diferents tipus és constant en el temps (Taula 36 i apartat 4.2.2 dels Resultats, Figura 34).

Quan comparem les nostres dades amb les publicades per altres autors, s'observen algunes diferències. La Taula 68 fa un resum de les dades.

L'estudi publicat al 2016 per Teras et al. amb dades del SEER mostra un augment de la tendència de la incidència per les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques a partir del 2008 en homes i 2007 en dones fins el 2012. També mostra un augment en el LZM del 2003 al 2012 en homes i del 2003 al 2009 en dones, en el limfoma del Mantell l'augment de la tendència és el llarg de tot el període exclusivament en els homes, en el LF l'augment és del 2001 al 2004 tant en homes com en dones amb una disminució en dones a partir del 2007 i fins el 2012 i en la LLC/LLCP una disminució del 2005 al 2012 tant en homes com en dones. La tendència varia en funció del període d'estudi i en funció del sexe. Donat que aporta la tendència de la incidència separada per sexes i no del global i aquesta varia en funció dels diferents anys en que es duu a terme l'estudi, no s'han inclòs aquests resultats a la Taula 68.

Pel que fa a la LLC, el canvi del criteri diagnòstic va comportar en algun estudi una disminució de la incidència a partir de l'any 2008. Així mateix, a l'estudi publicat al 2016 per Teras et al. s'objectiva una disminució de la tendència de la incidència de la LLC/LLCP tant en homes com en dones en el període comprès entre el 2005 i el 2012 i ho atribueix al canvi de criteri diagnòstic a partir del 2008. L'estudi publicat al 2017 per Ye et al. tot i que la tendència de la incidència de la LLC/LLCP en tot el període de l'estudi (1984-2013) és constant en homes i augmenta en dones, s'objectiva diferències per períodes, mostrant en homes del 1984 al 2010 un augment de la tendència de la incidència i una disminució del 2010 al 2013, i en dones un augment de la tendència del 1984 al 2005 i posteriorment una disminució en el període comprès entre el 2005 al 2013 i en aquest cas també suggereix com a possible causa, el canvi en el criteri diagnòstic. En el treball publicat prèviament per part del RCG s'objectiva una incidència en ASR(E13) de 7,57 entre el 1998 i el 2008 i de 6,35 del 2009 al 2013, tot i que aquesta disminució de la incidència a partir del 2008 no es tradueix en una disminució de la tendència al llarg de tot el període d'estudi (APC=0,28, IC 95%: -2,5; 3,2) (Solans et al., 2017). Un altre estudi mostra diferències en la tendència de la incidència en funció de la raça (Dores et al., 2007).

En el limfoma del Mantell, la introducció de la tinció per immunohistoquímica de la ciclina D1 als anys 90, va suposar un canvi en el nombre de casos diagnosticats (Yatabe et al., 2000). Aquest fet explica, al menys en part, l'augment de la tendència de la incidència del limfoma del Mantell en els diferents estudis (Morton et al., 2006; van Leeuwen et al., 2014; Dandoit et al., 2015).

El LBDCG s'ha associat a la infecció per l'HIV, però no sempre es detecta una relació causal entre l'HIV i augment de la tendència de la incidència del LBDCG, donada la baixa incidència de l'HIV en aquest tipus de limfoma. Una altra possible explicació, segons altres autors en relació a l'augment d'incidència del LBDCG, és que al llarg dels anys hi ha hagut una millora en el diagnòstic, com són els casos amb característiques de LBDCG i limfoma de Burkitt han pogut passar a ser LBDCG (van Leeuwen et al., 2014).

La causa de l'augment de la incidència del limfoma/leucèmia de Burkitt no està clara (Morton et al., 2006; van Leeuwen et al., 2014), si és ben cert que la SIDA es relaciona amb major risc de limfoma de Burkitt, la magnitud d'aquest fet és desconeguda.

En el LYM, l'estudi publicat al 2006 per Morton et al. amb casos registrats entre el 1992 i el 2001, objectiva un augment de la tendència de la incidència al llarg de tot el període d'estudi amb un APC de 21,31, i justifiquen aquest augment a la implementació del codi específic del LYM de la ICD-O-2 en els registres del SEER en el 1995 així com, a una millora en el reconeixement per part dels patòlegs i diagnòstic d'aquesta entitat. Un altre estudi publicat al 2014 per van Leeuwen et al. mostra un incidència en ASR(W) entre el 1982 i el 1996 pel LYM de 0 i entre el 1997 i el 2006 de 0,5 amb una APC de 13,2 en el segon període, i els autors ho justifiquen amb la implementació de la ICD-O-2 en els registres de càncer a Austràlia a partir del 1997. Altres autors atribueixen l'augment de la incidència a una millora en el diagnòstic i reconeixement per part dels registres de càncer al llarg dels anys (Dandoit et al., 2015).

En el LF, l'estudi publicat al 2016 per Teras et al. mostra una disminució de la incidència a partir del 2004 i una possible causa l'atribueix a la disminució del consum de tabac durant el període d'estudi (Jamal et al., 2015). Però altres publicacions mostren un augment de la tendència sense una causa clara (van Leeuwen et al., 2014).

Pel que fa a les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, Teras et al. 2016 mostra un augment de la tendència de la incidència a partir del 2008 en homes i 2007 en dones i suggereix com una possible causa l'augment de la obesitat en dit període, donat que la obesitat va anar augmentant constantment als USA durant el període de l'estudi, i aquesta, és factor de risc d'aquest tipus de NL, sobretot en el mieloma múltiple (Flegal et al., 2012; Teras et al., 2014).

Com a conclusió, les diferències en la tendència dels LNH de cèl·lules B madures i dels diferents tipus varien en funció del període de l'estudi, dels diferents factors de risc associats, així com les diverses classificacions hagudes al llarg dels anys, com és en el cas del LYM amb la incorporació del codi específic a partir de la ICD-O-2, als canvis en els criteris diagnòstics en algun tipus de LNH de cèl·lules B madures com ha estat en la LLC/LLCP a partir de l'any 2008, la modificació en el diagnòstic al llarg dels anys d'alguns d'aquests tipus de LNH de cèl·lules B madures, com és el cas del limfoma del Mantell amb la introducció de la tinció per immunohistoquímica de la ciclina D1, així com probablement a la millora en el registre de les dades en els registres de càncer. Tots aquests factors han contribuït a les diferències observades.

4.2.3. Estimació de la supervivència de tots els LNH de cèl·lules B madures, per tipus histològic i sexe

La nostra SO i SR a 5 anys de tots els LNH de cèl·lules B madures és del 53,7 i 61,8% respectivament. Tant la SO com la SR varien en funció dels diferents tipus de LNH de cèl·lules B madures (apartat de Resultats, Taula 37, Figures 13 i 14). El tipus de LNH de cèl·lules B madures amb millor SO i SR és la LCP amb un 79,8% i un 91,7% i el tipus amb pitjor SO i SR són les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques del 35,1% i 41,0% respectivament. Entre aquests, hi ha tota la resta de LNH de cèl·lules B madures, així mateix, la supervivència més favorable és pel LYM amb una SO i SR del 72,2% i del 82,0%, el LF amb SO i SR del 69,1% i del 74,7% i la LLC/LLCP amb una SO i SR del 65,1% i 79,7% respectivament. El LLP/MW te una SO i SR intermèdia, del 56,1% i 67,1% respectivament, i la supervivència més desfavorable és pel limfoma/leucèmia de Burkitt, el LBDCG i el limfoma del Mantell amb SO del 49,8%, 44,6% i

44,3% i la SR del 50,2%, 48,9% i 51,1% respectivament. Pel que fa al sexe, els IC es superposen a 5 anys.

La Taula 69 mostra les SR publicades prèviament per altres autors en relació als LNH de cèl·lules B madures, juntament amb els resultats d'aquesta tesi.

Taula 69. Supervivència relativa en els limfomes no Hodgkin de cèl·lules B madures dels diferents estudis.

Referència	Tipus i subtipus	Període d'estudi	Regió	SR a 5 anys (IC 95%)
Luminari et al., 2007	-LLC/LLCP -Limfoma del Mantell -LLP/MW -LBDCG ⁴ -LZM -LF -LCP	1997-2003	Mòdena (Itàlia)	83 (-) 38 (-) 74 (-) 44 (-) 76 (-) 80 (-) 100 (-)
Jayasekara et al., 2010	LNH de cèl·lules B madures -LLC/LLCP -LBDCG -LF -Neoplàsies cèl·lules plasmàtiques	1982-2004	Victorian (Austràlia)	56 (55 - 58) 67 (64 - 70) 53 (50-56) 81 (78 - 84) 31 (29 - 34)
Marcos-Gragera et al., 2011	LNH de cèl·lules B madures -LLC/LLCP -LPL-B -Limfoma del Mantell -LBDCG -Limfoma/leucèmia de Burkitt -LZM -LF -LCP -Neoplàsies cèl·lules plasmàtiques	2000-2002	Europa	53,9 (53,2 - 54,5) 69,1 (67,7 - 70,5) - (-) 43,8 (39,7 - 47,8) 49,3 (47,8 - 50,6) 56 (50,7 - 61,2) 81,4 (77,7 - 85,2) 72,8 (71 - 74,6) 93,9 (90,1 - 97,7) 32,6 (31,5 - 33,7)
De Angelis et al., 2015	-LLC/LLCP -LBDCG -LF -Neoplàsies cèl·lules plasmàtiques	2000-2007	Europa	70,4 (69,7 - 71) ¹ 51,4 (50,6 - 52,2) ¹ 71,6 (70,2 - 73,1) ¹ 39,2 (38,6 - 39,8) ¹

Taula 69. Continuació.

Referència	Tipus i subtipus	Període d'estudi	Regió	SR a 5 anys (IC 95%)
Dandoit et al., 2015	LNH de cèl·lules B madures -LLC/LLCP -Limfoma del Mantell -LLP/MW -LBDCG -Limfoma/leucèmia de Burkitt -LZM -LF -LCP -Neoplàsies cèl·lules plasmàtiques	1980-2009	Côte d'Or (França)	65 (63 - 67)² 80 (76 - 84) ² 50 (38 - 66) ² 71 (64 - 79) ² 51 (47 - 56) ² 66 (53 - 81) ² 88 (80 - 97) ² 77 (72 - 82) ² 83 (72 - 95) ² 42 (38 - 46) ²
Smith et al., 2015	LNH de cèl·lules B madures -Limfoma del Mantell -LBDCG -Limfoma/leucèmia de Burkitt -LZM -LF	2004-2012	Regne Unit	68,8 (67,2 - 70,3) 31,4 (23,6 - 39,5) 54,8 (52,4 - 57,1) 52,9 (42,4 - 62,4) 77,2 (72,9 - 80,8) 86,5 (83 - 89,4)
Teras et al., 2016	-LLC/LLCP -Limfoma del Mantell -LLP/MW -LBDCG -Limfoma/leucèmia de Burkitt -LZM -LF -LCP -Neoplàsies cèl·lules plasmàtiques	2005-2011	US	69 - 82 (-) ³ 55 - 62 (-) ³ 58 - 81 (-) ³ 55 - 62 (-) ³ 47 - 63 (-) ³ 83 - 91 (-) ³ 81 - 87 (-) ³ 84 - 94 (-) ³ 44 - 48 (-) ³
Auñón MC, Tesi doctoral	LNH de cèl·lules B madures -LLC/LLCP -Limfoma del Mantell -LLP/MW -LBDCG -Limfoma/leucèmia de Burkitt -LZM -LF -LCP -Neoplàsies cèl·lules plasmàtiques	1996-2015	Girona	61,8 (59,8 - 63,9) 79,7 (75,3 - 84,4) 51,1 (40,4 - 64,7) 67,1 (56,5 - 79,6) 48,9 (44,8 - 53,2) 50,2 (38,9 - 64,9) 82 (76,4 - 88) 74,7 (69,7 - 80,1) 91,7 (79,6 - 100) 41 (37 - 45,4)

SR: supervivència relativa; IC: interval de confiança; US: Estats Units; LLC/LLCP: leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític de cèl·lules petites; LLP/MW: limfoma limfoplasmacític/macroglobulinèmia de Waldenström; LBDCG: limfoma difús de cèl·lula B gran; LZM: limfoma de la zona marginal; LF: limfoma fol·licular; LCP: leucèmia de cèl·lules peludes; -: dada no analitzada; ¹: SR estandarditzada per edat; ²: estima la supervivència neta; ³: en funció de la raça i sexe; ⁴: el resultat és del conjunt del LBDCG amb el limfoma/leucèmia de Burkitt.

L'estudi basat en les dades del grup HAEMACARE aporta una SR a 5 anys per tot el subgrup de LNH de cèl·lules B madures de 53,9% (IC 95%: 53,2 - 54,5), més baixa que en aquesta tesi (61,8% (IC 95%: 59,8-63,9)) i mostra variacions en funció de les diferents regions d'Europa. A l'igual que en el nostre anàlisi, el tipus amb millor SR a 5 anys és la LCP amb una SR del 93,9% (IC 95%: 90,1-97,7), resultat similar al nostre que és del 91,7% (IC 95%: 79,6-100), i els tipus amb pitjor SR a 5 anys són el limfoma/leucèmia de Burkitt, el limfoma del Mantell i el LBDCG, quedant en darrer lloc les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques amb una SR a 5 anys del 32,6% (IC 95%: 31,5-33,7), resultat inferior al nostre que és del 41% (IC 95%: 37-45,4) (Marcos-Gragera et al., 2011).

L'estudi EURO CARE-5 amb dades de 29 països europeus. Mostra la SR a 5 anys estandarditzada per edat de la LLC/LLCP, del LF, del LBDCG i de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques. La SR estandarditzada a 5 anys de la LLC/LLCP és del 70,4%. S'objectiven variacions, des del 58% en la Europa de l'Est fins al 74% en l'Europa del Nord i Central. Entre països també hi ha diferències. Hi ha valors baixos com és Àustria amb un 67%, Croàcia amb un 52% o Bulgària amb un 45,5%.

La SR estandarditzada a 5 anys del LF és del 71,6% (IC 95%: 70,2% -73,1%). La SR és similar en les regions occidentals (71-75%). La SR en l'Europa de l'Est esta per sota de la mitjana (60,3%) i és altament variable per països, des del 41% a Bulgària i Letònia al 65% en la República Txeca. En el LBDCG la SR estandarditzada a 5 anys és del 51,4%, amb poca variació per regions, des del 48% a l'Europa de l'Est al 53% a Irlanda, Regne Unit i Europa Central. En canvi entre països la variació és alta, particularment en la Europa de l'Est. A Àustria, Noruega, Islàndia, Irlanda, Irlanda del nord, Alemanya i Suïssa la SR està per sobre del 55%.

En darrer lloc, per les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, mostra una SR estandarditzada a 5 anys baixa, del 39,2% (IC 95%: 38,6%-39,8%). La SR és més baixa en Europa de l'Est (31,7%), intermèdia en el Regne Unit i Irlanda (35,9%) i entre el 39,1% i el 42% en el resta d'Europa. En les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques les variacions entre països és alta, especialment en l'Europa de l'Est i del Sud. La SR a 5 anys és estandarditzada per edat i no ho hem pogut comparar amb els nostres resultats, però a l'igual que en el nostre treball mostra una millor SR pel LF i la LLC/LLCP i una pitjor SR per les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques (De Angelis et al., 2015).

L'article publicat al 2016 per Teras et al. analitza la SR de diferents tipus de LNH de cèl·lules B madures, mostrant una major SR a 5 anys per la LCP, el LYM, el LF i la LLC/LLCP. Pel LLP/MW amb una SR intermèdia i els tipus amb pitjor SR a 5 anys són pel limfoma/leucèmia de Burkitt, limfoma del Mantell, LBDCG i en darrer lloc per les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, resultats similars als d'aquesta tesi. Així mateix, mostra diferències en funció de la ètnia.

L'article de Jayasekara et al. 2010 amb casos del registre de Càncer de Victòria (Austràlia) entre el 1982 i 2004, aporta la SR a 5 anys del global de LNH de cèl·lules B madures i d'alguns dels tipus. Així mateix, la SR a 5 anys de tot el subgrup de LNH de cèl·lules B madures és del 56% (IC 95%: 55%-58%), inferior a la del nostre anàlisi que és del 61,8% (IC 95%: 59,8%-63,9%), i de la resta dels tipus, de més a menys SR, del LF és del 81% (IC 95%: 78%-84%), en el nostre cas del 74,7% (IC 95%: 69,7%-80,1%), de la LLC/LLCP és del 67% (IC 95%: 64%-70%) inferior respecte al nostre cas que és del 79,7% (IC 95%: 75,3%-84,4%), del LBDCG del 53% (IC 95%: 50%-56%), en el nostre cas del 48,9% (IC 95%: 44,8%-53,2%) i en darrer lloc les neoplàsies de

cèl·lules plasmàtiques del 31% (IC 95%: 29%-34%), i en el nostre cas del 41,0% (IC 95%: 37%-45,4%). Tot i que la SR presenta discretes diferències respecte als nostres resultats coincideix amb aquesta tesi, en que entre els tipus de LNH de cèl·lules B madures analitzats, les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques obtenen la pitjor SR.

L'article de Luminari et al. 2007 aporta dades de SR d'alguns tipus de LNH de cèl·lules B madures, de major a menor, la LCP del 100%, la LLC/LLCP del 83%, el LF del 80%, el LZM del 76%, el LLP/MW del 74%, el LBDCG del 44% i en darrer lloc el limfoma del Mantell amb un 38%. No inclouen les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques. Tot i que els resultats presenten discretes diferències amb els d'aquest treball, coincideix amb el nostre cas, que dels tipus analitzats, els dos que tenen una pitjor SR són el LBDCG i el limfoma del Mantell. També mostra una millora de la SR en funció del període de diagnòstic, entre el 1997 i el 2001 i el 2002 i 2003 en el LBDCG.

L'article de Dandoit et al. 2015 analitza la SO i SN a 5 i a 10 anys de pacients registrats entre el 1980 i el 2009, la mitja de seguiment és de 13 anys. La SN la obté mitjançant l'estimador de Pohar-Perme (Perme et al., 2012). La SO i SN a 5 anys de tot el subgrup de LNH de cèl·lules B madures és del 56% (IC 95%: 55%-58%) i del 65% (IC 95%: 63%-67%) respectivament. En aquest cas la millor SO i SN és pel LZM i la LCP i la pitjor SO i SN a 5 anys és per les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques amb una SO i SN del 37% (IC 95%: 34%-40%) i del 42% (IC: 95%: 38%-46%) respectivament. La resta de tipus, a l'igual que en el nostre cas presenten una SN entre la LZM i LCP i les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques (Taula 69). Tot i que en aquesta tesi s'ha estimat la SN amb la SR, els resultats de la SO i SN dels diferents tipus de LNH de cèl·lules B madures són molt similars als nostres, tot i que en el limfoma/leucèmia de Burkitt mostra una SO i SN del 63% i 66% respectivament i en el nostre cas del 49,8% i 50,2% però els IC es superposen, cal dir que la casuística del limfoma/leucèmia de Burkitt és baixa. També s'observa un augment de la SN en funció del període de diagnòstic, aquest augment de la SN s'observa en la LLC/LLCP, LF, limfoma/leucèmia de Burkitt, neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, LLP/MW i LCP.

L'article de Smith et al. 2015 presenta una SO i SR de tot el subgrup de LNH de cèl·lules B madures del 58,4% (IC 95%: 57% - 59,8%) i del 68,8% (IC 95%: 67,2% - 70,3%) respectivament, discretament superior que en el nostre cas que és del 53,7% (IC 95%: 51,9%-55,5%) i del 61,8% (IC 95%: 59,8%-63,9%). Cal dir però, que en aquest estudi no s'inclouen les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques que són en el nostre treball, el tipus més freqüent de LNH de cèl·lules B madures i la NL que presenta una pitjor supervivència, i aquest pot ser el motiu del perquè en aquesta tesi obtenim una SO i SR del total de LNH de cèl·lules B madures discretament inferior. Per una altra part, a l'igual que en el nostre treball dels tipus analitzats els que presenten una millor SO i SR són el LF i LZM i els que tenen pitjor SO i SR són el LBDCG, el limfoma del Mantell i el limfoma/leucèmia de Burkitt.

Pel que els resultats d'aquesta tesi a l'igual que a la resta dels estudis revisats mostren una major supervivència per la LCP i una pitjor supervivència per les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques. Així mateix, els tipus amb millor supervivència són la LCP, el LZM, el LF i la LLC/LLCP. El LLP/MW ocupa una situació intermèdia i els tipus amb pitjor supervivència són el limfoma/leucèmia de Burkitt, el limfoma del Mantell, el LBDCG i en darrer lloc les neoplàsies

de cèl·lules plasmàtiques (Marcos-Gragera et al., 2006; Teras et al., 2016; Dandoit et al., 2015; Jayasekara et al., 2010; Luminari et al., 2007; Smith et al., 2015).

L'augment de la supervivència d'alguns dels tipus de LNH de cèl·lules B madures al llarg dels anys mostrat per algunes publicacions (Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015), pot ser degut, per una part a la introducció dels anticossos monoclonals combinats amb QT en alguns LNH de cèl·lules B madures, com és en el LF i el LBDCG (Hiddeman et al., 2005; Lim et al., 2010; Abramson et al., 2005; Sehn et al., 2005; Feugier et al., 2005; Coiffier et al., 2002), així com a la introducció de la TARGA en pacients amb HIV (Chao et al., 2010; Pulte et al., 2008), al trasplantament de cèl·lules progenitores i la introducció dels nous tractaments en el mieloma múltiple com la talidomida, la lenalidomina i el bortezomib (Podar et al., 2009). En aquest treball no s'ha fet la supervivència per períodes, si no de tot el seguiment, i no hem pogut demostrar aquest augment de supervivència al llarg dels anys.

Així mateix, les diferències en la supervivència entre els diferents estudis també podrien ser atribuïdes als diferents períodes analitzats, a la ètnia, a la influència de l'HIV, i a la variabilitat en funció de les regions i països demostrada en algunes publicacions (Marcos-Gragera et al., 2011; De Angelis et al., 2015; Teras et al., 2016). Els anticossos monoclonals com el rituximab es van aprovar als USA pel seu ús per primera vegada en LNH al 1997 i a Europa es van introduir entre els anys 1997 i 2001 (Jönsson et al., 2007), pel que la introducció en diferents períodes als diferents països dels anticossos monoclonals podrien també haver contribuït a les variacions entre diferents regions i països.

No podem excloure tampoc, que les variacions en la supervivència, també puguin ser explicades, en part, pel fenomen de Will Rogers, degut a l'augment en el diagnòstic en els darrers anys d'alguns tipus de LNH de cèl·lules B madures (Feinstein et al. 1985).

4.3. LNH de cèl·lules T/NK madures

4.3.1. Anàlisi de la incidència del global dels LNH de cèl·lules T/NK madures i segons tipus histològic, sexe i edat

En aquest treball la incidència global dels LNH de cèl·lules T/NK madures és de 2,01 casos/100.000 habitants/any en CR i de 1,26 a 2,22 casos/100.000 habitants/any en funció de l'ASR utilitzada.

La Taula 70 mostra les incidències i tendències publicades prèviament per altres autors en relació al global dels LNH de cèl·lules T/NK madures i dels diferents tipus i subtipus en funció de la CR i de l'ASR utilitzada, juntament amb els resultats d'aquesta tesi.

Taula 70. Incidència i tendència en els limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures dels diferents estudis en funció de la taxa crua i la taxa ajustada per edat utilitzada.

Referència	Tipus i subtipus	CR	ASR(E13)	ASR(US)	ASR(W)	ASR(E76)	APC
Morton et al., 2006 (1992-2001)	LNH de cèl·lules T/NK madures -MF/SS -LPCT •LPCT NOS •LTAI •LACG, ALK+ -LPL-T ¹			1,79 0,52 0,60 0,30 0,05 0,25 0,07			3,80 n.s. 6,55 - - - -
Marcos-Gragera et al., 2006 (1994-2001)	LNH de cèl·lules T/NK madures -MF/SS •LPCT NOS •LTAI •Limfoma subcutani de cèl·lules T paniculitis-like •LACG, ALK+ -Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal -Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD30+	- 0,6 0,4 0,2 0,02 0,1 0,1 0,4			- 0,4 0,2 0,2 0,02 0,07 0,08 0,3		- - - - - - -
Luminari et al., 2007 (1997-2003)	LNH de cèl·lules T/NK madures -MF/SS -LPCT •LACG			3 1,9 0,5 0,5	2,2 1,4 0,4 0,4		- - - -
Jayasekara et al., 2010 (1982-2004)	LNH de cèl·lules T/NK madures				0,6		-
Sant et al., 2010 (2000-2002)	LNH de cèl·lules T/NK madures	1,13				0,96	-
van Leeuwen et al., 2014 (1982-2006)	1982-1996/1997-2006 LNH de cèl·lules T/NK madures -MF/SS -LPCT •LPCT NOS •Limfoma cutani de cèl·lules T, NOS •Altres LPCT -Leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult -Limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal -LLGCTG				0,4/1,0 0,2/0,3 0,2/0,6 0,1/0,3 0,0/0,1 0,0/0,2 0,0/0,0 0,0/0,0 0,0/0,0		-/3,6 3,4/n.s. -/4,7 -/4,1 -/n.s. -/11,2 -/n.s. -/n.s. -/17,1
Dandoit et al., 2015 (1980-2009)	1980-2009/2000-2009 LNH de cèl·lules T/NK madures -MF/SS -LPCT -Altres limfomes de cèl·lules T				1,2 0,5 0,7 0,1		2,4/n.s. n.s./n.s. 2,1/n.s. n.s./n.s.
Smith et al., 2015 (2004-2012)	LNH de cèl·lules T/NK madures -MF/SS •LPCT NOS •LTAI •LACG, ALK+ •LTAE -Trastorns limfoproliferatius cutanis primaris CD30+	1,08 0,16 0,32 0,22 0,08 0,11 0,14				0,92² 0,12 ² 0,27 ² 0,15 ² 0,06 ² 0,08 ² 0,13 ²	- - - - - - -

Alguns estudis epidemiològics aporten dades d'incidència exclusivament del global dels LNH de cèl·lules T/NK madures i/o d'alguns dels tipus o subtipus, i dels estudis revisats únicament la publicació de Teras et al. del 2016 aporta les dades d'incidència del global del LNH de cèl·lules T/NK madures i dels diferents tipus i subtipus similar a aquest treball. Aquesta tesi mostra també la incidència tant del global dels LNH de cèl·lules T/NK madures com dels diferents tipus i subtipus en ASR(E13).

Si comparem els resultats obtinguts en aquesta tesi amb estudis previs publicats observem algunes diferències en la incidència que passem a descriure a continuació.

La incidència del nostre estudi en ARS(W) és de 1,26 pel total de LNH de cèl·lules T/NK madures i comparada amb la resta d'estudis revisats aquesta incidència oscil·la entre 0,4 i 2,2 (Jayasekara et al., 2010; van Leeuwen et al., 2014; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015). Així l'estudi publicat al 2014 per van Leeuwen et al. mostra resultats d'incidència en dos períodes de temps, entre el 1982 i el 1996 i el 1997 i el 2006 amb una incidència del global dels LNH de cèl·lules T/NK madures de 0,4 i 1,0 respectivament, amb dades en el segon període similars a les d'aquesta tesi i l'estudi publicat al 2007 per Luminari et al. és el que presenta una incidència més elevada de 2,2 casos/100.000 habitants/any.

En ASR(E76) en el nostre treball la incidència és 1,67 (IC 95%: 1,47-1,9), més elevada que la resta de treballs prèviament publicats, així mateix, a l'estudi del grup HAEMACARE la incidència és de 0,96 i objectiva diferències en funció de les regions d'Europa i a l'estudi publicat per Smith et al. és de 0,92 (IC 95%: 0,88-0,97) (Sant et al., 2010; Smith et al., 2015).

En relació als diferents tipus de LNH de cèl·lules T/NK madures, els dos amb més incidència són el LPCT seguit de la MF/SS tant en el nostre treball com en la resta de la bibliografia revisada amb incidències similars a les d'aquesta tesi (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; Dandoit et al., 2015). Aquest fet també es compleix a l'estudi publicat al 2014 per van Leeuwen et al. en el segon període, del 1997 al 2006. L'únic estudi que mostra un major predomini de la MF/SS respecte al LPCT és l'estudi publicat per Luminari et al. de casos registrats a la província de Mòdena (Itàlia) al 2007.

Dels articles que mostren dades d'incidència de la resta de tipus de LNH de cèl·lules T/NK madures (excloent la MF/SS i els LPCT), la incidència és inferior a 1 a l'igual que en el nostre treball (Taula 70) (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Smith et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006). La baixa incidència dels LNH de cèl·lules T/NK madures, un cop exclosos els LPCT i la MF/SS, pot ser atribuïble hipotèticament, a la relació d'alguns d'aquests tipus amb determinades infeccions víriques, com és el cas de la leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult associat a la infecció per HTLV-1. En aquest cas, existeix una major prevalença del virus al Japó, Àfrica, Illes del carib i Sud Amèrica (Proietti et al., 2005; Galvão-Castro et al., 1997; Cleghorn et al. 1995). Així mateix, en el cas del limfoma extranodal de cèl·lules NK/T, tipus nasal i la leucèmia de cèl·lules NK agressiva, també existeix una diferència geogràfica que podria explicar-se per l'elevada associació amb la infecció pel EBV, més prevalent a la població asiàtica i països subdesenvolupats (Lima, 2013).

La publicació del 2016 de Teras et al. aporta dades de tots els subtipus de LPCT i altres estudis mostren dades d'alguns dels subtipus, i a l'igual que en aquesta tesi dels resultats publicats s'objectiva una major incidència pel subtipus LPCT, NOS (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Smith et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006). La major incidència d'aquest subtipus podria ser deguda a la dificultat en la seva classificació.

En relació a la ratio homes/dones en el nostre treball, del total dels LNH de cèl·lules T/NK madures és de 2,59 en ASR(E13), de 2,64 en ASR(US), de 2,53 en ASR(W) i de 2,57 en ASR(E76). Per tipus, la ratio per la MF/SS està entre 2,78 i 3,17 i pel LPCT entre 2,69 i 2,95 en funció de l'ASR utilitzada. Entre els LPCT la ratio pel LPCT, NOS està entre 2,35 i 2,52 en funció de l'ASR utilitzada.

La ratio homes/dones analitzada per altres estudis pel global dels LNH de cèl·lules T/NK madures i per la MF/SS i el LPCT a l'igual que en aquest treball és superior a 1 (Dandoit et al., 2015; Luminari et al., 2007; Marcos-Gragera et al., 2006; Smith et al., 2015; Morton et al., 2006; Teras et al., 2016). Així mateix, la ratio en el nostre anàlisi es superior a la major part dels estudis revisats, però coincideix amb la resta de la bibliografia en un predomini en el sexe masculí tant pel global dels LNH de cèl·lules T/NK madures, com per la MF/SS i pel LPCT.

En el nostre treball la mediana d'edat del total dels LNH de cèl·lules T/NK madures és de 64,7 anys (63,9 en homes i 66,4 en dones), de la MF/SS de 64,2 anys (62,5 en homes i 70,6 en dones) i del LPCT de 65 anys (65,8 en homes i 63,8 en dones). Per la resta de tipus de LNH de cèl·lules T/NK madures, en la majoria la mediana d'edat està entre els 62,5 i 70 anys. Dins els diferents subtipus de LPCT la major part presenten una edat mediana per sobre dels 60 anys, dades comparables amb la resta d'estudis publicats per altres registres de càncer (Jayasekara et al., 2010; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015; Smith et al., 2015; Ye et al., 2017).

El LACG ALK+ és característic de pacients en edats més joves, així en el nostre anàlisi, la mediana d'edat és de 37 anys (malgrat que únicament tenim 18 casos registrats), en l'estudi publicat al 2015 per Smith et al. és de 35,6 anys i a l'estudi publicat al 2007 per Luminari et al. de 57 anys.

La taxa específica per grups d'edat en els LNH de cèl·lules T/NK madures, en la MF/SS i en els LPCT del present anàlisi (apartat 4.3.1 dels Resultats, Figures 47 i 48), mostra un augment de la incidència a mida que augmenta l'edat, aquests resultats són similars a altres estudis epidemiològics comparats amb els d'USA, Austràlia i del grup HAEMACARE (Morton et al., 2006; Teras et al., 2016; van Leeuwen et al., 2014; Sant et al., 2010).

Com a resum concloem que la incidència d'aquest subgrup de NL és baixa comparada amb els altres subgrups de NL. Considerant la totalitat dels LNH de cèl·lules T/NK madures, el tipus més incident és el LPCT seguit de la MF/SS i dins el LPCT, el subtipus més incident és el LPCT NOS, amb un predomini sobre el sexe masculí. En tots els casos, els nostres resultats són similars a la resta de la Literatura revisada. Podem dir que son limfomes amb un clar predomini per sobre dels 60 anys, excepte en algun tipus i subtipus concret de LNH de cèl·lules T/NK madures com és el cas del LACG ALK+.

4.3.2. Càlcul de la tendència de la incidència del global dels LNH de cèl·lules T/NK madures i per tipus histològic

La tendència de la incidència del global dels LNH de cèl·lules T/NK madures en el nostre anàlisi és constant en el temps. En el cas dels dos tipus més incidents, la tendència de la incidència de la MF/SS també és constant en el temps i en canvi pel LPCT augmenta amb un APC de 4,1 amb IC 95% (0,1; 8,3) (Taula 36 i apartat 4.3.2 dels Resultats, Figura 49).

Quan comparem les nostres dades amb les publicades per altres autors s'observen algunes diferències. La Taula 70 fa un resum de les dades.

L'estudi publicat al 2006 amb dades del SEER de casos registrats entre el 1992 i el 2001, a diferència dels nostres resultats objectiva un augment de la tendència de la incidència del global dels LNH de cèl·lules T/NK madures però a l'igual que en el nostre cas també mostra un augment pels LPCT i en canvi per la MF/SS la tendència de la incidència és constant. Suggereixen que una de les limitacions de l'anàlisi és el canvi de codificació de la ICD-O-2 a la ICD-O-3, així com la variabilitat entre hospitals i els diferents anatomopatòlegs que podrien explicar errors en la codificació de les NL amb pèrdues o dades incomplertes en els registres (Morton et al., 2006).

Un altre estudi publicat al 2016 per Teras et al. amb dades del SEER analitza la tendència de la incidència de casos en el període comprès entre el 2001 i el 2012 i a diferència dels nostres resultats mostra un augment de la tendència de la MF tant en homes com en dones i una disminució de la tendència del LPCT en els homes.

A l'article publicat al 2014 per van Leeuwen et al. objectiva un augment de la tendència de la incidència pel global dels LNH de cèl·lules T/NK madures de 3,6 i de 4,7 pels LPCT en el període entre el 1997 i el 2006, en canvi per la MF/SS l'augment de la tendència de la incidència s'objectiva en el primer període, del 1982 al 1996 mentre que en el segon és constant.

Al 2015 un article publicat per Dandoit et al. mostra un augment de la tendència de la incidència per tots els LNH de cèl·lules T/NK madures de 2,4 i pel LPCT de 2,1 al llarg de tot el període d'estudi (1980-2009), però aquest augment no es demostra en els darrers anys de l'estudi (2000-2009) i pel que fa a la MF/SS a l'igual que en el nostre anàlisi la tendència de la incidència és constant.

Concloem, que a diferència del nostre anàlisi, en la majoria dels estudis revisats la tendència de la incidència de tots els LNH de cèl·lules T/NK madures ha augmentat, tot i que en la major part d'aquestes publicacions pel que fa als tipus de LNH de cèl·lules T/NK madures a l'igual que en aquesta tesi, la tendència de la incidència de la MF/SS s'ha mantingut constant i en canvi pel LPCT ha augmentat. Pensem que una de les possibles causes de les diferències trobades podrien ser atribuïdes als diferents períodes analitzats en els estudis donada la implicació de les diferents codificacions al llarg dels anys com és la conversió de la ICD-O-2 a la ICD-O-3, així com a la millora en el registre de les dades amb el temps en els diferents registres de càncer. En el nostre cas l'augment de la tendència de la incidència dels LPCT podria ser atribuït a una millora en el diagnòstic al llarg dels anys coincidint amb una disminució de la tendència pel que fa a les NL, NOS.

4.3.3. Estimació de la supervivència de tots els LNH de cèl·lules T/NK madures i per tipus histològic i sexe

La nostra SO a 5 anys de tots els LNH de cèl·lules T/NK madures és del 56,1% (IC 95%: 50,0% - 62,9%) i la SR del 64,3% (IC 95%: 57,3% - 72,2%). En el nostre anàlisi s'ha estimat també la supervivència dels dos tipus de LNH de cèl·lules T/NK madures més incidents, la MF/SS i el LPCT, així la SO a 5 anys per la MF/SS és del 77,0% (IC 95%: 67,5% - 87,9%) i la SR del 88,4% (IC 95%: 77,4% - 100,0%) i la SO a 5 anys pel LPCT és del 37,8% (IC 95%: 29,9% - 47,7%) i la SR del 42,7% (IC 95%: 33,8% - 53,9%), obtenint una millor SO i SR per la MF/SS que no pas pel LPCT. Quan estimem la SO a 5 anys al llarg del seguiment també es demostra una millor supervivència per la MF/SS respecte el LPCT ($p < 0,0001$) (apartat 4.3.3 dels Resultats, Figura 53). Per sexes, en homes la SO a 5 anys de la MF/SS és del 77,9% i en dones del 75,7% i la SR en homes és del 90,1% i en dones del 85,1% i pel LPCT la SO a 5 anys pels homes és del 33,4% i en dones del 50,0% i la SR pels homes és del 38,8% i en dones del 52,2%, els IC però, es superposen a 5 anys.

La Taula 71 mostra les SR publicades prèviament per altres autors en relació als LNH de cèl·lules T/NK madures, juntament amb els resultats d'aquesta tesi.

Taula 71. Supervivència relativa en els limfomes no Hodgkin de cèl·lules T/NK madures dels diferents estudis.

Referència	Tipus i subtipus	Període d'estudi	Regió	SR a 5 anys (IC 95%)
Luminari et al., 2007	-MF/SS -LPCT	1997-2003	Mòdena (Itàlia)	97 (-) 31 (-)
Marcos-Gragera et al., 2011	LNH de cèl·lules T/NK madures	2000-2002	Europa	60,1 (57,6 - 62,7)
Dandoit et al., 2015	LNH de cèl·lules T/NK madures -MF/SS -LPCT	1980-2009	Côte d'Or (França)	63 (57 - 71)¹ 93 (84 - 103) ¹ 41 (33 - 52) ¹
Smith et al., 2015	LNH de cèl·lules T/NK madures -MF/SS	2004-2012	Regne Unit	45,4 (38,8 - 51,8) 86,6 (61,1 - 95,8)
Teras et al., 2016	-MF/SS -LPCT	2005-2011	US	79 - 92 (-) ² 36 - 56 (-) ²
Auñón MC, Tesi doctoral	LNH de cèl·lules T/NK madures -MF/SS -LPCT	1996-2015	Girona	64,3 (57,3 - 72,2) 88,4 (77,4 - 100) 42,7 (33,8 - 53,9)

SR: supervivència relativa; IC: interval de confiança; US: Estats Units; -: dada no analitzada; MF/SS: micosis fungoide/síndrome de Sézary; LPCT: limfoma perifèric de cèl·lules T; ¹: estima la supervivència neta; ²: en funció de la raça i sexe.

L'estudi basat en les dades del grup HAEMACARE mostra una SR a 5 anys dels pacients amb LNH de cèl·lules T/NK madures del 60,1% (IC 95%: 57,6%-62,7%), en el nostre anàlisi és del 64,3% (IC 95%: 57,3%-72,2%) i objectiva diferències entre regions (Marcos-Gragera et al., 2011).

A l'estudi publicat al 2016 amb dades del SEER la SR a 5 anys de la MF oscil·la entre el 79 i el 92% i pel LPCT entre el 36-56% en funció del sexe i la raça. Pel que a l'igual que en el nostre anàlisi la MF té una major SR respecte als LPCT, tot i que en el nostre cas no podem aportar dades en funció de la ètnia (Teras et al., 2016).

Un altre article italià publicat al 2007 mostra dades de NL diagnosticades entre el 1997 i el 2003 amb una SR a 5 anys per la MF/SS del 97% i pel LPCT del 31%, a l'igual que en el nostre cas es constata que la SR de la MF/SS és molt favorable i la del LPCT desfavorable. Demuestra també una millora de la SR dels LNH de cèl·lules T/NK madures entre els períodes del 1997 al 2001 i del 2002 al 2003 (del 73% al 87%; $p < 0,001$), en tots dos períodes aquesta SR del total dels LNH de cèl·lules T/NK madures és possiblement superior a la del nostre anàlisi (64,3%). Cal dir que en aquest estudi en el subgrup de LNH de cèl·lules T/NK madures consten únicament els LPCT, la MF/SS i el LACG ALK+ i no altres tipus de LNH de cèl·lules T/NK madures i aquest fet podria explicar la superior SR de tot aquest subgrup de LNH respecte a aquesta tesi (Luminari et al. 2007).

L'article publicat al 2015 per Dandoit et al. analitza la SO i SN a 5 i a 10 anys de pacients registrats entre el 1980 i el 2009, la mitja de seguiment de totes les NL és de 13 anys. La SN la obté mitjançant l'estimador de Pohar-Perme (Perme et al. 2012). Obté una SO a 5 anys de tot el subgrup de LNH de cèl·lules T/NK madures del 57% (IC 95%: 52%-63%) i una SN del 63% (IC 95%: 57%-71%). La SO i SN de la MF/SS és del 83% (IC 95%: 76-90) i 93% (IC 95%: 84-103) i del LPCT del 38% (IC 95%: 31-47) i 41% (IC 95%: 33-52), resultats molt similars al nostre anàlisi, malgrat en el nostre cas s'ha analitzat la SN mitjançant la SR. En aquest estudi també es mostra un augment de la SN en els darrers anys.

L'article publicat al 2015 per Smith et al. presenta una SO i SR a 5 anys de tots els LNH de cèl·lules T/NK madures del 39,5% (IC 95%: 33,7-45,2) i del 45,4% (IC 95%: 38,8-51,8), resultats inferiors al nostre treball, en canvi en quan als diferents tipus, la SO i la SR de la MF és del 77,8% (IC 95%: 60,1-88,3) i del 86,6% (IC 95%: 61,1-95,8) respectivament, resultats similars als nostres.

Tot i que els estudis epidemiològics publicats que aporten dades de supervivència dels LNH de cèl·lules T/NK madures i dels diferents tipus són escassos, a l'igual que en aquesta tesi han objectivat una millor supervivència de la MF/SS respecte al LPCT, pel que la supervivència dependrà del tipus de LNH de cèl·lules T/NK madures (Teras et al., 2016; Luminari et al., 2007; Dandoit et al., 2015). Les diferències trobades per tot el subgrup de LNH de cèl·lules T/NK madures entre els nostres resultats i la resta de publicacions revisades pensem que podria ser atribuït per una part a les diferències regionals demostrades en alguna publicació, així com a la variabilitat en funció de la ètnia (Marcos-Gragera et al., 2011; Teras et al., 2016). Una altra raó podria ser la no inclusió d'alguns dels tipus de LNH de cèl·lules T/NK madures amb pitjor pronòstic dins de tot el subgrup de LNH de cèl·lules T/NK madures.

5. Incidència, tendència i supervivència de les neoplàsies limfoides, NOS (NL,NOS)

5.1. Anàlisi de la incidència de les NL, NOS i segons sexe i edat

L'anàlisi de les dades del RCG que inclou aquest treball, ens dona com a resultat una incidència en CR de les NL, NOS de 0,9 casos/100.000 habitants/any i de 0,38 a 1,01 casos/100.000 habitants/any en funció de l'ASR utilitzada.

La Taula 72 mostra les incidències i tendències publicades prèviament per les NL, NOS en funció de la CR i de l'ASR utilitzada, inclosos els resultats d'aquesta tesi.

Taula 72. Incidència i tendència de les neoplàsies limfoides, NOS dels diferents estudis en funció de la taxa crua i la taxa ajustada per edat utilitzada.

Referència	CR	ASR(E13)	ASR(US)	ASR(W)	ASR(E76)	APC
Morton et al., 2006 (1992-2001)			2,40			-12,41
Marcos-Gragera et al., 2006 (1994-2001)	2,5			1,1		-
Sant et al., 2010 (2000-2002)	5,6				4,42	-
van Leeuwen et al., 2014 (1982-2006)				1982-96/1997-2006 1,3/0,7		1982-96/1997-2006 n.s./-5,6
Dandoit et al., 2015 (1980-2009)				0,9		1980-2009/2000-09 1,7/n.s.
Teras et al., 2016 (2001-2012)			2,5			-
Auñón MC, Tesi doctoral (1996-2015)	0,9	1,01	0,69	0,38	0,58	-7,4**

CR: taxa crua, de l'anglès *Crude Rate*; ASR: taxa ajustada per edat, de l'anglès *age standardized rate*; E13: europea 2013, US: Estats Units; W: mundial; E76: europea 1976; APC: percentatge de canvi anual, de l'anglès *annual percent change*, si és estadísticament significatiu hi ha el número que l'hi correspon segons la bibliografia i en funció del signe representa si aquesta augmenta o disminueix; **: percentatge de canvi anual en ASR(E13); n.s.: no significatiu; -: dada no analitzada.

Si fem una lectura comparativa dels resultats obtinguts en aquesta tesi amb estudis previs publicats, s'observa una incidència més baixa de les NL, NOS (Taula 72). A partir de la bibliografia revisada únicament en aquest estudi s'aporten les dades d'incidència de les NL, NOS en ASR(E13).

En ASR(W) l'estudi publicat al 2014 per van Leeuwen et al. aporta resultats d'incidència de la població d' Austràlia durant dos períodes de temps, entre el 1982 i el 1996 i el 1997 i 2006 amb una incidència de 1,3 i 0,7 respectivament, possiblement superior a la nostra. L'estudi publicat al 2015 per Dandoit et al. objectiva una incidència de 0,9 i l'estudi publicat al 2006 per Marcos-Gragera et al. objectiva una incidència de 1,1 (1,5 en homes i 0,7 en dones) i en el nostre cas és de 0,38 (0,48 per homes i 0,28 per dones).

En ASR(E76) en el nostre treball la incidència és de 0,58, inferior a l'estudi del grup HAEMACARE que és de 4,42 (Sant et al., 2010). En ASR(US) en aquesta tesi la incidència també és inferior a altres dos estudis publicats al 2006 i 2016 per Morton et al. i Teras et al., tots dos amb dades del SEER de 2,40 i 2,5 respectivament.

En aquesta tesi la ratio homes/dones és de 1,42 en ASR(E13), de 1,53 en ASR(US), de 1,71 en ASR(W) i de 1,58 en ASR(E76). La ratio en ASR(W) és analitzada per alguns estudis, així en un estudi publicat al 2015 de la regió francesa de Cotê d'Or, és de 1,4 i en un anàlisi previ a aquesta tesi del RCG va ser de 1,3 (Dandoit et al., 2015; Marcos-Gragera et al., 2006).

La mediana d'edat en el nostre anàlisi és de 77,9 anys (73,1 en homes i 82,1 en dones), superior en dones que en homes. Quan ho comparem amb altres estudis de referència, trobem que a l'estudi publicat al 2015 per Dandoit et al. la mediana d'edat és de 74 anys i en un altre estudi publicat al 2017 per Ye et al. de la població de Manitoba, Canadà, la mediana d'edat en els homes és de 72 anys i a les dones de 76 anys, valors superiors als 70 anys i en dones a l'igual que en el nostre cas la mediana d'edat també és més elevada. En aquesta tesi la taxa específica per grups d'edat mostra un augment gradual de la incidència que s'inicia als 50 anys i va augmentant progressivament fins objectivar-ne un augment pronunciat a partir dels 75 anys amb el pic màxim als 85 anys. L'augment d'incidència a mida que avança l'edat és similar amb altres estudis epidemiològics (Morton et al., 2006; van Leeuwen et al. 2014; Sant et al., 2010).

Podem concloure, que aquest treball mostra una menor incidència de les NL, NOS comparada amb la resta de la bibliografia revisada. Una possible explicació, és que en els darrers anys hi ha hagut actualitzacions en la classificació de les NL així com en la seva codificació amb la introducció de nous subtipus histològics (Jaffe et al., 2001; Swerdlow et al., 2008; Percy et al., 1990; Fritz et al., 2000). Així mateix, l'estudi del grup HAEMACARE publicat al 2010 per Sant et al. amb casos registrats entre el 2000 i el 2002 objectiva diferències entre regions i en un altre estudi publicat posteriorment, al 2011 per Marcos-Gragera et al. també del grup HAEMACARE atribueix com una probable causa d'algunes de les NL, NOS a possibles errors en la conversió automàtica en la codificació de la ICD-O respecte a les versions prèvies i conclou la necessitat de millorar la qualitat de les dades dels registres de càncer.

L'augment de la incidència de les NL, NOS a partir dels 75 anys probablement és degut a que són pacients que solen tenir comorbiditat associada que fa que en moltes ocasions es desaconsellin mesures agressives tant de diagnòstic com de tractament.

5.2. Càlcul de la tendència de la incidència de les NL, NOS

En l'anàlisi realitzat sobre el grup de pacients d'aquesta tesi, la tendència de la incidència del global de les NL, subgrups i tipus analitzats és constant en tots ells excepte per les NL, NOS i pels LPCT. La tendència de la incidència de les NL, NOS disminueix, l'APC és de -7,4 i l'IC 95% (-11,2 - -3,3) (apartat 1.2 dels Resultats Taula 20 i apartat 5.2 dels Resultats Figura 55).

Aquesta disminució de la tendència de la incidència al llarg del període d'estudi, tot i que no ho podem demostrar amb les dades d'aquesta tesi, pensem que probablement és atribuïble a la

introducció de nous marcadors moleculars de diagnòstic on aquests casos haurien passat a altres tipus de NL.

En el treball publicat al 2006 amb dades del SEER a l'igual que en aquesta tesi hi ha una disminució de la tendència al llarg del període d'estudi, del 1992 al 2001 (Morton et al., 2006). A altres publicacions aquesta disminució de la tendència s'objectiva quan el període de temps analitzat s'acosta més a l'època actual (Taula 72).

Concloem, que els canvis de tendència de la incidència aportats per la bibliografia a l'igual que en aquesta tesi, probablement són deguts a la millora en les tècniques diagnòstiques de les NL en els darrers anys.

5.3. Estimació de la supervivència de les NL, NOS i per sexe

La SO a 5 anys en el present estudi de les NL, NOS és del 19,7% (IC 95%: 13,0%-29,8%) i la SR del 26,4% (IC 95%: 17,4%-39,9%). En homes la SO a 5 anys és del 18,1% (IC 95%: 9,9%-32,8%) i la SR del 22,6% (IC 95%: 12,4%-41,0%) i en dones la SO és del 21,4% (IC 95%: 12,3%-37,2%) i la SR del 30,7% (IC 95%: 17,7%-53,4%). Les dones tenen una supervivència lleugerament superior als homes, però els IC es superposen a 5 anys i en aquest punt no és significatiu (apartat de Resultats, Taula 37). En aquest treball la SO de les NL, NOS ocupa el darrer lloc en SO de la resta de subgrups de NL (apartat 1.3 dels Resultats, Figura 12).

Si comparem els nostres resultats amb els publicats del grup HAEMACARE amb casos registrats entre el 2000 i el 2002, presenta una SR a 5 anys del 48,2% (IC 95%: 46,9-49,6), més elevada que en el nostre estudi però coincideix amb els nostres resultats que dins els diferents subgrups de NL (LH, LNH de cèl·lules B madures, LNH de cèl·lules T/NK madures i NL NOS) és el que té la pitjor SR. Cal dir però, que en aquesta publicació la proporció de les NL, NOS es del 16% de les NL registrades i és superior a aquesta tesi que és del 2,68% i el mateix estudi exposa que l'elevada proporció de NL, NOS podria donar lloc a un biaix alhora d'analitzar la supervivència (Marcos-Gragera et al., 2011).

En l'estudi publicat al 2015 per Dandoit et al. la SO i SN a 5 anys de les NL, NOS és del 40% (IC 95%: 34-46) i del 49% (IC 95%: 41-58) respectivament. Resultats superiors als del nostre treball, tot i així, dins els diferents subgrups (LH, leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors, LNH de cèl·lules B madures, LNH de cèl·lules T/NK madures i NL NOS) com en el nostre cas és el subgrup amb pitjor SO i SN. Cal dir però, que l'edat mediana de les NL, NOS en aquesta publicació és de 74 anys i podria ser un dels possibles motius que podria contribuir a la supervivència més alta que la nostra on la mediana d'edat s'acosta als 80 anys.

El fet de que les NL, NOS tinguin una supervivència pobre suggereix un tractament subòptim en aquest grup de pacients degut a la comorbiditat associada.

6. Estimació de la supervivència del limfoma difús de cèl·lula B gran (LBDCG) abans i després del 2004 coincidint amb la incorporació del rituximab a nivell assistencial

El rituximab es va incorporar de forma assistencial a la província de Girona en el LBDCG al 2004 i s'ha comparat la supervivència entre els dos períodes d'abans i després del 2004, de l'any 1996 al 2003 on hi ha 257 casos i entre el 2004 i el 2015 on hi ha 473 casos per l'anàlisi de supervivència. S'obté una SO a 5 anys del 38,9% i del 48,3% (p: 0,049) respectivament.

D'acord amb els estudis i assaigs randomitzats publicats, el rituximab ha augmentat la supervivència en els pacients diagnosticats de LBDCG (Coiffier et al., 2002; Feugier et al., 2005; Sehn et al., 2005; Pfreundschuh et al., 2006; Pfreundschuh et al., 2011).

Al 2002 es publiquen dades comparant R-CHOP i CHOP sense rituximab en el LBDCG. S'analitzen 399 pacients entre 60 i 80 anys i objectiven un augment de respostes complertes, de supervivència lliure de malaltia i de supervivència global sense augment de la toxicitat pel grup que es tracta amb R-CHOP. La supervivència global a 2 anys és del 70% versus el 57% (p:0,007) pel grup de R-CHOP i CHOP respectivament (Coiffier et al., 2002). Aquests resultats es mantenen en un update a 5 anys persistint el benefici pel R-CHOP, amb una supervivència global del 45% (IC 95%: 39,1% - 53,3%) en pacients amb CHOP sense rituximab i del 58% (IC 95%: 50,8%-64,5%) en pacients amb R-CHOP (p: 0,0073), el que suposaria un augment del 13% en aquest estudi (Feugier et al., 2005).

Al 2005 es publica un estudi comparatiu a partir de dades obtingudes a la província de Columbia Britànica (Canadà). Es comparen els resultats en un període de 3 anys, de setembre del 1999 a agost del 2002. Un primer període de 18 mesos, 140 pacients en era pre-rituximab amb una mediana de seguiment de 42 mesos i un segon període de 18 mesos amb 152 pacients en era post-rituximab amb una mediana de seguiment de 24 mesos, on la política de la Institució recomanava afegir el rituximab al CHOP en els següents casos: pacients diagnosticats de LBDCG en estadis avançats III o IV; estadis I-II amb símptomes B o massa Bulky (>10 cm) o amb contraindicació de tractament amb radiacions; en LBDCG testicular de qualsevol estadi. L'estudi mostra un augment de supervivència global a 2 anys del 52% versus 78% a favor del grup de l'era post-rituximab (p:<0,0001), i el benefici va ser present sense la influència de l'edat, el que suposa una millora en supervivència global del 16%, tot i no ser un estudi randomitzat (Sehn et al., 2005).

Al 2006 un estudi randomitzat aporta dades en 823 pacients de 18 països amb LBDCG en pacients joves (18-60 anys) sense factors de risc o amb un factor de risc acord amb l'IPI, estadis II-IV o estadis I amb malaltia bulky. Es randomitzen a ser tractats amb QT tipus CHOP-like per 6 cicles (règims de QT similars al CHOP) amb o sense rituximab (413 casos i 410 casos respectivament). Els casos amb massa bulky o amb localitzacions extranodals se'ls hi afegia la RT. La mediana de seguiment va ser de 34 mesos i la supervivència global a 3 anys va ser del 93% pels casos de QT amb rituximab i del 84% amb QT exclusiva (p: 0,0001) (Pfreundschuh et al., 2006). Al 2011 es publiquen els resultats dels mateixos pacients però amb una mediana de seguiment de 72 mesos i objectiva una supervivència global a 6 anys del 80% pels pacients que fan QT sense rituximab i del 90,1% pels que fan QT amb rituximab (p: 0,0004) (Pfreundschuh et al., 2011). Resultats a 6 anys bastant superiors als nostres a 5 anys. Cal dir que en aquest estudi

són pacients amb una edat mediana de 47 anys en comparació del nostre grup que és de 66,3 anys, i es va realitzar sobre alguns grups de pacients amb factors clínics favorables.

En aquesta tesi tot i tenir un augment de SO en el període del 2004 al 2015 respecte al període del 1996 al 2003, aquesta SO és menor que a altres estudis ja mencionats. Cal dir que el nostre anàlisi és únicament per períodes i comparatiu, s'han inclòs tots els pacients amb LBDCG sense determinar quins pacients han fet o no rituximab i no s'ha tingut en compte l'edat ni el factor pronòstic en funció de l'IPI. Pel que la major SO obtinguda en el nostre treball en el segon període, entre l'any 2004 i el 2015, on sabem que el rituximab s'introdueix com a tractament estàndard de forma assistencial en els LBDCG a la província de Girona no podem afirmar que sigui deguda a la introducció del rituximab, hauríem d'incloure la variable tractament i excloure aquells pacients que es desconeixi si s'ha donat o no el rituximab.

En el nostre treball també hem analitzat la SO a 5 anys de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques en funció de la introducció a la província de Girona dels nous fàrmacs (talidomida, bortezomib, lenalidomida) i de la posada en marxa de l'ASCT (dades no incloses a l'apartat de Resultats).

S'han analitzat les SO comparant períodes de temps, per una part el període previ a la introducció del nou fàrmac amb el període posterior a la introducció del fàrmac i el mateix pel que fa a l'ASCT.

En les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, principalment en el mieloma múltiple, el tractament amb talidomida a la província de Girona s'inicia al 2005. La SO entre el 1996 i el 2004 és del 29,9% (IC 95%: 25,0% - 35,8%) i entre el 2005 i el 2015 del 38,5% (IC 95%: 34,0%-43,6%) (p: 0,03), en el primer període hi ha 287 casos analitzats i en el segon període 503. El tractament amb bortezomib s'inicia al 2006 i la SO entre el 1996 fins el 2005 és del 29,7% (IC 95%: 25,0% - 35,2%) i des del 2006 al 2015 del 39,6% (IC 95%: 34,8% - 44,9%) (p: 0,031) amb 324 casos en el primer període i 466 casos en el segon període. El tractament amb lenalidomida s'inicia al 2008 i la SO a 5 anys entre el 1996 i el 2007 és de 30,5% (IC 95%: 26,3% - 35,3%) i entre el 2008 i el 2015 del 42,2% (IC 95%: 36,7% - 48,5%) (p:0,018) amb 417 casos en el primer període i 373 en el segon. El primer trasplantament en el mieloma múltiple es va fer al desembre del 2009, pel que els períodes analitzats són des del 1996 al 2009 i del 2010 al 2015 i la SO entre el 1996 al 2009 és del 34,2% (IC 95%: 30,4% - 38,6%) i entre el 2010 i el 2015 del 38,6% (IC 95%: 31,6% - 47,0%) (p: 0,43), amb 528 casos registrats en el primer període i 262 en el segon període.

En els darrers anys, l'evolució en el tractament del mieloma múltiple ha tingut impacte en la supervivència. Durant més de tres dècades el tractament estàndard del mieloma múltiple havia estat la combinació de melfalan i prednisona. A mitjans dels 80 s'inicia l'ASCT amb altes dosis de melfalan mostrant la seva superioritat en quan a respostes complertes, supervivència lliure de malaltia i supervivència global, posteriorment a mitjans dels anys 2000 s'introdueixen els nous fàrmacs com són la talidomida, el bortezomib i la lenalidomida, aportant un augment de la supervivència en aquests pacients (Harousseau et al., 2009; Hulin et al., 2009; Wijermans et al., 2010; Richardson et al., 2005; Dimopoulos et al., 2009; Weber et al., 2007). Aquests fàrmacs es solen donar combinats entre sí amb dobles o triplets (per exemple: bortezomib,

talidomida i dexametasona), les combinacions són vàries i poden incloure o no el melfalan i tampoc tots els pacients són candidats a trasplantament, depèn de l'edat i comorbiditat.

En el nostre anàlisi s'ha calculat la SO entre diferents períodes per les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques respecte al període d'incorporació a la província de Girona dels nous fàrmacs (talidomina, bortezomib, lenalidomida) així com de l'ASCT, amb un augment significatiu de la SO pel que fa al període a partir del qual s'inclou el bortezomib, la talidomida i la lenalidomida, però no pel que fa al trasplantament.

En cap cas podem dir que la introducció del rituximab en el LBDCG o els nous fàrmacs en les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, que en el nostre treball el 94,02% són mieloma múltiple, siguin el factor que determina una millora en supervivència a partir de les nostres dades. No obstant això i en base a la bibliografia pensem que poden haver marcat una millora en la SO en els nostres casos.

7. Incidència i supervivència dels limfomes primaris del sistema nerviós central (LPSNC) (1994 - 2013)

7.1. Anàlisi de la incidència dels LPSNC

En aquesta tesi es presenten dades d'incidència en ASR(E13) i supervivència dels LPSNC (Fuentes-Raspall et al., 2018). Previ a iniciar la discussió d'aquest apartat, únicament a títol de recordatori, esmentar que els LPSNC s'han considerat un subgrup a part i a diferència del conjunt de casos, el període de temps ha estat diferent, del 1994 al 2013

L'edició de la WHO per tumors del SNC publicada al 2007 incloïa noves entitats i substituïa a la classificació prèvia, la WHO 2000. La classificació de la WHO 2007 per limfomes i neoplàsies hematològiques del SNC contenia, el limfoma maligne, el plasmocitoma i el sarcoma granulocític (Louis et al., 2007). Actualment s'han identificat noves categories amb la incorporació de paràmetres moleculars, donant lloc a la classificació de la WHO 2016 per tumors del SNC i s'inclouen diversos tipus histològics pel que fa als limfomes i neoplàsies d'histiòcits del SNC (Louis et al., 2016). Tot i així, donat que en la classificació de la WHO 2007, tant sols s'inclouïen 3 entitats i amb el temps s'han descrit d'altres, en el nostre anàlisi hem utilitzat la classificació de la WHO 2008 per tumors del teixit hematopoètic i teixit limfoide i la seva correspondència amb els codis de la ICD-O-3.

Les dades epidemiològiques publicades prèviament dels LPSNC són escasses i provenen d'USA, de Corea, dels països escandinaus, Holanda, Anglaterra, i del Sud d'Europa amb un estudi de la província de Gironda (França) (Shiels et al., 2016; Shin et al., 2015; Enblad et al., 2017; Eloranta et al., 2018; Krogh-Jensen et al., 1995; van der Sanden et al., 2002; Lutz et al., 1994; Baldi et al., 2011).

A Girona, al 2017, es van publicar dades epidemiològiques dels tumors malignes i no malignes del SNC, amb tots els casos registrats entre el 1994 i el 2013. Es van identificar 55 casos de limfomes i altres neoplàsies hematològiques, que varen representar el 2,6% de tots els tumors diagnosticats en el SNC (Fuentes-Raspall et al., 2017).

Al 2018, el RCG va publicar les dades d'incidència i supervivència dels LPSNC, a la província de Girona, en el període entre el 1994 i el 2013 i els LPSNC representaven un 1,26% de tots els LNH. És el segon estudi que presenta dades d'incidència dels LPSNC, i el primer que presenta dades de supervivència del Sud d'Europa durant un període de 20 anys (Fuentes-Raspall et al., 2018).

L'article publicat al 2011 per Baldi et al. amb casos de la província de Gironda (França), analitza la incidència entre el 2000 i 2007, de tots els tumors del SNC, i entre ells, el LPSNC. Mostra dades en ASR de la població Europea, ASR(US) i ASR(W) i aporta una incidència dels LPSNC en ASR de la població Europea de 0,56, on també s'objectiva un augment de la incidència del global de tumors del SNC. En el nostre cas la incidència és de 0,48 casos/100.000 habitants/any en ASR(E13).

En el nostre estudi, la incidència ha variat en els darrers anys. En el període, entre el 1994 i el 1999 hi ha 14 casos registrats (25,5%), entre el 2000 i 2005 hi ha 12 casos (21,8%) i en el darrer període, entre el 2006 i el 2013 hi ha 29 casos registrats (52,7%). Aquest darrer període inclou 8 anys i els dos anteriors, inclouen 6 anys. Altres publicacions, mostren un augment de la incidència amb els anys dels LPSNC (Eby et al., 1988; Shin et al., 2015; Enblad et al., 2017). Aquest augment de la incidència, es podria atribuir a l'augment de diagnòstic degut a l'increment del nombre de biòpsies i a les millores dels equips diagnòstics (Abrigo et al., 2018; Wu et al., 2018).

El LPSNC en el nostre treball, és més freqüent en homes que en dones, amb una ASR(E13) en homes de 0,54 (IC 95%: 0,37 - 0,79) i en dones de 0,42 (IC 95%: 0,27 - 0,63) i una ratio homes/dones de 1,29, no estadísticament significativa. En el grup de més de 60 anys hi ha un 52,7% dels casos, essent aquest grup d'edat amb més percentatge de casos afectes de LPSNC. En altres estudis la distribució també és superior en els homes i en el grup de més de 60 anys en pacients no HIV (Shin et al., 2015; Eloranta et al., 2018; Enbland et al., 2017).

En aquesta tesi la histologia més freqüent és el LBDCG, a l'igual que altres estudis epidemiològics (Shin et al., 2015). També algunes publicacions que aporten dades dels LPSNC, inclouen exclusivament els LBDCG i exclouen altres histologies menys incidents (Eloranta et al., 2018, Enbland et al., 2017).

La immunosupressió, com és el cas dels pacients trasplantats o els pacients afectes per l'HIV, sobretot en aquells amb SIDA s'associa a un major risc de tenir un LNH i un LPSNC (Shiels et al., 2013; Coté et al., 1996; Shiels et al., 2016). Al 1996 es va introduir la TARGA, disminuint la incidència dels LNH en pacients afectes d'HIV (Engels et al., 2006; Shiels et al., 2008). En aquest treball, no s'ha analitzat la incidència en funció de la immunocompetència, no s'ha diferenciat aquells pacients amb HIV i/o posttrasplantament, i no podem dir que hi hagi diferències en funció de la immunosupressió en el nostre entorn.

7.2. Estimació de la supervivència dels LPSNC

La SO en aquesta tesi és baixa, amb una SO mediana de 0,28 anys i una SO a 5 anys del 16,5% i no s'objectiva una millora de la SO al llarg del període de l'estudi.

La nostra supervivència és menor que l'aportada per altres publicacions (Enblad et al., 2017; Shin et al., 2015; Shiels et al., 2016).

Un estudi mostra dades de casos de LPSNC d'Uppsala/Örebro (Suècia), entre el 2000 i el 2012. Inclou 96 pacients amb una edat mediana de 66 anys (17-95), HIV negatius i dos d'ells trasplantats amb tractament immunosupressor, i objectiva una supervivència mediana de tots els pacients de 4 mesos, i els tractats amb intenció curativa tenen una SO mediana de 12 mesos (Enblad et al., 2017). Un altre estudi publicat al 2015 per Shin et al. mostra dades de supervivència de 688 casos registrats entre el 1999 i el 2007 amb una supervivència a 5 anys del 29,9%. L'estudi publicat al 2016 per Shiels et al. analitza casos registrats entre el 1992 i el 2011, a partir de les dades del SEER, i objectiva una supervivència a 5 anys d'un 9% en aquells casos HIV positius, en aquells casos HIV negatius d'un 26,2% i quan restringeixen l'estudi als casos entre el 1998 i el 2011, en que el tractament amb TARGA estava àmpliament establert, veuen que la supervivència a 5 anys millora al 15,8% en els casos afectes d'HIV i al 28,9% en aquells no afectes per HIV. També s'estima en aquells casos no afectes per HIV una supervivència a 5 anys del 19,1% en els pacients diagnosticats entre el període 1993 al 1994 i va augmentant fins el 30,1% en els casos diagnosticats en el període 2004 al 2006.

En el nostre treball a l'igual que en altres publicacions no s'ha objectivat una millora de la supervivència durant el període d'estudi (Shin et al., 2015; Eloranta et al., 2018; Enblad et al., 2017).

La menor supervivència obtinguda en el nostre cas, en comparació amb altres publicacions podria ser deguda a diversos motius.

El fet de no presentar en el nostre anàlisi els resultats en funció de la immunosupressió i la infecció per HIV, podria influir en el resultat de la supervivència. Els pacients HIV, sobretot els casos amb recortes de CD4 menor de 200 o malalties definitòries de SIDA tenen un pitjor pronòstic amb una supervivència més baixa (Shiels et al., 2016; Chao et al., 2010). Tampoc hem pogut diferenciar aquells pacients tractats amb intenció radical o pal·liativa, ja sigui per edat, comorbiditat, baix Índex de Karnofsky, deteriorament de l'estat cognitiu, gran extensió de la malaltia o altres causes, i en aquests darrers cal esperar també una supervivència més baixa. Així mateix, el tractament amb dosis baixes de RT en els casos de resposta completa a QT, règims de QT amb altes dosis de citarabina o dosis intensives de QT amb ASCT, han estat introduïts en el nostre àmbit en els darrers anys, pel que probablement únicament alguns casos del nostre anàlisi han rebut aquests tractaments i tampoc hem pogut demostrar el benefici potencial d'aquestes estratègies terapèutiques (Ferreri et al., 2009; Morris et al., 2013; Shah et al., 2007; Ferreri et al., 2011; Schorb et al., 2016; Ferreri et al., 2016; Kim et al., 2020).

Es conclou, que en el LPSNC la supervivència és desfavorable tant en el nostre treball com a la resta de la bibliografia publicada, tot i que en el nostre cas és inferior a la d'altres estudis, possiblement perquè no hem tingut en compte els diferents factors de risc implicats en la supervivència, ja sigui l'estat d'immunosupressió, la intenció del tractament, així com l'estratègia terapèutica rebuda. Les dades epidemiològiques publicades fins l'actualitat dels LPSNC són escasses, i menys en un període tant llarg de temps, i són dades de països del primer món.

Malgrat la incidència en aquesta tesi és similar a altres països desenvolupats, no hi ha dades epidemiològiques de països subdesenvolupats on la SIDA té una alta incidència i continua en molts casos sense tractar-se.

Conclusions

Conclusions

1. Aquesta tesi és el primer estudi epidemiològic basat en la població de la província de Girona que presenta dades actualitzades i fiables, de la incidència, tendència de la incidència i supervivència del global de les NL, dels diferents subgrups, tipus i subtipus durant un període de 20 anys.

2. És l'únic estudi fins on sabem, que aporta dades epidemiològiques de totes les NL i dels diferents subgrups, tipus i subtipus en taxa ajustada per edat utilitzant la població estàndard Europea del 2013 [ASR(E13)].

3. La incidència de les NL en ASR(E13) és de 37,08 casos/100.000 habitants/any i varia en funció del subgrup de NL. La tendència de la incidència és constant i la SO i SR a 5 anys del global de les NL és del 54,4% i 61,7% respectivament i superior en les dones. La SO a 20 anys del global de les NL és del 25%. La SO i SR varia en funció dels subgrups i tipus de NL.

4. La incidència en els LH en ASR(E13) és de 2,72 casos/100.000 habitants/any, amb predomini del LHc i dins aquest el subtipus més incident és el LHc esclerosi nodular.

La tendència temporal d'incidència del LH i dels tipus histològics s'ha mantingut constant al llarg del període d'estudi.

És el subgrup de NL amb la supervivència més favorable amb una SO i SR a 5 anys del 73,2% i 75,6% respectivament, i per tipus histològic el LHpln te la millor SO i SR a 5 anys. No hi ha diferències en funció del sexe, els IC es superposen a 5 anys. Tot i que la supervivència del LH és favorable, és relativament baixa si ens comparem a nivell internacional.

5. La incidència dels LNH és clarament superior respecte als LH i NL, NOS, amb ASR(E13) de 33,35 casos/100.000 habitants/any. La tendència temporal d'incidència dels LNH s'ha mantingut constant al llarg del període d'estudi.

La SO i SR a 5 anys és del 53,4% i 61,2% respectivament i no s'objectiven diferències en funció del sexe, els IC es superposen a 5 anys.

6. La incidència de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors en ASR(E13) és de 1,64 casos/100.000 habitants/any, amb predomini de la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors. La tendència temporal d'incidència de tot el subgrup i dels tipus histològics s'ha mantingut constant al llarg del període d'estudi.

La SO i SR a 5 anys és del 45,8% i 46,4% respectivament, amb una supervivència més favorable per la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules B precursors i més desfavorable per la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors NOS. No s'objectiven diferències en funció del sexe, els IC es superposen a 5 anys.

7. Els LNH de cèl·lules B madures és el subgrup amb major incidència, en ASR(E13) de 29,5 casos/100.000 habitants/any, i els tres tipus amb una incidència més elevada són les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques, la LLC/LLCP i el LBDCG.

La tendència temporal d'incidència de tot el subgrup i dels tipus histològics s'ha mantingut constant al llarg del període d'estudi.

La SO i SR a 5 anys és del 53,7% i 61,8% respectivament, amb una supervivència més favorable per la LCP i més desfavorable per les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques. No s'objectiven diferències en funció del sexe, els IC es superposen a 5 anys.

8. La incidència dels LNH de cèl·lules T/NK madures en ASR(E13) és de 2,22 casos/100.000 habitants/any, amb predomini del LPCT. La tendència temporal d'incidència de tot el subgrup i de la MF/SS s'ha mantingut constant al llarg del període d'estudi. En canvi en el LPCT augmenta, amb un APC de 4,1 (IC 95%: 0,1; 8,3).

La SO i SR a 5 anys és del 56,1% i 64,3% respectivament, amb una supervivència més favorable per la MF/SS. No s'objectiven diferències en funció del sexe, els IC es superposen a 5 anys.

9. Les NL, NOS és el subgrup amb una menor incidència, en ASR(E13) de 1,01 casos/100.000 habitants/any, i és inferior comparada amb altres estudis a nivell internacional. La tendència de la incidència en les NL, NOS disminueix, amb un APC de -7,4 (IC 95%: -11,2; -3,3).

És el subgrup amb la supervivència més desfavorable amb una SO i SR a 5 anys del 19,7% i 26,4% respectivament. No s'objectiven diferències en funció del sexe, els IC es superposen a 5 anys.

10. En la majoria de subgrups i tipus de NL hi ha un predomini en el sexe masculí, amb excepcions com en el LHc esclerosis nodular, en el LZM i en el LF.

11. En la majoria de subgrups i tipus de NL hi ha un augment de la incidència a mida que augmenta l'edat, amb excepcions com en el LH amb una distribució bimodal o en la leucèmia/limfoma limfoblàstic de cèl·lules precursors amb una major incidència a la infància (0-4 anys) i adolescència (15-19 anys) i a partir dels 75 anys.

12. La supervivència del LBDCG varia abans i després del 2004 coincidint amb la incorporació del rituximab a nivell assistencial, amb una SO entre el 1996 i el 2003 del 38,9% i entre el 2004 i 2015 del 48,3%. Aquest resultat suggereix una possible millora en la supervivència a nivell poblacional amb la introducció del rituximab. Malgrat la $p = 0,049$ i és significativa, atribuir-la al rituximab és únicament una probabilitat.

13. Aquesta tesi és el segon estudi que presenta dades d'incidència i el primer que presenta dades de supervivència dels LPSNC del Sud d'Europa durant un període de 20 anys (1994-2013).

La incidència dels LPSNC és baixa amb predomini en el grup de més de 60 anys i la supervivència és desfavorable, amb una SO a 5 anys del 16,5% i la SO mediana de 0,28 anys.

Bibliografia

Abramson JS. T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: biology, diagnosis, and management. *Oncologist*. 2006; 11(4): 384-392.

Abramson JS, Shipp MA. Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: moving toward a molecularly targeted approach. *Blood*. 2005; 106(4): 1164-1174.

Abrigo JM, Fountain DM, Provenzale JM, Law EK, Kwong JS, Hart MG, Tamb WWS. Magnetic resonance perfusion for differentiating low-grade from high-grade gliomas at first presentation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 1: CD011551.

Adamson P, Bray F, Costantini AS, Tao MH, Weiderpass E, Roman E. Time trends in the registration of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in Europe. *Eur J Cancer*. 2007; 43(2): 391-401.

Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. GPE Discussion Paper Series: no. 31. Geneva: World Health Organization 2001.

Ahmed SA, Hissong BD, Verthelyi D, Donner K, Becker K, Karpuzoglu-Sahin E. Gender and risk of autoimmune diseases: possible role of estrogenic compounds. *Environ Health Perspect*. 1999; 107 (5 Suppl): 681-6. Review.

Allemani C, Sant M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW; EURO CARE Working Group. Hodgkin disease survival in Europa and the U.S.: prognostic significance of morphologic groups. *Cancer*. 2006; 107(2): 352-360.

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.

Andres M, Feller A, Arndt V; NICER Working Group. Trends of incidence, mortality, and survival of multiple myeloma in Switzerland between 1994 and 2013. *Cancer Epidemiol*. 2018; 53: 105-110.

Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, Warden J, Stevens L, Pocock CF, Miall F, Cunningham D, Davies J, Jack A, Stephens R, Walewski J, Ferhanoglu B, Bradstock K, Linch DC. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(4): 424-435.

Armitage J, Gascoyne R, Lunning M, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2017; 390(10091): 298-310.

Armitage JO, Longo DL. Is watch and wait still acceptable for patients with low-grade follicular lymphoma? *Blood* 2016; 127(23): 2804-2808.

Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998; 16(8): 2780-2795.

Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, Nakamura S, Kim WS, Sng I, Vose J, Armitage JO, Liang R; International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2009; 113(17): 3931-3937.

Avilés-Salas A, Candelaria M, Sevilla-Lizcano DB, Burgos S. Linfoma de células grandes B originado en enfermedad de Castleman. Reporte de un caso i revisión de la literatura. *Rev Med Chil*. 2017; 145(7) : 945-949.

Baldi I, Gruber A, Alioum A, Berteaud E, Lebailly P, Huchet A, Tourdias T, Kantor G, Maire JP, Vital A, Loiseau H; Gironde TSNC Registry Group. Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000–2007. *Neuro Oncol*. 2011; 13(12): 1370–1378.

Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, Meijer CJ, Willemze R. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000; 95(12): 3653-3661.

Beltran B, Castillo J, Salas R, Quiñones P, Morales D, Hurtado F, Riva L, Winer E. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma: report of four cases and review of the literature. *J Hematol Oncol*. 2009; 2:11.

Benavente Y, Casabonne D, Costas L, Robles C, Alonso E, de la Banda E, Gonzalez-Barca E, Marcos-Gragera R, Llorca J, Tardón A, Monleon JJ, Aymerich M, Campo E, Gimeno-Vázquez E, Castaño-Vinyals G, Aragonés N, Pollán M, Kogevinas M, de Sanjosé S. Established and suggested exposures on CLL/SLL etiology: Results from the CLL-MCC-Spain study. *Cancer Epidemiol*. 2018; 52:106-111.

Bende RJ, van Maldegem F, van Noesel CJ. Chronic inflammatory disease, lymphoid tissue neogenesis and extranodal marginal zone B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2009; 94(8): 1109-1123.

Boice JD Jr. Radiation and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res*. 1992; 52(19 Suppl): 5489s-5491s.

Bonadonna G, bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol*. 2004; 22(14): 2835-2841.

Bonaventure A, Harewood R, Stiller CA, Gatta G, Clavel J, Stefan DC, Carreira H, Spika D, Marcos-Gragera R, Peris-Bonet R, Piñeros M, Sant M, Kuehni CE, Murphy MFG, Coleman MP, Allemani C; CONCORD Working Group. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995-2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. *Lancet Haematol*. 2017; 4(5): e202-e217. Erratum in: *Lancet Haematol*. 2017; 4(5): e201.

Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research. Vol. II. The design and analysis of cohort studies*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. IARC Sci Publ. 1987; 82: 1-406p.

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.

Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, Kimby E, Jäger U, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24(6 Suppl): vi155-vi159.

Carbone A, Cilia AM, Gloghini A, Capello D, Perin T, Bontempo D, Canzonieri V, Tirelli U, Volpe R, Gaidano G. Primary effusion lymphoma cell lines harbouring human herpesvirus type-8. *Leuk Lymphoma*. 2000; 36(5-6): 447-456.

Castillo JJ. Plasmablastic lymphoma: are more intensive regimens needed?. *Leuk Res*. 2011; 35(12): 1547-1548.

Castillo JJ, Furman M, Beltrán BE, Bibas M, Bower M, Chen W, Díez-Martín JL, Liu JJ, Miranda RN, Montoto S, Nanaji NM, Navarro JT, Seegmiller AC, Vose JM. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*. 2012a; 118(21): 5270-5277.

Castillo JJ, Inghem RR, Reagan JL, Furman M, Dalia S, Mitri J. Obesity is associated with increased relative risk of diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014; 14(2): 122-130.

Castillo JJ, Reagan JL, Ingham RR, Furman M, Dalia S, Merhi B, Nemr S, Zarrabi A, Mitri J. Obesity but not overweight increases the incidence and mortality of leukemia in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Leuk Res*. 2012b; 36(7): 868-875.

Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, Perez K, Jabbour M, Milani C, Colvin G, Butera JN. Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated Plasmablastic lymphoma. *Oncologist*. 2010; 15(3): 293-299.

Cerhan JR, Berndt SI, Vijai J, Ghesquière H, McKay J, Wang SS, Wang Z, Yeager M, Conde L, de Bakker PI, Nieters A, Cox D, Burdett L, Monnereau A, Flowers CR, De Roos AJ, Brooks-Wilson AR, Lan Q, Severi G, Melbye M, Gu J, Jackson RD, Kane E, Teras LR, Purdue MP, Vajdic CM, Spinelli JJ, Giles GG, Albanes D, Kelly RS, Zucca M, Bertrand KA, Zeleniuch-Jacquotte A, Lawrence C, Hutchinson A, Zhi D, Habermann TM, Link BK, Novak AJ, Dogan A, Asmann YW, Liebow M, Thompson CA, Ansell SM, Witzig TE, Weiner GJ, Veron AS, Zelenika D, Tilly H, Haioun C, Molina TJ, Hjalgrim H, Glimelius B, Adami HO, Bracci PM, Riby J, Smith MT, Holly EA, Cozen W, Hartge P, Morton LM, Severson RK, Tinker LF, North KE, Becker N, Benavente Y, Boffetta P, Brennan P, Foretova L, Maynadie M, Staines A, Lightfoot T, Crouch S, Smith A, Roman E, Diver WR, Offit K, Zelenetz A, Klein RJ, Villano DJ, Zheng T, Zhang Y, Holford TR, Krickler A, Turner J, Southey MC, Clavel J, Virtamo J, Weinstein S, Riboli E, Vineis P, Kaaks R, Trichopoulos D, Vermeulen RC, Boeing H, Tjonneland A, Angelucci E, Di Lollo S, Rais M, Birmann BM, Laden F, Giovannucci E, Kraft P, Huang J, Ma B, Ye Y, Chiu BC, Sampson J, Liang L, Park JH, Chung CC, Weisenburger DD, Chatterjee N, Fraumeni JF Jr, Slager SL, Wu X, de Sanjose S, Smedby KE, Salles G, Skibola CF, Rothman N, Chanock SJ. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B-cell lymphoma. *Nat Genet.* 2014; 46(11): 1233-1238.

Ceserman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl. J Med.* 1995; 332(18): 1186-1191.

Chao C, Xu L, Abrams D, Leyden W, Horberg M, Towner W, Klein D, Tang B, Silverberg M. Survival of non-Hodgkin lymphoma patients with and without HIV infection in the era of combined antiretroviral therapy. *AIDS.* 2010; 24(11): 1765-1770.

Cheah CY, George A, Giné E, Chiappella A, Kluin-Nelemans HC, Jurczak W, Krawczyk K, Mocikova H, Klener P, Salek D, Walewski J, Szymczyk M, Smolej L, Auer RL, Ritchie DS, Arcaini L, Williams ME, Dreyling M, Seymour JF; European Mantle Cell Lymphoma Network. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Ann Oncol.* 2013; 24(8): 2119-2123.

Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, Tomotaka S, Morton LM, Weisenburger DD, Matsuo K. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol.* 2014; 164(4): 536-545.

Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, Galceran J, Martínez R, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Mateos A, Torrella A, Capocaccia R, Navarro C. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol.* 2010; 21 (3 Suppl): iii21-iii29.

Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, Ameijide A, Mateos A, Torrella A, Jiménez R, Larrañaga N, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, Sant M, Minicozzi P, Navarro C, Sánchez MJ; REDECAN Working Group. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. *Clin Transl Oncol.* 2018; 20(2): 201-211.

Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, Cabanillas F, Manning J, Cox JD. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer*. 2001; 92(3): 670-676.

Cleghorn FR, Manns A, Falk R, Hartge P, Hanchard B, Jack N, Williams E, Jaffe E, White F, Bartholomew C, et al. Effect of human T-lymphotropic virus type I infection on non-Hodgkin's lymphoma incidence. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87(13): 1009-1014.

Clèries R, Ameijide A, Buxó M, Vilardell M, Martínez JM, Alarcón F, Cordeo D, Díez-Villanueva A, Yasui Y, Marcos-Gragera R, Vilardell ML, Carulla M, Galceran J, Izquierdo A, Moreno V, Borràs JM. WebSurvCa: estimación vía web de las probabilidades de fallecimiento y de supervivencia de una cohorte. *Gac Sanit*. 2018; 32(5): 492-495.

Clèries R, Esteban L, Borràs J, Marcos-Gragera R, Freitas A, Carulla M, Buxó M, Puigdefàbregas A, Izquierdo A, Gispert R, Galceran J, Ribes J. Time trends of cancer incidence and mortality in Catalonia during 1993-2007. *Clin Transl Oncol*. 2014; 16(1): 18-28.

Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med*. 2000; 343(7): 481-492.

Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-Cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002; 346(4): 235-242.

Colli C, Leinweber B, Müllegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. *Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol*. 2004; 31(3): 232-240.

Conde L, Halperin E, Akers NK, Brown KM, Smedby KE, Rothman N, Nieters A, Slager SL, Brooks-Wilson A, Agana L, Riby J, Liu J, Adami HO, Darabi H, Hjalgrim H, Low HQ, Humphreys K, Melbye M, Chang ET, Glimelius B, Cozen W, Davis S, Hartge P, Morton LM, Schenk M, Wang SS, Armstrong B, Krickler A, Milliken S, Purdue MP, Vajdic CM, Boyle P, Lan Q, Zahm SH, Zhang Y, Zheng T, Becker N, Benavente Y, Boffetta P, Brennan P, Butterbach K, Cocco P, Foretova L, Maynadié M, de Sanjosé S, Staines A, Spinelli JJ, Achenbach SJ, Call TG, Camp NJ, Glenn M, Caporaso NE, Cerhan JR, Cunningham JM, Goldin LR, Hanson CA, Kay NE, Lanasa MC, Leis JF, Marti GE, Rabe KG, Rassenti LZ, Spector LG, Strom SS, Vachon CM, Weinberg JB, Holly EA, Chanock S, Smith MT, Bracci PM, Skibola CF. Genome-wide association study of follicular lymphoma identifies a risk locus at 6p21.32. *Nat Genet*. 2010; 42(8): 661-664.

Coté TR, Manns A, Hardy CR, Yellin FJ, Hartge P. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. AIDS/Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88(10): 675-679.

Crocetti E, trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffiotti R, Jaal J, Weber DC, Ricardi U, Slowinski J, Brandes A; RARECARE working group. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer*. 2012; 48(10):1532-1542.

d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim WS, Specht L, Bjerregaard Pedersen M, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26 (5 Suppl): v108-115.

Dandoit M, Mounier M, Guy J, Petrella T, Girard S, Casasnovas RO, Martin L, Bonnetain F, Maynadié M. The heterogeneity of changes in incidence and survival among lymphoid malignancies in a 30-year French population-based registry. *Leuk lymphoma*. 2015; 56(4): 1050-1057.

Davis FG, Freels S, Grutsch J, Barlas S, Brem S. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991. *J Neurosurg*. 1998; 88(1): 1-10.

De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, Dal Maso L, Brewster DH, Osca-Gelis G, Visser O, Maynadié M, Marcos-Gragera R, Troussard X, Agius D, Roazzi P, Meneghini E, Monnereau A; EUROCARE-5 Working Group. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000-2007: Results of EUROCARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*. 2015; 51(15): 2254-2268.

Dearden C. B- and T-cell prolymphocytic leukemia: antibody approaches. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012: 645-651.

De Jong D, Vasmel WL, De Boer JP, Verhave G, Barbé E, Casparie MK, van Leeuwen FE. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 2008; 300(17): 2030-2035.

De Sanctis V, Finolezzi E, Osti MF, Grapulin L, Alfò M, Pescarmona E, Berardi F, Natalino F, Moleti ML, Di Rocco A, Enrici RM, Foà R, Martelli M. MACOP-B and involved-field radiotherapy is an effective and safe therapy for primary mediastinal large B cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72(4): 1154-1160.

De Sanjosé S, Goedert JJ, Marsahll V, Bellas C, Benavente Y, Bosch R, Domingo A, Fernandez de Sevilla A, Servitje O, Whitby D. Risk of malignant lymphoma associated with human herpesvirus-8: a case-control study in Spain. *Br J Cancer*. 2004; 90(11): 2145-2148.

Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, Tesch H, Herrmann R, Dörken B, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, Loeffler M; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003; 348(24): 2386-2395.

Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foà R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007; 357(21): 2123-2132. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Jul 30; 361(5): 544.

Diver WR, Patel AV, Thun MJ, Teras LR, Gapstur SM. The association between cigarette smoking and non-Hodgkin lymphoid neoplasms in a large US cohort study. *Cancer Causes Control*. 2012; 23(8): 1231-1240.

Diver WR, Teras LR, Gaudet MM, Gapstur SM. Exposure to environmental tobacco smoke and risk of non-Hodgkin lymphoma in nonsmoking men and women. *Am J Epidemiol*. 2014; 179(8): 987-995.

Doll R, Cook P. Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. *Int J Cancer*. 1967; 2(3): 269-279.

Doll R, Payne P, Waterhouse J. *Cancer Incidence in five continents: a technical report*. Berlin 1966.

Dong HY, Scadden DT, de Leval L, Tang Z, Isaacson PG, Harris NL. Plasmablastic lymphoma in HIV-positive patients: an aggressive Epstein-Barr virus-associated extramedullary plasmacytic neoplasm. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(12): 1633-1641.

Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, Landgren O, Ostroumova E, Bluhm EC, Rabkin CS, Devesa SS, Linet MS. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol*. 2007; 139(5): 809-819.

Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(4 Suppl): iv62-iv71.

Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27 (5 Suppl): v83-v90. Erratum in: *Ann Oncol*. 2017 Dec 1;28(12):3109.

Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, Kluin-Nelemans JC, Ladetto M, Le Gouill S, Iannitto E, Pileri S, Rodriguez J, Schmitz N, Wotherspoon A, Zinzani P, Zucca E. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013; 24(4): 857-877.

Dunleavy K, Grant C, Eberle FC, Pittaluga S, Jaffe ES, Wilson WH. Gray zone lymphoma: better treated like Hodgkin lymphoma or mediastinal large B-cell lymphoma? *Curr Hematol Malig Rep*. 2012; 7(3): 241-247.

Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, Steinberg SM, Grant C, Wright G, Varma G, Staudt LM, Jaffe ES, Wilson WH. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013; 368(15): 1408-1416.

Eby NL, Grufferman S, Flannery CM, Schold SC Jr, Vogel FS, Burger PC. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. *Cancer*. 1988; 62(11): 2461 - 2465.

Ederer F, Heise H. Instructions to IBM 650 Programmers in Processing Survival Computations. Methodological Note No. 10. End Results Evaluation Section, National Cancer Institute. Bethesda MD: 1959.

Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, Engert A, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Hodgkin Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018; 29(4 Suppl): iv19-iv29.

Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26(5 Suppl): v78-v84.

Eloranta S, Brånvall E, Celsing F, Papworth K, Ljungqvist M, Enblad G, Ekström-Smedby K. Increasing incidence of primary central nervous system lymphoma but no improvement in survival in Sweden 2000-2013. *Eur J Haematol.* 2018; 100(1): 61-68.

Enblad G, Martinsson G, Baecklund E, Hesselager G, Sundström C, Amini RM, Hagberg H. Population-based experience on primary central nervous system lymphoma 2000-2012: the incidence in increasing. *Acta Oncol.* 2017; 56(4): 599-607.

Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, Biggar RJ; HIV/AIDS Cancer Match Study. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS.* 2006; 20(12): 1645-1654.

Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sökler M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trümper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Král Z, Fuchs M, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(7): 640-652.

Esteban L, Clèries R, Gálvez J, Pareja L, Escribà JM, Sanz X, Izquierdo A, Galcerán J, Ribes J. REGSTATTOOLS: freeware statistical tools for the analysis of disease population databases used in health and social studies. *BMC Public Health.* 2013; 13: 201.

Esteban L, Clèries R, Langohr K, Gálvez J, Pareja L, Escribà JM, Ribes J. SART (Statistical Analysis of Rates and Trends): herramienta vía web para el cálculo estadístico de indicadores poblacionales. *Gac Sanit.* 2011; 25(5): 427-431.

Estève J, Benhamou E, Raymond L. Statistical Methods in Cancer Research. Volume IV. Descriptive Epidemiology. IARC Sci Publ. 1994; 128: 1-302p.

Eurostat. Revision of the European Standard Population: Report of Eurostat's task force. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2013.

Evens AM, Kanakry JA, Sehn LH, Kritharis A, Feldman T, Kroll A, Gascoyne RD, Abramson JS, Petrich AM, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Al-Mansour Z, Adeimy C, Hemminger J, Bartlett NL, Mato A, Caimi PF, Advani RH, Klein AK, Nabhan C, Smith SM, Fabregas JC, Lossos IS, Press OW, Fenske TS, Friedberg JW, Vose JM, Blum KA. Gray zone lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: characteristics, outcomes, and prognostication among a large multicenter cohort. *Am J Hematol.* 2015; 90(9): 778-783.

Federico M, Luminari S, Dondi A, Tucci A, Vitolo U, Rigacci L, Di Raimondo F, Carella AM, Pulsoni A, Merli F, Arcaini L, Angrilli F, Stelitano C, Gaidano G, Dell'olio M, Marcheselli L, Franco V, Galimberti S, Sacchi S, Brugiattelli M. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol.* 2013; 31(12): 1506-1513. . Erratum in: *J Clin Oncol.* 2014 Apr 1; 32(10): 1095.

Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med.* 1985; 312(25):1604-1608.

Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, DiGilio A, Bashir Q, Kamble RT, Ayala E, Bacher U, Brammer JE, Cairo M, Chen A, Chen YB, Chhabra S, D'Souza A, Farooq U, Freytes C, Ganguly S, Hertzberg M, Inwards D, Jaglowski S, Kharfan-Dabaja MA, Lazarus HM, Nathan S, Pawarode A, Perales MA, Reddy N, Seo S, Sureda A, Smith SM, Hamadani M. Allogenic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol.* 2016; 174(2): 235-248.

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, Gavin A, Visser O, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018; 103: 356-387.

Ferlay J, Colombert M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019; 144(8): 1941-1953.

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013; 49(6): 1374-1403.

Fernández V, Salamero O, Espinet B, Solé F, Royo C, Navarro A, Camacho F, Beà S, Hartmann E, Amador V, Hernández L, Agostinelli C, Sargent RL, Rozman M, Aymerich M, Colomer D, Villamor N, Swerdlow SH, Pileri SA, Bosch F, Piris MA, Montserrat E, Ott G, Rosenwald A, López-Guillermo A, Jares P, Serrano S, Campo E. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res.* 2010; 70(4): 1408-1418.

Ferreri AJ, Govi S, Pasini E, Mappa S, Bertoni F, Zaja F, Montalbán C, Stelitano C, Cabrera ME, Giordano Resti A, Politi LS, Doglioni C, Cavalli F, Zucca E, Ponzoni M, Dolcetti R. Chlamydothrips eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexal lymphoma: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30(24): 2988-2994. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3903.

Ferreri AJ, Illerhaus G. The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. *Blood*. 2016; 127 (13): 1642-1699.

Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, Cabras MG, Fabbri A, Corazzelli G, Ilariucci F, Rossi G, Soffietti R, Stelitano C, Vallisa D, Zaja F, Zoppegno L, Aondio GM, Avvisati G, Balzarotti M, Brandes AA, Fajardo J, Gomez H, Guarini A, Pinotti G, Rigacci L, Uhlmann C, Picozzi P, Vezzulli P, Ponzoni M, Zucca E, Caligaris-Cappio F, Cavalli F; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009; 374(9700): 1512-1520.

Ferreri AJ, Verona C, Politi LS, Chiara A, Perna L, Villa E, Reni M. Consolidation radiotherapy in primary central nervous system lymphomas: impact on outcome of different fields and doses in patients in complete remission after upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80(1): 169-175.

Feugier P, van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, Christian B, Lepage E, Tilly H, Morschhauser F, Gaulard P, Salles G, Bosly A, Gisselbrecht C, Reyes F, Coiffier B. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005; 23(18): 4117-4126.

Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res*. 1992; 52(19 Suppl): 5465s-5467s.

Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23(33): 8447-8452.

Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012; 307(5): 491-497.

Franceschi S, Dal Maso L, La Vecchia C. Advances in the epidemiology of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms. *Int J Cancer*. 1999; 83(4): 481-485

Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) - 3rd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000.

Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) - 3rd ed, 1st revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2013.

Fuentes-Raspall R, Solans M, Auñon-Sanz C, Saez M, Marcos-Gragera R. Incidence and survival of primary central nervous system lymphoma (PCNSL): results from the Girona cancer registry (1994-2013). *Clin Transl Oncol*. 2018; 20(12):1628-1630.

Fuentes-Raspall R, Solans M, Roca-Barceló A, Vilardell L, Puigdemont M, Del Barco S, Comas R, García-Velasco A, Astudillo A, Carmona-García MC, Marcos-Gragera R. Descriptive epidemiology of primary malignant and non-malignant central nervous tumors in Spain: Results from the Girona Cancer Registry (1994-2013). *Cancer Epidemiol*. 2017; 50: 1-8.

Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, Alemán A, Torrella A, Chico M, Vicente M, Díaz JM, Larrañaga N, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Perucha J, Franch P, Navarro C, Ardanaz E, Bigorra J, Rodrigo P, Bonet RP; Redecan Working Group. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017; 19(7): 799-825.

Galceran J, Marcos-Gragera R, Soler M, Romaguera A, Ameijide A, Izquierdo A, Borràs J, de Sanjosé S, Casabona J. Cancer incidence in AIDS patients in Catalonia, Spain. *Eur J Cancer*. 2007;43(6):1085-1091.

Gall EA, Mallory TB. Malignant Lymphoma: A Clinico-Pathologic Survey of 618 Cases. *Am J Pathol*. 1942; 18(3): 381-429.

Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Júnior OC, Franco LG, Muller M, Sampaio DA, Santana A, Passos LM, Proietti F. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*: 1997; 37(2): 242-243.

Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, Federico M, Hoskin P, McNamara C, Caligaris-Cappio F, Stilgenbauer S, Marcus R, Trneny M, Dreger P, Montserrat E, Dreyling M; Panel Members of the 1st ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma. ESMO guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol*. 2013; 24(3): 561-576.

Giordano TP, Henderson LH, Landgren O, Chiao EY, Kramer JR, El-Serag H, Engels EA. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA*. 2007; 297(18): 2010-2017.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Brière J, Moskowitz CH, Schmitz N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010; 28(27): 4184-4190.

Gledhill S, Gallagher A, Jones DB, Krajewski AS, Alexander FE, Klee E, Wright DH, O'Brien C, Onions DE, Jarrett RF. Viral involvement in Hodgkin's disease: detection of clonal type A Epstein-Barr virus genomes in tumor samples. *Br J Cancer*. 1991; 64(2): 227-232.

Good DJ, Gascoyne RD. Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008; 22(5): 781-805.

Grever MR, Blanchly JS, Andritsos LA. Hairy cell leukemia: Update on molecular profiling and therapeutic advances. *Blood Rev.* 2014; 28(5): 197-203.

HAEMACARE Working Group. Manual for coding and reporting haematological malignancies. *Tumori.* 2010; 96(4): i-A32.

Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019; 94(11): 1266-1287.

Harousseau JL, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2009; 360(25): 2645-2654.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. 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.

Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994; 84(5): 1361-1392.

Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO, Peker S, Bleck O, Neuber K, Burg G, von Den Driesch P, Dummer R. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. *Cancer.* 2000; 89(8): 1835-1844.

Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Pöschel V, Zwick C, Bittenbring J, Hänel M, Wilhelm S, Schubert J, Schmitz N, Löffler M, Rube C, Pfreundschuh M. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients in aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32(11): 1112-1118.

“Hematopoesi” *L’Enciclopèdia.cat.* Barcelona: Grup Enciclopèdia Catalana.

Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med.* 1998; 128(8): 657-662.

Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, Reiser M, Metzner B, Harder H, Hegewisch-Becker S, Fischer T, Kropff M, Reis HE, Freund M, Wörmann B, Fuchs R, Planker M, Schimke J, Eimermacher H, Trümper L, Aldaoud A, Parwaresch R, Unterhalt M. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106(12): 3725-3732.

Hodgkin T. On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *Med Chir Trans.* 1832; 17: 68-114.

Hong JY, Kim HJ, Ko YH, Choi JY, Jung CW, Kim SJ, Kim WS. Clinical features and treatment outcomes of intravascular large B-cell lymphoma: a single-center experience in Korea. *Acta Haematol.* 2014; 131(1): 18-27.

Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM, Glick JH. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol.* 2004; 22(15): 3032-3038.

Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, Smith P, Robinson M, Gallop-Evans E, Coltart S, Illidge T, Madhavan K, Brammer C, Diez P, Jack A, Syndikus I. 4 Gy vs 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomized phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(4): 457-463.

Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, Pfreundschuh M, Reiser M, Metzner B, Einsele H, Peter N, Jung W, Wörmann B, Ludwig WD, Dührsen U, Eimermacher H, Wandt H, Hasford J, Hiddemann W, Unterhalt M; German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); European Mantle Cell Lymphoma Network. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008; 111(2): 558-565. Erratum in: *Blood.* 2008 Jun 15;111(12): 5761.

Hsu JL, Glaser SL. Epstein-barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2000; 34(1): 27-53.

Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, Dib M, Guillermin G, Salles B, Eschard JP, Lenain P, Casassus P, Azaïs I, Decaux O, Garderet L, Mathiot C, Fontan J, Lafon I, Virion JM, Moreau P. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27(22): 3664-3670.

Izazugaza MI, Steliarova-Foucher E, Martos MC, Zivkovic S. Non-Hodgkin's lymphoma incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer.* 2006; 42(13): 2050-2063.

Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997; 84(3): 223-43.

Jacobson C, LaCasce A. How I treat Burkitt lymphoma in adults. *Blood* 2014; 124(19): 2913-2920.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press. 2001.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood.* 2008; 112(12): 4384-4399.

Jamal A, Homa DM, O'Connor E, Babb SD, Caraballo RS, Singh T, Hu SS, King BA. Current cigarette smoking among adults-United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64(44): 1233-1240.

Jarrett RF. Risk factors for Hodgkin's lymphoma by EBV status and significance of detection of EBV genomes in serum of patients with EBV-associated Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma*. 2003; 44(3 Suppl): S27-32.

Jarrett RF, Gallagher A, Jones DB, Alexander FE, Krajewski AS, Kelsey A, Adams J, Angus B, Gledhill S, Wright DH, et al. Detection of Epstein-Barr virus genomes in Hodgkin's disease: relation to age. *J Clin Pathol*. 1991; 44(10): 844-848.

Jayasekara H, Karahalios A, Juneja S, Thursfield V, Farrugia H, English DR, Giles GG. Incidence and survival of lymphohematopoietic neoplasms according to the World Health Organization classification: a population-based study from the Victorian Cancer Registry in Australia. *Leuk lymphoma*. 2010; 51(3): 456-468.

Jegadeesh N, Rajpara R, Esiashvili N, Shi Z, Liu Y, Okwan-Duodu D, Flowers CR, Khan MK. Predictors of local recurrence after rituximab-Based chemotherapy alone in Stage III and IV diffuse large B-cell lymphoma: guiding decisions for consolidative radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 92(1): 107-112.

Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. *Cancer Registration: Principles and Methods*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. IARC Sci Publ. 1991; 95: 1-288p.

Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica*. 2001; 86(3): 266-273.

Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, Price CG, Love S, Lim J, Matthews J, Norton AJ, Amess JA, Lister TA. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol*. 1995; 13(1): 140-147.

Jönsson B, Wilking N. A global comparison regarding patient access to cancer drugs. *Ann Oncol*. 2007 (3 Suppl); 18: iii1-iii77. Erratum in: *Ann Oncol*. 2008; 19(7): 1363.

Kassambara A; Kosinski M; Biecek P, Fabian S. *survminer: Drawing Survival Curves using 'ggplot2'*. R package version 0.4.3. 2018. Available on line at <https://CRAN.R-project.org/package=survminer>.

Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, Olsen E, Kim YH, Dummer R, Pimpinelli N, Whittaker S, Hodak E, Cerroni L, Berti E, Horwitz S, Prince HM, Guitart J, Estrach T, Sanches JA, Duvic M, Ranki A, Dreno B, Ostheeren-Michaelis S, Knobler R, Wood G, Willemze R. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118(15): 4024-4035.

Khalil MO, Morton LM, Devesa SS, Check DP, Curtis RE, Weisenburger DD, Dores GM. Incidence of marginal zone lymphoma in the United States, 2001-2009 with a focus on primary anatomic site. *Br J Haematol.* 2014; 165(1): 67-77.

Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, Hosing C, Korbling M, Lee MS, Medeiros LJ, Fayad L, Samaniego F, Alousi A, Anderlini P, Couriel D, de Lima M, Giralt S, Neelapu SS, Ueno NT, Samuels BI, Hagemeister F, Kwak LW, Champlin RE. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood* 2008; 111(12): 5530-5536. Erratum in: *Blood.* 2009 Feb 12;113(7): 1613.

Kim SK, Park JE, Kim KH, Cho JM, Moon J, Yoon WS, Kim SH, Kim YI, Kim YZ, Kim HS, Dho YS, Park JS, Yoon HI, Seo Y, Sung KS, Song JH, Wee CW, Lee SH, Lim DH, Im JH, Chang JH, Han MH, Hong JB, Hwang K, Park CK, Lee YS, Gwak HS; KSNO Guideline Working Group. A National Consensus Survey for Current Practice in Brain Tumor Management III: Brain Metastasis and Primary Central Nervous System Lymphoma. *Brain Tumor Res Treat.* 2020; 8(1): 20-28.

Klein RJ, Schoenborn CA. Age adjustment using the 2000 projected U.S. population. *Healthy People 2010 Stat Notes.* 2001; 20: 1-10.

Knobel D, Zouhair A, Tsang RW, Poortmans P, Belkacémi Y, Bolla M, Oner FD, Landmann C, Castelain B, Ozsahin M; Rare Cancer Network. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study. *BMC Cancer.* 2006; 6: 118.

Krog-Jensen M, D'Amore F, Jensen MK, Christensen BE, Thorling K, Pedersen M, Johansen P, Boesen AM, Andersen E. Clinicopathological features, survival and prognostic factors of primary central nervous system lymphomas: trends in incidence of primary central nervous system lymphomas and primary malignant brain tumors in a well-defined geographical area. Population-based data from the Danish Lymphoma Registry, LYFO, and the Danish Cancer Registry. *Leuk Lymphoma.* 1995; 19(3-4): 223-233.

Kothari J, Peggs KS, Bird A, Thomson KJ, Morris E, Virchis AE, Lambert J, Goldstone AH, Linch DC, Ardeschna KM. Autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma is of most benefit early in the disease course and can result in durable remissions, irrespective of prior rituximab exposure. *Br J Haematol.* 2014; 165(3): 334-340.

Kundrat H. Über lympho-Sarkomatosis. *Wien Klin Wochenschr.* 1893; 6: 211-213, 234-238.

Kwon J, Kim IH, Kim BH, Kim TM, Heo DS. Additional survival benefit of involved-lesions radiation therapy after R-CHOP chemotherapy in limited stage diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 92(1): 91-98.

Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79(7): 859-866.

Lai R, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma: a whole-brain disease? *Neurology* 2002; 59(10): 1557-1562.

Lamy T, Loughran TP Jr. Clinical features of large granular lymphocyte leukemia. *Semin Hematol.* 2003; 40(3): 185-195.

Lamy T, Loughran TP Jr. How I treat LGL leukemia. *Blood.* 2011; 117(10): 2764-2774.

Lennert, K., Mohri, N., Stein, H. i Kaiserling, E. The Histopathology of Malignant Lymphoma. *Br J Haematol.* 1975; 31, 193-203.

Lepretre S, Touzart A, Vermeulin T, Picquenot JM, Tanguy-Schmidt A, Salles G, Lamy T, Béné MC, Raffoux E, Huguet F, Chevallier P, Bologna S, Bouabdallah R, Benichou J, Brière J, Moreau A, Tallon-Simon V, Seris S, Graux C, Asnafi V, Ifrah N, Macintyre E, Dombret H. Pediatric-Like Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy in Adults with Lymphoblastic Lymphoma: The GRAALL-LYSA LL03 Study. *J Clin Oncol.* 2016; 34(6): 572-580.

Lim SH, Beers SA, French RR, Johnson PW, Glennie MJ, Cragg MS. Anti-CD20 monoclonal antibodies: historical and future perspectives. *Haematologica.* 2010; 95(1): 135-143.

Lima M. Agressive mature natural killer cell neoplasms: from epidemiology to diagnosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 95.

Linnet MS, Vajdic CM, Morton LM, de Roos AJ, Skibola CF, Boffetta P, Cerhan JR, Flowers CR, de Sanjosé S, Monnereau A, Cocco P, Kelly JL, Smith AG, Weisenburger DD, Clarke CA, Blair A, Bernstein L, Zheng T, Miligi L, Clavel J, Benavente Y, Chiu BC. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the Interlymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014; 48: 26-40.

Liu X, Loughran TP Jr. The spectrum of large granular lymphocyte leukemia and Felty's syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2011; 18(4): 254-259.

Liu PP, Wang KF, Xia Y, Bi XW, Sun P, Wang Y, Li ZM, Jiang WQ. Racial patterns of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma: SEER analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(27): e4054.

Loughran TP Jr, Kadin ME, Starkebaum G, Abkowitz JL, Clark EA, Distech C, Lum LG, Slichter SJ. Leukemia of large granular lymphocytes: association with clonal chromosomal abnormalities and autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, and hemolytic anemia. *Ann Intern Med.* 1985; 102(2): 169-175.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114(2): 97-109.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): 803-820.

Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, Linch D, Robinson M, Jack A, Hoskin P. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomized phase III trial. *Radiother Oncol.* 2011; 100(1): 86-92.

Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer*. 1974; 34(4 Suppl): 1488-1503.

Luminari S, Cesaretti M, Rashid I, Mammi C, Montanini A, Barbolini E, Bellei M, Pennese E, Sirotti MA, Marcheselli L, Partesotti G, Bari A, Maiorana A, Bonacorsi G, Federico M. Incidence, clinical characteristics and survival of malignant lymphomas: a population-based study from a cancer registry in northern Italy. *Hematol Oncol*. 2007; 25(4): 189-197.

Lutz JM, Coleman MP. Trends in primary cerebral lymphoma. *Br J Cancer*. 1994; 70(4): 716-718.

Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol*. 1996; 14(4): 1282-1290.

Magaña M, Sangüeza P, Gil-Beristain J, Sánchez-Sosa S, Salgado A, Ramón G, Sangüeza OP. Angiocentric cutaneous T-cell lymphoma of childhood (hydroa-like lymphoma): a distinctive type of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38(4): 574-579.

Magrath I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. *Br J Haematol*. 2012; 156(6): 744-756.

Marcos-Gragera R, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Maynadie M, Luminari S, Ferretti S, Johannesen TB, Sankila R, Karjalainen-Lindsberg ML, Simonetti A, Martos MC, Raphaël M, Giraldo P, Sant M; HAEMACARE Working Group. Survival of European patients diagnosed with lymphoid neoplasms in 2000-2002: results of the HAEMACARE project. *Haematologica*. 2011; 96(5): 720-728.

Marcos-Gragera R, Cervantes-Amat M, Vicente ML, de Sanjosé S, Guallar E, Godoy C, Calvo C, Giraldo P, Sant M, Peris-Bonet R, Carmen Martos M. Population-based incidence of childhood leukaemias and lymphomas in Spain (1993-2002). *Eur J Cancer Prev*. 2010b; 19(4): 247-55.

Marcos-Gragera R, Galceran J, Martos C, de Munain AL, Vicente-Raneda M, Navarro C, Quirós-García JR, Sánchez MJ, Ardanaz E, Ramos M, Mateos A, Salmerón D, Felipe S, Peris-Bonet R. Incidence and survival time trends for Spanish children and adolescents with leukaemia from 1983 to 2007. *Clin Transl Oncol*. 2017; 19(3): 301-316.

Marcos-Gragera R, Gumà J, de Sanjosé S. Análisis de la incidencia, la supervivencia y la mortalidad según las principales localizaciones tumorales, 1985-2019: linfomas no Hodgkin *Med Clin (Barc)*. 2008; 131(Suppl 1): 72-77.

Marcos-Gragera R, Pollán M, Chirlaque MD, Gumà J, Sanchez MJ, Garau I; Non-Hodgkin's Lymphoma Working Group. Attenuation of the epidemic increase in non-Hodgkin's lymphomas in Spain. *Ann Oncol*. 2010a; 21(3 Suppl): iii90-iii96.

Marcos-Gragera R, Solans M, Galceran J, Fernández-Delgado R, Fernández-Teijeiro A, Mateos A, Quirós-García JR, Fuster-Camarena N, De Castro V, Sánchez MJ, Franch P, Chirlaque MD, Ardanaz E, Martos C, Salmerón D, Peris-Bonet R; Spanish Childhood Cancer Epidemiology Working Group. Childhood and adolescent lymphoma in Spain: incidence and survival trends over 20 years. *Clin Transl Oncol*. 2018; 20(10): 1289-1301.

Marcos-Gragera R, Vilardell L, Izquierdo A, Masuet C, Gardella S, Bernado L, De Sanjosé S, Moreno V. 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.

Martelli M, Ferreri A, Di Rocco A, Ansuinelli M, Johnson PWM. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 113: 318-327.

Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, Ellis J, Morilla R, Dearden C, Sempere A, Catovsky D. Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia. *Blood*. 1991; 78(12): 3269-3274.

McCullagh P, Nelder JA. *Generalized Linear Models*. 2nd ed. Chapman & Hall/CRC. 1989. 1-511p.

Medina EA, Orduz R, Morales OL, Martínez Ó, Baldión M, Isaza MA. Leucemia/linfoma T del adulto en pacientes infectados con HTLV-1: reporte de dos casos de Colombia. *Biomedica*. 2013; 33(4): 519-525.

Melenotte C, Million M, Audoly G, Gorse A, Dutronc H, Roland G, Dekel M, Moreno A, Cammilleri S, Carrieri MP, Protopopescu C, Ruminy P, Lepidi H, Nadel B, Mege JL, Xerri L, Raoult D. B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to *Coxiella burnetii*. *Blood*. 2016; 127(1): 113-121.

Mellemkjaer L, Pfeiffer RM, Engels EA, Gridley G, Wheeler W, Hemminki K, Olsen JH, Dreyer L, Linet MS, Goldin LR, Landgren O. Autoimmune disease in individuals and close family members and susceptibility to non-Hodgkin's lymphoma. *Arthritis Rheum* 2008; 58(3): 657-666.

Ministerio de Agricultura, alimentación y medio ambiente. Madrid, 2012. Catálogo de Publicaciones de la Administración General del Estado: <http://publicacionesoficiales.boe.es/>.

Miranda-Filho A, Piñeros M, Znaor A, Marcos-Gragera R, Steliarova-Foucher E, Bray F. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control*. 2019; 30(5): 489-499.

Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation—a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol*. 2004; 124(2): 151-159.

Monnereau A, Slager SL, Hughes AM, Smith A, Glimelius B, Habermann TM, Berndt SI, Staines A, Norman AD, Cerhan JR, Sampson JN, Morton LM, Clavel J. Medical history, lifestyle, and occupational risk factors for hairy cell leukemia: the Interlymph Non-Hodgkin Lymphoma subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014 (48): 115-124.

Morris P, Correa D, Yahalom J, Raizer JJ, Schiff D, Grant B, Grimm S, Lai RK, Reiner AS, Panageas K, Karimi S, Curry R, Shah G, Abrey LE, DeAngelis LM, Omuro A. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidations reduced-dose whole-brain Radiotherapy and Citarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol*. 2013; 31(31): 3971-3979.

Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, Bracci PM, de Sanjosé S, Smedby KE, Chiu BC, Zhang Y, Mbulaiteye SM, Monnereau A, Turner JJ, Clavel J, Adami HO, Chang ET, Glimelius B, Hjalgrim H, Melbye M, Crosignani P, di Lollo S, Miligi L, Nanni O, Ramazzotti V, Rodella S, Costantini AS, Stagnaro E, Tumino R, Vindigni C, Vineis P, Becker N, Benavente Y, Boffetta P, Brennan P, Cocco P, Foretova L, Maynadié M, Nieters A, Staines A, Colt JS, Cozen W, Davis S, de Roos AJ, Hartge P, Rothman N, Severson RK, Holly EA, Call TG, Feldman AL, Habermann TM, Liebow M, Blair A, Cantor KP, Kane EV, Lightfoot T, Roman E, Smith A, Brooks-Wilson A, Connors JM, Gascoyne RD, Spinelli JJ, Armstrong BK, Krickler A, Holford TR, Lan Q, Zheng T, Orsi L, Dal Maso L, Franceschi S, La Vecchia C, Negri E, Serraino D, Bernstein L, Levine A, Friedberg JW, Kelly JL, Berndt SI, Birmann BM, Clarke CA, Flowers CR, Foran JM, Kadin ME, Paltiel O, Weisenburger DD, Linet MS, Sampson JN. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014; 48: 130-144.

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.

Mounier M, Bossard N, Remontet L, Belot A, Minicozzi P, De Angelis R, Capocaccia R, Iwaz J, Monnereau A, Troussard X, Sant M, Maynadié M, Giorgi R; EURO CARE-5 Working Group; CENSUR Working Survival Group. Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (Eurocare- 5). *Lancet Haematol*. 2015; 2(11): e481-e491.

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.

Ng AK, Dabaja BS, Hoppe RT, Illidge T, Yahalom J. Re-examining the role of radiation therapy for diffuse large B-cell lymphoma in the modern era. *J Clin Oncol*. 2016; 34(13): 1443-1447.

Nomura Y, Karube K, Suzuki R, Ying G, Takeshita M, Hirose S, Nakamura S, Yoshino T, Kikuchi M, Ohshima K. High-grade mature B-cell lymphoma with Burkitt-like morphology: results of a clinicopathological study of 72 Japanese patients. *Cancer Sci*. 2008; 99(2): 246-252.

Ogawa Y, Watanabe D, Hirota K, Ikuma M, Yajima K, Kasai D, Mori K, Ota Y, Nishida Y, Uehira T, Mano M, Yamane T, Shirasaka T. Rapid multiorgan failure due to large B-cell lymphoma arising in human herpesvirus-8-associated multicentric Castleman's disease in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Intern Med*. 2014; 53(24): 2805-2809.

Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, Du MQ, Dupin N, Diss TC, Hamoudi R, Daniel MT, Agbalika F, Boshoff C, Clauvel JP, Isaacson PG, Meignin V. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood*. 2002; 99(7): 2331-2336.

Omuro AM, Ben-Porat LS, Panageas KS, Kim AK, Correa DD, Yahalom J, Deangelis LM, Abrey LE. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol*. 2005; 62(10): 1595-1600.

Orem J, Mbidde EK, Lambert B, de Sanjose S, Weiderpass E. Burkitt's lymphoma in Africa, a review of the epidemiology and etiology. *Afr Health Sci*. 2007; 7(3): 166-175

Park JH, Shin HT, Lee DY, Lee JH, Yang JM, Jang KT, Ko YH. World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification of cutaneous lymphoma in Korea: a retrospective study at a single tertiary institution. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67(6): 1200-1209.

Percy C, Van Holten V, Muir CS. *International Classification of Diseases for Oncology*. Second edition. World Health Organisation. Geneva. 1990.

Perme MP, Stare J, Estève J. On estimation in relative survival. *Biometrics*. 2012; 68(1): 113-120.

Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, Gill DS, Walewski J, Pettengell R, Jaeger U, Zinzani PL, Shpilberg O, Kvaloy S, de Nully Brown P, Stahel R, Milpied N, López-Guillermo A, Poeschel V, Grass S, Loeffler M, Murawski N; MabThera International Trial (MInT) Group. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011; 12(11): 1013-1022.

Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani PL, Stahel R, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Lehtinen T, López-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M; MabThera International Trial Group. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006; 7(5): 379-391.

Phekoo KJ, Jack RH, Davies E, Moller H, Schey SA; South Thames Haematology Specialist Committee. The incidence and survival of Waldenström's Macroglobulinaemia in South East England. *Leuk Res*. 2008; 32(1): 55-59.

Pilichowska M, Pittaluga S, Ferry JA, Hemminger J, Chang H, Kanakry JA, Sehn LH, Feldman T, Abramson JS, Kritharis A, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Lossos IS, Press OW, Fenske TS, Friedberg JW, Vose JM, Blum KA, Jagadeesh D, Woda B, Gupta GK, Gascoyne RD, Jaffe ES, Evens AM. Clinicopathologic consensus study of gray zone lymphoma with features intermediate between DLBCL and classical HL. *Blood Adv*. 2017; 1(26):2600-2609.

Podar K, Tai YT, Hideshima T, Vallet S, Richardson PG, Anderson KC. Emerging therapies for multiple myeloma. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2009; 14(1): 99-127.

Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E, Facchetti F, Mazzucchelli L, Yoshino T, Murase T, Pileri SA, Doglioni C, Zucca E, Cavalli F, Nakamura S. Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (21): 3168-3173.

Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, Kamada N, Dohy H, Matsuo T, Matsui T, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res*. 1994; 137(2 Suppl): S68-97.

Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005; 24(39): 6058-6068.

Pulte D, Gondos A, Brenner H. Ongoing improvement in outcomes for patients diagnosed as having Non-Hodgkin lymphoma from the 1990s to the early 21st century. *Arch Intern Med*. 2008, 168(5): 469-476.

Quintanilla-Martinez L, Ridaura C, Nagl F, Saez-de-Ocariz M, Durán-McKinster C, Ruiz-Maldonado R, Alderete G, Grube P, Lome-Maldonado C, Bonzheim I, Fend F. Hydroa vacciniforme-like lymphoma: a chronic EBV+ lymphoproliferative disorder with risk to develop a systemic lymphoma. *Blood* 2013, 122(18): 3101-3110.

Raderer M, Wöhrer S, Streubel B, Troch M, Turetschek K, Jäger U, Skrabcs C, Gaiger A, Drach J, Poespoek A, Formanek M, Hoffmann M, Hauff W, Chott A. Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: a single-center experience. *J Clin Oncol*. 2006; 24(19): 3136-3141.

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JFRajkumar SV, International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12): e538-e548.

Rappaport, H. Tumors of the hematopoietic system. *Atlas of Tumor Pathology*. Washington, DC: Armed Forces Institut of Pathology. 1966.

R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2017. Available online at <https://www.R-project.org/>.

Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San-Miguel JF, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC; Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005; 352(24): 2487-2498.

Ríos-Tamayo R, Sáinz J, Martínez-López J, Puerta JM, Chang DY, Rodríguez T, Garrido P, de Veas JL, Romero A, Moratalla L, López-Fernández E, González PA, Sánchez MJ, Jiménez-Moleón JJ, Jurado M, Lahuerta JJ. Early mortality in multiple myeloma: the time-dependent impact of comorbidity: A population-based study in 621 real-life patients. *Am J Hematol*. 2016; 91(7): 700-704.

Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26 (5 Suppl): v100-v107.

Rochford R, Cannon MJ, Mormann AM. Endemic Burkitt's lymphoma: a polymicrobial disease? *Nat Rev Microbiol*. 2005; 3(2): 182-187.

Rohatiner AZ, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberger D, Matthews J, Gribben JG, Mauch PM, Lister TA, Freedman AS. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow up. *J Clin Oncol*. 2007; 25(18): 2554-2559.

Rosenberg SA. Karnofsky memorial lecture. The low-grade non-Hodgkin's lymphomas: challenges and opportunities. *J Clin Oncol*. 1985; 3(3): 299-310.

Ruf IK, Rhyne PW, Yang H, Borza CM, Hutt-Fletcher LM, Cleveland JL, Sample JT. Epstein-Barr virus regulates c-MYC, apoptosis and tumorigenicity in Burkitt lymphoma. *Mol Cell Biol*. 1999; 19(3): 1651-1660.

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balsler C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W; Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicenter, randomized, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013; 381(9873): 1203-1210. Erratum in: *Lancet*. 2013 Apr 6; 381(9873): 1184.

Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Feugier P, Bouabdallah R, Catalano JV, Brice P, Caballero D, Haioun C, Pedersen LM, Delmer A, Simpson D, Leppa S, Soubeyran P, Hagenbeek A, Casasnovas O, Intragumtornchai T, Fermé C, da Silva MG, Sebban C, Lister A, Estell JA, Milone G, Sonet A, Mendila M, Coiffier B, Tilly H. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9759): 42-51. Erratum in: *Lancet*. 2011 Apr 2; 377(9772): 1154.

Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116(19): 3724-3734.

Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleczeck B, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Monnereau A, Osca-Gelis G, Visser O, De Angelis R; EUROCARE-5 Working Group. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EUROCARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(9): 931-942. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2014;15 (10): 417.

Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, Rimsza L, Pileri SA, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Armitage JO, Weisenburger DD; International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008; 111(12): 5496-5504.

Schommers P, Wyen C, Hentrich M, Gillor D, Zoufaly A, Jensen B, Bogner JR, Thoden J, Wasmuth JC, Fätkenheuer G, Hoffmann C.. Poor outcome of HIV-infected patients with plasmablastic lymphoma: results from the German AIDS-related lymphoma cohort study. *AIDS.* 2013; 27(5): 842-845.

Schorb E, Finke J, Ferreri AJ, Ihorst G, Mikesch K, Kasenda B, Fritsch K, Fricker H, Burger E, Grishina O, Valk E, Zucca E, Illerhaus G. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant compared with conventional chemotherapy for consolidation in newly diagnosed primary CNS lymphoma--a randomized phase III trial (MATRix). *BMC Cancer.* 2016; 16: 282.

Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, MacPherson N, O'Reilly S, Spinelli JJ, Sutherland J, Wilson KS, Gascoyne RD, Connors JM. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol.* 2005; 23(22): 5027-5033.

Shah A, Diehl LF, St Clair EW. T-cell large granular lymphocyte leukemia associated with rheumatoid arthritis and neutropenia. *Clin Immunol.* 2009; 132(2): 145-152.

Shah GD, Yahalom J, Correa DD, Lai RK, Raizer JJ, Schiff D, LaRocca R, Grant B, DeAngelis LM, Abrey LE. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25(30): 4730-4735.

Shi Z, Das S, Okwan-Duodu D, Esiashvili N, Flowers C, Chen Z, Wang X, Jiang K, Nastoupil LJ, Khan MK. Patterns of failure in advanced Stage diffuse large B-cell Lymphoma patients after complete response to R-CHOP immunochemotherapy and the emerging role of consolidative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 86(3): 569-577.

Shiels MS, Cole SR, Wegner S, Armenian H, Chmiel JS, Ganesan A, Marconi VC, Martinez-Maza O, Martinson J, Weintrob A, Jacobson LP, Crum-Cianflone NF. Effect of HAART on incident cancer and noncancer AIDS events among male HIV seroconverters. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 48(4): 485-490.

Shiels MS, Engels EA, Linet MS, Clarke CA, Li J, Hall HI, Hartge P, Morton LM. The epidemic of non-Hodgkin lymphoma in the United States: disentangling the effect of HIV, 1992-2009. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(6): 1069-1078.

Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, Clarke CA, Morton LM, Nogueira L, Pawlish K, Yanik EL, Suneja G, Engels EA. Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S. *Br J Haematol.* 2016; 174(3): 417-424.

Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, Nakamura S. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* 2009; 10(9): 895-902.

Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, Murase T, Ichikawa N, Okamoto M, Niitsu N, Kosugi H, Tsukamoto N, Miwa H, Asaoku H, Kikuchi A, Matsumoto M, Saburi Y, Masaki Y, Yamaguchi M, Nakamura S, Naoe T, Kinoshita T. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by de IVL study group in Japan. *J Clin Oncol.* 2008; 26(19): 3189-3195.

Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol.* 1991; 79(3): 428-437.

Shin SH, Jung KW, Ha J, Lee SH, Won YJ, Yoo H. Population-based Incidence and Survival for Primary Central Nervous System Lymphoma in Korea, 1999-2009. *Cancer Res Treat.* 2015; 47(4): 569-574.

Sibon D, Fournier M, Brière J, Lamant L, Haioun C, Coiffier B, Bologna S, Morel P, Gabarre J, Hermine O, Sonet A, Gisselbrecht C, Delsol G, Gaulard P, Tilly H. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol.* 2012; 30(32): 3939-3946.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(1): 7-30.

Skibola CF, Slager SL, Berndt SI, Lightfoot T, Sampson JN, Morton LM, Weisenburger DD. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for adult acute lymphocytic leukemia: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014. 2014; 48: : 125-129.

Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwit-MacDonald A, Sundström C, Akerman M, Melbye M, Glimelius B, Adami HO. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(1): 51-60.

Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 2015; 112(9): 1575-1584.

Solans M, Fàbrega A, Morea D, Auñon-Sanz C, Granada I, Roncero JM, Blanco A, Kelleher N, Buch J, Saez M, Marcos-Gragera R. Population-based incidence of lymphoid neoplasms: Twenty years of epidemiological data in the Girona province, Spain. *Cancer Epidemiol.* 2019; 58: 8-11.

Solans M, Osca-Gelis G, Comas R, Roncero JM, Gallardo D, Marcos-Gragera R, Saez M. Challenges in assessing the real incidence of chronic lymphocytic leukemia: 16 years of epidemiological data from the province of Girona, Spain. *Cancer Causes Control*. 2018; 29(3): 379-382.

Solans M, Serra L, Renart G, Osca-Gelis G, Comas R, Vilardell L, Gallardo D, Marcos-Gragera R. Incidence and survival of Hodgkin lymphoma patients in Girona (Spain) over three decades: a population-based study. *Eur J Cancer Prev*. 2017; 26: S164-S169.

Soumerai JD, Sohani AR, Abramson JS. Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control*. 2014; 21 (4): 266-278.

Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT; International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 92(1): 32-39.

Stansfeld AG, Diebold J, Noel H., Kapanci Y, Rilke F, Kelényi G, Sundstrom C, Lennert K, van Unnik JA, Mioduszewska O, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet*. 1988; 1(8580): 292-293. Erratum in: *Lancet* 1988; 1(8581): 372.

Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. 2005; 103(7): 1457-1467.

Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood* 2006; 107(8): 3034-3044.

Sud A, Dearden C. T-cell Prolymphocytic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017; 31(2): 273-283.

Sweetenham JW, Pearce R, Taghipour G, Blaise D, Gisselbrecht C, Goldstone AH. Adult Burkitt's and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma--outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first remission or at relapse: results from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 1996; 14(6): 2465-2472.

Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol*. 2005; 23(22): 5019-5026.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoids Tissues. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon. France: IARC. 2008.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Guielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20): 2375-2390.

Tabata N, Aiba S, Ichinohazama R, Kikuchi K, Aoyama H, Watanabe M, Tagami H. Hydroa vacciniforme-like lymphomatoid papulosis in a Japanese child: a new subset. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32 (2 Pt 2): 378-381.

Tan SH, Sim CS, Ong BH. Cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides in Singapore: a clinicopathological analysis using recent classification systems. *Br J Dermatol.* 2003; 149(3): 542-553.

Tang Y, Horikoshi M, Li W. ggfortify: Unified Interface to Visualize Statistical Result of Popular R Packages. *The R Journal.* 2016; 8. Available online <https://journal.r-project.org/>.

Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(6): 443-459.

Teras LR, Kitahara CM, Birman BM, Hartge PA, Wang SS, Robien K, Patel AV, Adami HO, Weiderpass E, Giles GG, Singh PN, Alavanja M, Beane Freeman LE, Bernstein L, Buring JE, Colditz GA, Fraser GE, Gapstur SM, Gaziano JM, Giovannucci E, Hofmann JN, Linet MS, Neta G, Park Y, Peters U, Rosenberg PS, Schairer C, Sesso HD, Stampfer MJ, Visvanathan K, White E, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, de González AB, Purdue MP. Body size and multiple myeloma mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *Br J Haematol.* 2014; 166(5): 667 - 676.

Therneau T. *A Package for Survival Analysis in S.* version 2.38. 2015. Available online at <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.

Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, Moullet I, Bouafia F, Felman P, Salles G, Coiffier B. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 2000; 95(3): 802-806. Erratum in: *Blood* 2000 Apr 15; 95(8): 2481.

Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26(5 Suppl): v116-v125.

Turner JJ, Morton LM, Linet MS, Clarke C, Kadin ME, Vajdic CM, Monnereau A, Maynadié M, Chiu BC, Marcos-Gragera R, Costantini AS, Cerhan JR, Weisenburger DD. InterLymph hierarchical classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research based on the WHO classification (2008): update and future directions. *Blood* 2010; 116(20): e90-e98.

Tyczynski JE, Demaret E, Parkin DM. Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe. The ENCR recommendations. Lyon: International Agency for Research on Cancer. IARC technical publication 2003; 40: 1-110p.

UERC. CanGir. El càncer a Girona 2010-2012. Projeccions de la incidència 2017. Unitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona (UERC). Pla Director d'Oncologia (PDO). Institut Català d'Oncologia (ICO)., eds. 2016; 5: 1-108p.

van der Sanden GA, Schouten LJ, van Dijck JA, van Andel JP, van der Maazen RW, Coebergh JW; Working Group of Specialists in Neuro-Oncology in the Southern and Eastern Netherlands. Primary central nervous system lymphomas: incidence and survival in the Southern and Eastern Netherlands. *Cancer*. 2002; 94(5): 1548-1556.

van de Schans SA, Gondos A, van Spronsen DJ, Rachtan J, Holleczeck B, Zanetti R, Coebergh JW, Janssen-Heijnen ML, Brennet H. Improving relative survival, but large remaining differences in survival for non-Hodgkin's lymphoma across Europe and the United States from 1990 to 2004. *J Clin Oncol*. 2011; 29(2): 192-199.

van Leeuwen MT, Turner JJ, Joske DJ, Falster MO, Srasuebkul P, Meagher NS, Grulich AE, Giles GG, Vajdic CM. Lymphoid neoplasm incidence by WHO subtype in Australia 1982-2006. *Int. J. Cancer*. 2014; 135(9): 2146-2156.

Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK, Beriwal S. Treatment selection and survival outcomes in early-stage diffuse large B-cell lymphoma: do we still need consolidative radiotherapy?. *J Clin Oncol*. 2015; 33(32): 3710-3717.

Viladiu P, Izquierdo A, Marcos R, Vilardell L, Bosch FX, Moreno V, Borràs JM, Borràs J, Galceran J. *El càncer en Girona, 1994-1997*. Girona: Institut d'Assistència Sanitària (IAS); 2000. ISBN 8439353405.

Virchow R. *Die Krankhaften Geschwülste*. Hirschwald Berlin. 1863; 2: 728-738. <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-62231840RX2-mvpart>

Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C, Baldini L, De Angelis F, Tucci A, Botto B, Chiappella A, Chiarenza A, Pinto A, De Renzo A, Zaja F, Castellino C, Bari A, Alvarez De Celis I, Evangelista A, Parvis G, Gamba E, Lobetti-Bodoni C, Ciccone G, Rossi G. Rituximab maintenance compared with observation after brief first-line R-FND chemoimmunotherapy with rituximab consolidation in patients age older than 60 years with advanced follicular lymphoma: a phase III randomized study by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2013; 31(27): 3351-3359.

Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, Illerhaus G, Illidge T, Zucca E, Campo E, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Extranodal diffuse large B-Cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27(5 Suppl): v91-v102.

Wang SS, Flowers CR, Kadin ME, Chang ET, Hughes AM, Ansell SM, Feldman AL, Lightfoot T, Boffetta P, Melbye M, Lan Q, Sampson JN, Morton LM, Zhang Y, Weisenburger DD. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for peripheral T-cell lymphomas: the interLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014(48): 66-75.

Waterhouse JAH, Muir CS, Correa P, Powell J. *Cancer incidence in five continents, Vol. III*. Lyon: IARC Scientific Publications 1976.

Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005: 373-376.

Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexametasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007; 357(21): 2133-2142.

Weiss LM, Strickler JG, Warnke RA, Purtilo DT, Sklar J. Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *Am J Pathol*. 1987; 129(1): 86-91.

Wickham H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York, 2016.

Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R, Lokhorst H, Sonneveld P; Dutch-Belgium Cooperative Group HOVON. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 study. *J Clin Oncol*. 2010; 28(19): 3160-3166.

Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2013; 24(6 Suppl): vi149-vi154.

Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Pimpinelli N, Sander C, Santucci M, Sterry W, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105(10): 3768-3785.

Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, Berti E, Santucci M, Assaf C, Canninga-van Dijk MR, Carlotti A, Geerts ML, Hahtola S, Hummel M, Jeskanen L, Kempf W, Massone C, Ortiz-Romero PL, Paulli M, Petrella T, Ranki A, Peralto JL, Robson A, Senff NJ, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ; EORTC Cutaneous Lymphoma Group. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 2008; 111(2): 838-845.

Wobser M, Kneitz H, Bröcker EB, Becker JC. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type, treated with a modified R-CHOP immunochemotherapy-diagnostic and therapeutic challenges. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011; 9(3): 204-211.

World Health Organization. *International Classification of Diseases for Oncology*. Geneva: World Health Organization; 1976.

Wu Y, Den Z, Lin Y. Accuracy of Susceptibility-Weighted Imaging and Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging for Differentiating High-Grade Glioma from Primary Central Nervous System Lymphomas: Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2018; 112: :e617-e623.

Yahalom, Mauch P. The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2002; 13(1 Suppl): 79-83.

Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, Maeda Y, Hashimoto C, Suh C, Izutsu K, Ishida F, Isobe Y, Sueoka E, Suzumiya J, Kodama T, Kimura H, Hyo R, Nakamura S, Oshimi K, Suzuki R. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol*. 2011; 29(33): 4410-4416.

Yasunaga J, Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I induces adult T-cell leukemia: from clinical aspects to molecular mechanisms. *Cancer Control*. 2007; 14(2): 133-140.

Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K, Matsuno Y, Ichinohasama R, Okamoto M, Yamaguchi M, Tamaru J, Uike N, Hashimoto Y, Morishima Y, Suchi T, Seto M, Nakamura S. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood*. 2000; 95(7): 2253-2261.

Ye X, Mahmud S, Skrabek P, Lix L, Johnston JB. Long-term time trends in incidence, survival and mortality of lymphomas by subtype among adults in Manitoba, Canada: a population-based study using cancer registry data. *BMJ Open*. 2017; 7(7): e015106.

Yu JB, McNiff JM, Lund MW, Wilson LD. Treatment of primary cutaneous CD30+ anaplastic large-cell lymphoma with radiation therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2008; 70(5): 1542-1545

Zhang Y, Holford TR, Leaderer B, Boyle P, Zahm SH, Flynn S, Tallini G, Owens PH, Zheng T. 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.

Zhou Y, Wang H, Fang W, Romaguer JE, Zhang Y, Delasalle KB, Kwak L, Yi Q, Du XL, Wang M. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer*. 2008; 113(4): 791-798.

Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005; 165(20): 2337-2344.

Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, Ricardi U, Salar A, Stamatopoulos K, Thieblemont C, Wotherspoon A, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2020; 31(1): 17-29.

Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, Cortelazzo S, Motta T, Gospodarowicz MK, Patterson BJ, Ferreri AJ, Ponzoni M, Devizzi L, Giardini R, Pinotti G, Capella C, Zinzani PL, Pileri S, López-Guillermo A, Campo E, Ambrosetti A, Baldini L, Cavalli F; International Extranodal Lymphoma Study Group. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003; 101(7): 2489-2495.

Zucca E, Copie-Bergman C, Ricard U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24 (6 Suppl): vi144-vi148.