



Original

Estudio de incidencia de las neoplasias hematopoyéticas en Castilla y León

José Antonio Rodríguez-García^{a,*}, Lourdes Vázquez^b, Fernando Ramos^a, Beatriz Cuevas^c, Alejandro Martín^{b,d}, Alicia Smucler^e, Dulce Nombre Guerola^f, Alberto Cantalapiedra^g, José María Alonso^h, Silvia Fernández^a, Eva Díez^b, María Jesús Rodríguezⁱ, María José Calmuntia^j, Carlos Aguilar^k, Magdalena Sierra^d, José Antonio Gracia^k, María José Cebeira^f, Rosa Cantalejo^l y en nombre del Grupo de trabajo del Registro de Enfermedades Hematológicas de Castilla y León (REHCL), Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia

^aServicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

^bServicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^cServicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Burgos, Burgos, España

^dServicio de Hematología, Complejo Asistencial de Zamora, Zamora, España

^eServicio de Hematología, Hospital El Bierzo, Ponferrada, León, España

^fServicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^gServicio de Hematología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^hServicio de Hematología, Complejo Asistencial de Palencia, Palencia, España

ⁱServicio de Hematología, Complejo Asistencial de Ávila, Ávila, España

^jServicio de Hematología, Complejo Asistencial de Segovia, Segovia, España

^kServicio de Hematología, Complejo Asistencial de Soria, Soria, España

^lServicio de Hematología, Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero, Burgos, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de agosto de 2013

Aceptado el 13 de marzo de 2014

On-line el xxx

Palabras clave:

Epidemiología

Incidencia

Neoplasias hematopoyéticas

Leucemia

Linfoma

Mieloma

Neoplasias mieloides

Neoplasias linfoides

RESUMEN

Fundamento y objetivo: Conocer la incidencia de las neoplasias hematopoyéticas (NH) en Castilla y León, una región de 2,5 millones de habitantes, y su distribución en función de la edad, el sexo y el subtipo histológico.

Pacientes y método: Se ha analizado el perfil epidemiológico en función de las variables descritas de las 10.943 NH diagnosticadas durante un período de 10 años, comparándolo con el de otros estudios.

Resultados: La incidencia ajustada por edad alcanzó 29,4 casos/10⁵ habitantes-año, con ciertas variaciones geográficas. La edad media fue de 67,3 años, con un punto de inflexión entre la sexta y séptima décadas de la vida, a partir del cual se produjo un aumento muy importante de la incidencia. A medida que avanzaba la edad, ocurrieron de forma paralela otros 2 hechos relevantes: una disminución de la incidencia de los procesos linfoides y el aumento de la de las neoplasias de bajo grado de agresividad. Los procesos linfoides de bajo grado representaron la mitad de los casos del registro, mostraron una mayor preferencia por el sexo masculino y alcanzaron la moda antes que el resto de las NH. La incidencia de neoplasias mieloides (9,5) fue superior a la descrita en otros registros europeos, especialmente en los países del sur de Europa, contrariamente a lo observado con las neoplasias linfoides (20,0).

Conclusiones: Se observó una mayor incidencia de neoplasias mieloides y menor de linfoides de lo esperado. El punto de inflexión de incidencia se situó entre la sexta y séptima décadas de la vida, con predominio del sexo masculino, que se reduce con el aumento de la edad. La mayor incidencia de NH se observó en la zona donde se concentra una mayor densidad de industrias potencialmente contaminantes.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jrodriguezgar@saludcastillayleon.es (J.A. Rodríguez-García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.03.037>

0025-7753/© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Incidence of haematological neoplasms in Castilla y León

ABSTRACT

Keywords:
Epidemiology
Incidence
Haematological neoplasms
Leukemia
Lymphoma
Myeloma
Myeloid neoplasms
Lymphoid neoplasms

Background and objective: We aimed to assess the incidence of haematological neoplasms (HNs) in Castilla y León (2,5 million inhabitants) and its distribution by age, gender and histological type.

Patients and method: The epidemiological profile based on the described variables of the 10,943 HNs diagnosed during a 10-years period was analyzed, compared with other studies.

Results: The overall age-adjusted incidence was 29.4 cases/10⁵ inhabitants-year, with some geographical differences. The mean age was 67.3 years, with a turning point between the 6th-7th decades of life from which there was a very significant increase of incidence. Two relevant facts were simultaneous with advancing age: decreased lymphoid neoplasms incidence and increased low degree neoplasms incidence. Lymphoid low degree neoplasms accounted for half of the registered processes, showed the greatest preference for male and reached the mode before the rest of neoplasms. Myeloid neoplasms incidence (9.5) was higher than that reported in other European registries, specially compared to southern European countries, opposite to lymphoid neoplasms incidence (20.0).

Conclusions: A higher myeloid neoplasms incidence and lower lymphoid one than expected was observed. The turning point of incidence is between the 6th-7th decades of life, with a preference for male that decreases with age. There is an increased incidence of HNs in the area where a higher density of potentially polluting facilities is concentrated.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las neoplasias hematopoyéticas (NH) constituyen un grupo heterogéneo de procesos que surgen por la combinación de factores externos –ambientales¹ e individuales^{2,3} y factores genéticos⁴ en una proporción indeterminada^{5,6}. Los datos sobre su incidencia en España son escasos⁷⁻⁹, habitualmente de carácter local¹⁰⁻¹², y en ocasiones obtenidos durante períodos de tiempo muy limitados. A ello se añaden los cambios de clasificación de algunos procesos en los últimos años¹³⁻¹⁶, lo que complica su estudio longitudinal.

Castilla y León (CyL) tiene unos 2,5 millones de habitantes y muestra un bajo crecimiento vegetativo, lo que motiva un índice de envejecimiento muy elevado, superior a la media española (1,90 frente a 1,16). Aunque más del 60% de la población trabaja en el sector terciario, existen varias industrias que podrían contribuir al desarrollo de las neoplasias hematopoyéticas como consecuencia de la emisión al medio ambiente de sustancias potencialmente tóxicas. Destacan una central nuclear, 4 centrales térmicas –entre ellas la segunda mayor del país–, así como industrias metalúrgicas y cementeras.

Los objetivos de este estudio son: 1) describir la incidencia de cada uno de estos procesos en la comunidad de CyL durante un período de 10 años, y 2) analizar su distribución en función de la edad, el sexo y el subtipo histológico.

Material y métodos

Se han registrado todas las NH diagnosticadas durante el período 2002-2011 en los hospitales de CyL que cuentan con servicio de Hematología. Han participado 12 hospitales, que cubren toda la comunidad autónoma, con la excepción de la comarca de Miranda de Ebro, en el noreste de la provincia de Burgos. Los casos fueron detectados mediante la consulta de todos los registros clínicos hospitalarios disponibles (informes de alta y archivos de consulta y de estudios de laboratorio). Se analizaron únicamente los casos incidentes, excluyendo tanto los diagnosticados antes del inicio del estudio como los registros duplicados. Al ser procesos que precisan de un hematólogo para su diagnóstico y tratamiento, consideramos que son pocos los que pueden haber quedado sin registrar. En cualquier caso, al no haber consultado

registros de mortalidad, la incidencia documentada en este estudio debe ser tomada como la incidencia mínima en la zona de interés. El estudio se realizó sobre una base poblacional de 2.488.769 habitantes, tras excluir a la población del área de salud de Miranda de Ebro, por no disponer de datos.

Se ha registrado la edad de los pacientes, el sexo, su centro de procedencia y el tipo de proceso, manteniendo el carácter anónimo de los registros. Los diagnósticos fueron realizados siguiendo las clasificaciones vigentes durante el período de estudio, aunque su denominación se ha actualizado siguiendo la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud^{14,17}.

Las neoplasias se han clasificado en 2 grandes grupos: mieloides y linfoides, distinguiéndose en cada uno de ellos varios subgrupos: leucemias agudas (LA), síndromes mielodisplásicos (SMD), neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPc), neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (NMD/MP) y neoplasias de mastocitos (NMast) entre las primeras, y neoplasias de precursores B y T (NPrecB/T), neoplasias de células B maduras (NBmad), neoplasias de células T y NK maduras (NT/NKmad) y linfoma de Hodgkin (LH) entre las segundas. Hemos analizado su distribución por subtipos, la edad media de presentación de cada proceso, la incidencia ajustada por edad a la población estándar europea (IAPE) desagregada por sexos (empleando el método directo y considerando 3 grupos de edad: menores de 15 años, entre 15-64 años y personas de 65 años o más), así como la incidencia específica para cada década. Para cada grupo de procesos se ha calculado también la incidencia ajustada a la población mundial (IAPM), así como las tasas brutas de incidencia para cada sexo y subtipo, dividiendo a la población en 10 categorías: 0-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89 y 90 o más años. En los datos globales de incidencia ajustada se describe también el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). El análisis de la incidencia ajustada por edad de cada área de la comunidad de CyL se realizó también por el método directo, considerando la población europea como población estándar^{18,19}.

Hemos considerado NH de alto grado de agresividad (NHAG) a las LA de extirpe mieloides, los SMD de alta tasa proliferativa (aquellos con más de un 5% de blastos en la médula ósea o más de un 1% en sangre periférica), las NPrecB/T y las neoplasias de células B, T o NK maduras de alto grado de malignidad. Del mismo modo, hemos incluido dentro del grupo de neoplasias de bajo grado de agresividad (NHBG) a los SMD de baja tasa proliferativa, las NMPc,

Tabla 1A

Distribución de las neoplasias según diversas variables (temporal, etaria, geográfica y por sexo). Número de casos registrados de cada tipo de neoplasia a lo largo del período de estudio

n	LA	SMD	NMPc	NMP/MD	NMast	NPrecB/T	NBmad	NT/NKmad	LH	NH
2002	66	107	111	14	2	21	469	38	50	878
2003	71	112	129	20	2	23	539	27	59	982
2004	92	105	135	18	3	15	557	39	66	1.030
2005	94	102	123	17	2	20	550	26	46	980
2006	97	110	116	16	1	14	512	42	55	963
2007	97	140	139	32	0	16	643	38	65	1.170
2008	85	131	171	24	0	17	688	37	74	1.227
2009	104	144	164	49	1	26	636	48	66	1.238
2010	100	124	139	36	1	14	779	48	58	1.299
2011	82	146	160	28	1	20	657	29	53	1.176
Total	888	1.221	1.387	254	13	186	6.030	372	592	10.943

LA: leucemias agudas; LH: linfoma de Hodgkin; NBmad: neoplasias de células B maduras; NH: neoplasias hematopoyéticas; NMast: neoplasias de mastocitos; NMPc: neoplasias mieloproliferativas crónicas; NMP/MD: neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas; NPrecB/T: neoplasias de células precursoras B y T; NT/NKmad: neoplasias de células T y NK maduras; SMD: síndromes mielodisplásicos.

Tabla 1B

Distribución de las neoplasias según diversas variables (temporal, etaria, geográfica y por sexo). Incidencia bruta por edad de cada tipo de neoplasia

	< 15 años, %	15-64 años, %	≥ 65 años, %
<i>Neoplasias mieloides</i>	0,4	24,4	75,2
Leucemias agudas	1,7	32,2	66,1
Síndromes mielodisplásicos	0	10,2	89,8
Neoplasias mieloproliferativas crónicas	0,1	33,8	66,1
Neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásicas	0	11,4	88,6
Neoplasias de mastocitos	0	61,5	38,5
<i>Neoplasias linfoides</i>	1,1	35,1	63,8
Neoplasias de células precursoras B y T	26,3	45,7	28,0
Neoplasias de células B maduras	0,3	30,3	69,4
Neoplasias de células T y NK maduras	0,5	44,4	55,1
Linfoma de Hodgkin	2,0	74,4	23,6

las NMD/MP, las NMast, las neoplasias de células B, T y NK de bajo grado de malignidad y el LH.

Resultados

Durante el período de estudio, en CyL se han diagnosticado 10.943 NH, observándose una tendencia al aumento progresivo del número de diagnósticos anuales (tabla 1A). El 56% de ellos se realizaron en el sexo masculino, con una relación varón/mujer de 1,27, que desciende con la edad cronológica de los pacientes (1,79 en el grupo de menores de 15 años, 1,40 entre los de 15-64 años,

y 1,22 entre los de edad igual o superior a 65 años). Estos resultados fueron independientes de la estirpe celular (2,0, 1,25 y 1,22, respectivamente, en las neoplasias mieloides, y 1,76, 1,45 y 1,21, respectivamente, en las linfoides) o la agresividad de la neoplasia (1,68, 1,34 y 1,19, respectivamente, en las NHAG, frente a 2,33, 1,42 y 1,23 en las NHBG). La edad media (DE) se situó en 67,3 (16,8) años (66,6 en el sexo masculino y 68,1 en el femenino). Únicamente el 0,9% se diagnosticaron en menores de 15 años de edad, mientras que un 31,4% lo hicieron entre los 15-64 años, y un 67,7% en pacientes de edad igual o superior a 65 años (tabla 1B), observándose un importante aumento de la incidencia a partir de la edad media de la vida, sin diferencias en función del sexo (fig. 1A).

La incidencia bruta anual fue de 43,9 casos/10⁵ habitantes, la IAPE se situó en 29,4 (IC 95% 29,1-29,7), ligeramente superior entre los varones (33,7 frente a 25,3 años, p < 0,05), y la IAPM en 25,6 (IC 95% 25,3-25,9). La correspondiente a cada provincia de la comunidad de CyL se refleja en la tabla 1C. La mayor incidencia se observó en la zona occidental de la provincia de León (El Bierzo, área 2), a expensas, fundamentalmente, de los procesos más agudos.

En las 3.763 neoplasias de estirpe mieloides (34,4% del total), la relación varón/mujer observada fue de 1,23, con una edad media de 70,5 (15) años. La IAPE anual se situó en 9,46 casos/10⁵ habitantes (IC 95% 9,3-9,6), y la IAPM, en 8,04 (IC 95% 7,9-8,2). El 75,4% de los diagnósticos se realizaron en pacientes de edad igual o superior a 65 años, y únicamente un 0,4% en la edad infantil, observándose un aumento progresivo de la incidencia específica

Tabla 1C

Distribución de las neoplasias según diversas variables (temporal, etaria, geográfica y por sexo). Incidencia ajustada a la población estándar europea de cada tipo de neoplasia en las provincias de Castilla y León

	LA	SMD	NMPc	NMP/MD	NMast	NPrecB/T	NBmad	NT/NKmad	LH	NH
Ávila	2,3	2,7	4,1	0,2	0,2	0,8	12,7	0,7	1,5	25,3
Burgos	2,9	3,6	3,5	0,3	< 0,1	1,3	14,2	1,1	3,1	29,9
León	2,8	3,2	3,7	0,9	< 0,1	1,0	19,1	1,4	2,0	34,1
Área 1	2,4	2,9	3,5	1,0	< 0,1	0,8	18,6	1,5	1,9	32,5
Área 2	3,6	4,0	4,2	0,9	< 0,1	1,4	20,5	1,1	2,3	38,3
Palencia	3,1	2,0	5,3	1,2	0,1	0,8	15,1	1,0	2,2	30,9
Salamanca	2,2	1,8	3,8	0,5	< 0,1	0,6	20,0	1,1	2,4	32,4
Segovia	2,1	2,2	3,4	0,4	0,1	0,6	14,5	2,1	2,1	27,7
Soria	3,1	2,8	4,1	0,2	0,3	0,4	15,0	0,8	1,6	28,1
Valladolid	2,4	2,3	2,9	0,5	< 0,1	1,0	13,8	1,0	2,1	26,0
Zamora	1,6	3,8	5,5	0,4	0,1	0,5	15,5	0,7	2,4	30,5
CyL	2,5	2,7	3,8	0,6	< 0,1	0,8	15,9	1,1	2,2	29,5

LA: leucemias agudas; LH: linfoma de Hodgkin; NBmad: neoplasias de células B maduras; NH: neoplasias hematopoyéticas; NMast: neoplasias de mastocitos; NMPc: neoplasias mieloproliferativas crónicas; NMP/MD: neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas; NPrecB/T: neoplasias de células precursoras B y T; NT/NKmad: neoplasias de células T y NK maduras; SMD: síndromes mielodisplásicos.

Tabla 1D

Distribución de las neoplasias según diversas variables (temporal, etaria, geográfica y por sexo). Porcentaje de cada grupo de neoplasias y su distribución por sexo y edad

	Número de casos	Porcentaje	Ratio V/M	Edad media (DE)	Incidencia ajustada por edad
Mieloides de bajo grado	2.603	23,8	1,21	71,3 (14,1)	6,4
Mieloides de alto grado	1.156	10,6	1,29	68,7 (16,7)	3,1
Linfoides de bajo grado	5.553	50,7	1,32	66,7 (16,2)	15,1
Linfoides de alto grado	1.631	14,9	1,22	61,9 (20,8)	4,9

DE: desviación estándar; M: mujer; V: varón.

por grupos de edad hasta ser unas 200 veces más frecuentes en las últimas décadas de la vida que en las primeras (fig. 1B).

Las de estirpe linfoide fueron 7.180 (65,6% del total), con una relación varón/mujer de 1,30 y una edad media de 65,6 (17,5) años. La IAPE alcanzó 20,04 casos/10⁵ habitantes (IC 95% 19,8-20,3), y la IAPM, 17,6 (IC 95% 17,4-17,8). Su perfil de edad no fue muy diferente al de las neoplasias mieloides, diagnosticándose el 1,1% de los casos en la infancia, el 35,2% entre los 15-64 años y el 63,7% en las personas de edad igual o superior a 65 años. También en este caso aumentó de forma progresiva la incidencia específica por grupos de edad hasta ser unas 40 veces más frecuentes en las últimas décadas de la vida, si bien en este grupo de neoplasias la moda se alcanzó antes que en las mieloides (fig. 1B).

En función del grado de agresividad, 2.787 casos (25,5% del total) fueron considerados NHAG, y 8.156 (74,5% del total), NHBG, siendo la IAPE de 8,0 y 21,5 casos/10⁵ habitantes, respectivamente. Ambos tipos predominaron en el sexo masculino, con una relación varón/mujer de 1,25 y 1,28, respectivamente. La incidencia específica de ambos tipos aumentó progresivamente con la edad, siendo la edad media de 64,7 años entre las primeras frente a 68,2 años en las segundas (fig. 1C).

Considerando conjuntamente la estirpe celular y la tasa proliferativa, las neoplasias linfoides de bajo grado fueron las más frecuentes (50,8% del total), las que mostraron una mayor relación varón/mujer y también las que alcanzaron antes la moda (fig. 1D). Su IAPE fue de 15,1 casos/10⁵ habitantes, frente a 6,4 de las neoplasias mieloides de bajo grado, 4,9 de las linfoides de alto grado y 3,1 en las mieloides de alto grado (tabla 1D). Con la excepción de la población más anciana, las de estirpe linfoide fueron las más frecuentes en todos los grupos de edad, aunque su proporción relativa descendía progresivamente con la edad cronológica, pasando de una relación linfoide/mieloide de 8 en la primera década de la vida a igualarse en la novena (fig. 1E). En la primera década de la vida las NHAG fueron 8 veces más frecuentes que las NHBG, igualándose esa relación en la segunda década e invirtiéndose en las últimas (fig. 1F).

Finalmente, por tipo morfológico, la distribución fue la siguiente: 888 (8,1%) LA, 1.221 (11,2%) SMD, 1.387 (12,7%) NMPC, 254 (2,3%) NMD/MP, 13 (0,1%) NMast, 186 (1,7%) NPreCB/T, 6.030 (55,1%) NBmad, 372 (3,4%) NT/NKmad y 592 (5,4%) LH, con notables diferencias en la epidemiología de cada uno de los procesos, que desarrollamos a continuación.

Neoplasias mieloides

Leucemias agudas

La IAPE y la IAPM fueron de 2,46 y 2,15 casos/10⁵ habitantes, respectivamente, 2,7 en varones y 2,2 en mujeres (relación varón/mujer 1,21), aunque con notables diferencias en función del subtipo. La edad media se situó en 66,5 (17,9) años -61,1 en varones y 67,1 en mujeres-, y se observó un aumento progresivo con la edad, siendo la incidencia máxima en la sexta y séptima décadas (el 60,2% de los diagnósticos se hizo en personas de 65 años o más; fig. 2A), similar al resto de las neoplasias mieloides. La leucemia promielocítica (con t[15;17]) fue la que mostró menor edad media y con menor frecuencia se diagnosticó en la población de mayor edad -solo el 28% tenía 65 años o más-, al contrario de lo

observado en las de subtipo M0 y las leucemias agudas mieloblásticas (LAM) con displasia multilínea, que fue el subtipo más frecuente (tabla 2).

Síndromes mielodisplásicos

La IAPE fue de 2,70 casos/10⁵ habitantes (IAPE de 2,14), 3,2 en varones y 2,2 en mujeres -relación varón/mujer 1,52-, y similar en todos los subtipos, excepto en el síndrome 5q-, que predominó en el sexo femenino (tabla 2). La edad media se situó en 76,2 (9,9) años, con escasas diferencias en función del sexo o del tipo de proceso. La incidencia aumentó también progresivamente con la edad, siendo mínima por debajo de los 50 años y alcanzando la moda en la séptima década de la vida (fig. 2B), sin que se observaran diferencias entre los 270 casos (22,1%) de alta tasa proliferativa y el resto.

Neoplasias mieloproliferativas crónicas

De las 1.387 registradas, la mitad correspondieron a cuadros de trombocitemia esencial (tabla 2). La IAPE fue de 3,76 casos/10⁵ habitantes (IAPM de 3,26), sin diferencias globales en razón del sexo (3,8 en varones y 3,7 en mujeres, relación varón/mujer 1,00), aunque notables según el tipo de proceso. También se observó un aumento progresivo con la edad, siendo escasa por debajo de los 50 años y máxima en la sexta y séptima décadas. Aunque la edad media se situó globalmente en 67,1 (15,8) años, también se observaron marcadas diferencias en función del proceso, siendo la leucemia neutrofilica crónica y la leucemia mieloides crónica BCR-ABL positiva las que afectaron a sujetos de menor edad (fig. 2C).

Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas

La leucemia mielomonocítica crónica representó cerca del 90% del total, siendo la IAPE de 0,57 casos/10⁵ habitantes (IAPM de 0,45), mayor en el sexo masculino (0,8 frente a 0,3, relación varón/mujer 2,39). Casi el 90% de los pacientes fueron de edad igual o superior a 65 años, situándose la media en 75,6 (1,01) años (tabla 2).

Neoplasias de mastocitos

Con solo 13 casos registrados, la incidencia de estos procesos fue únicamente de 0,04 casos/10⁵ habitantes (0,03 en varones y 0,05 en mujeres). La edad media se situó en 55,6 (18,5) años, presentándose menos del 40% de los casos en pacientes de 65 años o más (fig. 2D).

Neoplasias linfoides

Neoplasias de células precursoras B y T

Las de fenotipo B triplicaron a las de origen T en los 186 casos registrados. La IAPE fue de 0,83 casos/10⁵ habitantes -IAPM 0,86- (2,1 en varones y 0,7 en mujeres, relación varón/mujer 1,30), siendo el predominio del sexo masculino más marcado en las de fenotipo T o en los primeros años de vida en el caso de las de fenotipo B (relación varón/mujer 1,67). El mayor pico de incidencia se observó en las 2 primeras décadas de la vida, para estabilizarse a partir de ese momento (fig. 2A) y presentarse únicamente el 28% en la población de 65 años o más, situándose la edad media en 40,2 (27) años.

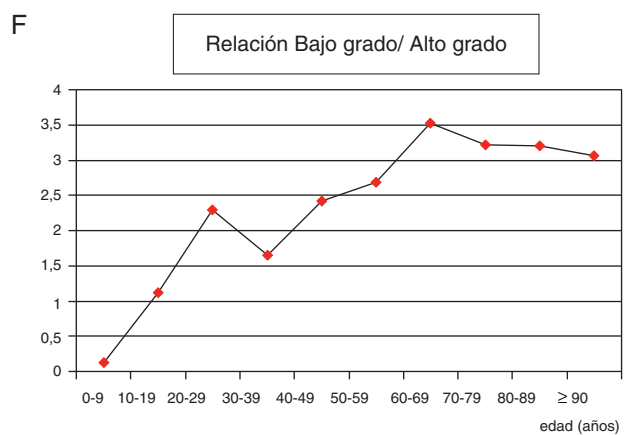
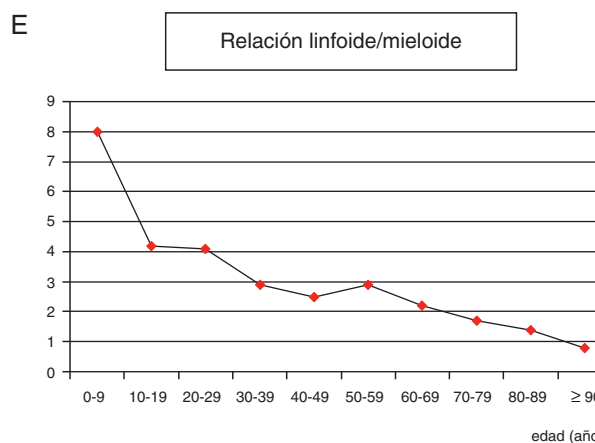
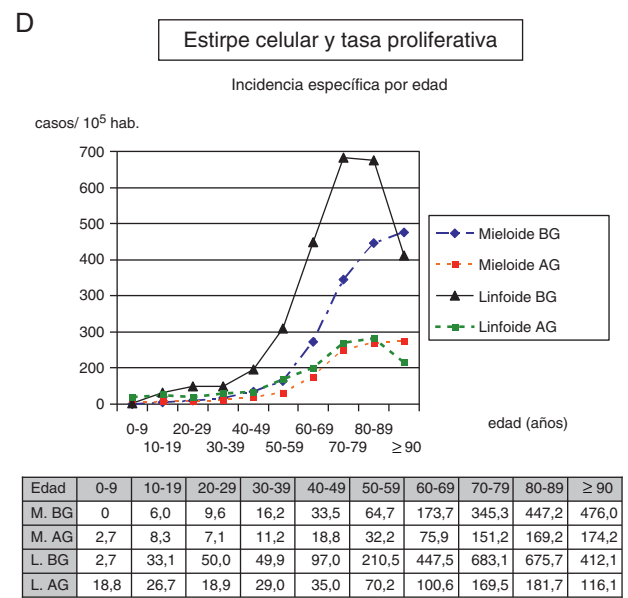
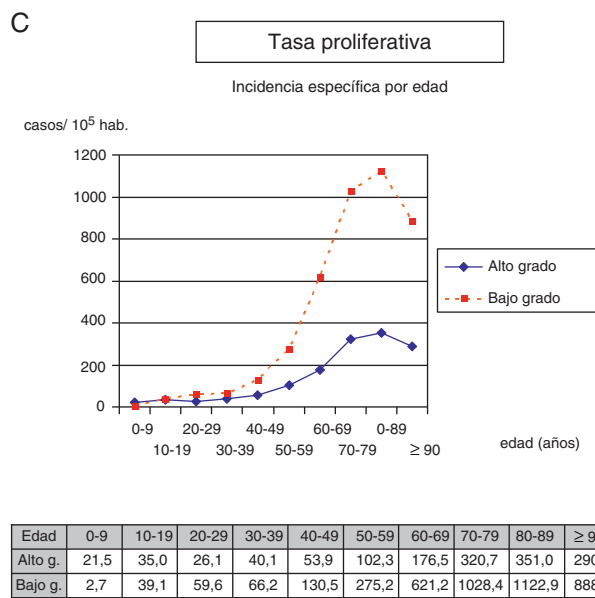
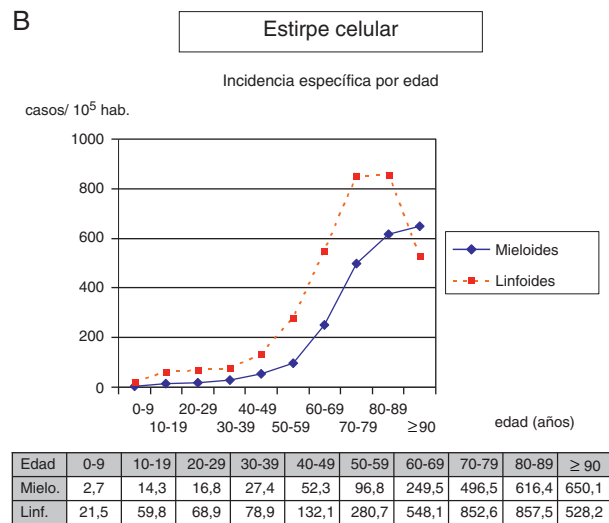
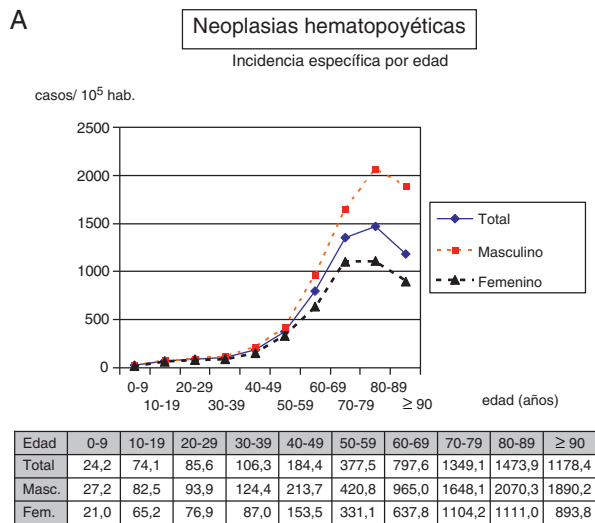


Figura 1. Incidencia específica de neoplasias hematopoyéticas por grupos de edad. A. Por sexo. B. Agrupadas por estirpe celular. C. Agrupadas por tasa proliferativa. D. En función de la estirpe celular y la tasa proliferativa. E. Evolución de la relación entre la incidencia de procesos linfoides y mieloides. F. Evolución de la relación entre la incidencia de las neoplasias de bajo y alto grado de malignidad. AG: alto grado; BG: bajo grado.

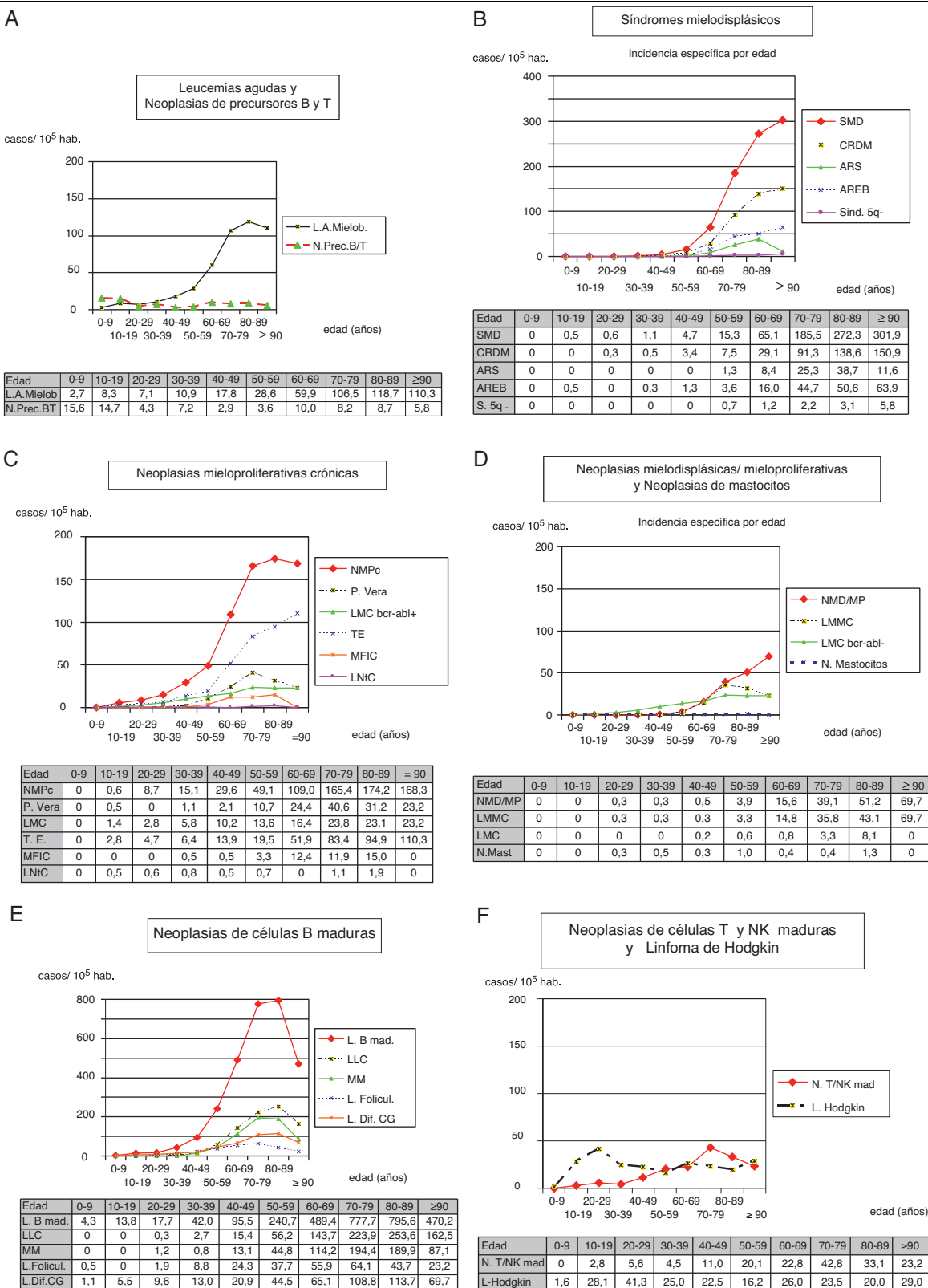


Figura 2. Incidencia específica de los diferentes tipos de neoplasia, por grupos de edad.

A. Leucemias agudas y neoplasias de precursores B y T. B. Síndromes mielodisplásicos. C. Neoplasias mieloproliferativas crónicas. D. Neoplasias mielodisplásicas/ mieloproliferativas y neoplasias de mastocitos. E. Neoplasias de células B maduras. F. Neoplasias de células T y NK maduras y linfoma de Hodgkin.

AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; ARS: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; CRDM: anemia refractaria/citopenia refractaria con displasia multilineal; L.A.Mielob.: leucemia aguda mieloblástica; L. B mad.: neoplasias de células B maduras; L. Dif. CG: linfoma difuso de células grandes; L. Folicul.: linfoma folicular; L. Hodgkin: linfoma de Hodgkin; LLC: leucemia linfática crónica; LMC bcr-abl+: leucemia mieloide crónica bcr-abl positiva; LMC bcr-abl-: leucemia mieloide crónica bcr-abl negativa; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; LNtC: leucemia neutrofilica crónica; MFIC: mielofibrosis idiopática crónica; MM: mieloma múltiple; NMD/MP: neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas; NMPc: neoplasias mieloproliferativas crónicas; N.Prec.B/T: neoplasias de células precursoras B y T; N. T/NK mad.: neoplasias de células T y NK maduras; Sínd. 5q-: síndrome 5q-; SMD: síndromes mielodisplásicos; TE: trombocitemia esencial; P. Vera: policitemia vera.

Tabla 2

Número de casos, frecuencia relativa, distribución por edad y sexo e incidencia ajustada a la población estándar europea de las neoplasias mieloides

	Número de casos	%	Ratio V/M	Edad media (DE)	≥ 65 años, %	Incidencia ajustada	Código ICD-O-3
Leucemias agudas	888	23,6	1,21	66,5 (17,9)	66,1	2,46	
<i>Leucemia aguda mieloblástica</i>	880	99,1	1,21	66,6 (17,8)	66,3	2,43	
<i>LAM anomalías citogenéticas recurrentes</i>							
<i>Leucemia promielocítica (t15;17)</i>	93	10,6	0,90	50,1 (20,3)	28,0	0,34	9866/3
<i>LAM con displasia multilinea</i>	165	18,8	0,99	73,2(14,7)	83,0	0,39	9872/3
<i>LAM que no pertenecen a grupos anteriores</i>							
<i>M0</i>	73	8,3	1,43	71,2 (12,7)	72,6	0,19	9873/3
<i>M1</i>	109	12,4	1,37	65,0 (18,9)	69,7	0,30	
<i>M2</i>	101	11,5	1,46	64,5 (15,7)	61,4	0,28	9874/3
<i>M4</i>	63	7,1	1,74	64,7 (16,4)	60,3	0,18	9867/3
<i>M5</i>	104	11,8	0,96	65,6 (14,9)	55,8	0,31	9891/3
<i>M6</i>	19	2,1	0,90	68,1 (14,2)	63,2	0,05	9840/3
<i>M7</i>	10	1,1	0,67	65,8 (18,9)	60,0	0,03	9910/3
<i>LAM no especificadas, NOS</i>	143	16,3	1,47	72,4 (16,7)	78,3	0,36	9801/3
<i>LA de linaje ambiguo</i>	7	0,8	2,50	54,3 (25,3)	42,9	0,03	9805/3
<i>LA de basófilos</i>	1	0,1	-	87,0 (0)	100	<0,01	9870/3
Síndromes mielodisplásicos	1.221	32,4	1,39	76,2 (9,9)	89,8	2,70	
<i>Anemia refractaria/CRDM</i>	605	49,5	1,35	76,1 (10,0)	89,1	1,35	9985/3; 9980/3
<i>AR con sideroblastos en anillo</i>	157	12,9	1,49	76,9 (7,5)	93,0	0,34	9982/3
<i>AR con exceso de blastos</i>	270	22,1	1,62	75,3 (10,1)	88,1	0,61	9983/3
<i>Síndrome 5q-</i>	17	1,4	0,13	74,6 (11,3)	94,1	0,04	9986/3
<i>SMD inclasificables</i>	172	14,1	1,39	77,1 (10,7)	91,3	0,37	9989/3
Neoplasias mieloproliferativas crónicas	1.387	36,9	1,00	67,1 (15,8)	66,1	3,76	
<i>Policitemia vera</i>	270	19,5	0,96	70,5 (11,1)	74,4	0,68	M-9950/3
<i>Leucemia mielode crónica BCR-ABL positiva</i>	234	16,9	1,46	59,5 (17,2)	43,6	0,74	M-9875/3
<i>Mielofibrosis idiopática crónica</i>	101	7,3	2,26	70,4 (10,9)	75,2	0,25	M-9961/3
<i>Trombocitemia esencial</i>	683	49,2	0,76	68,0 (15,9)	69,5	1,80	M-9962/3
<i>Leucemia neutrofilica crónica</i>	17	1,2	0,89	52,6 (23,2)	41,2	0,06	M-9963/3
<i>No especificadas, NOS</i>	82	5,9	1,65	67,3 (18,5)	68,3	0,22	M-9960/3
Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas	254	6,8	2,39	75,6 (10,1)	88,6	0,57	
<i>Leucemia mielomonocítica crónica</i>	227	89,4	2,49	75,8 (10,0)	89,0	0,51	M-9945/3
<i>Leucemia mielode crónica BRC-ABL negativa</i>	27	10,6	1,70	74,3 (11,0)	85,2	0,06	M-9873/3
Neoplasias de mastocitos	13	0,3	0,86	55,6 (18,5)	38,5	0,04	
<i>Mastocitosis maligna (sistémica)</i>	11	84,6	0,83	56,4 (18,1)	36,4	0,04	M-9741/3
<i>Leucemia de mastocitos</i>	2	15,4	1,00	51,5 (20,5)	50,0	<0,01	M-9742/3

AR: anemia refractaria; CRDM: anemia refractaria/citopenia refractaria con displasia multilinea; DE: desviación estándar; LA: leucemias agudas; LAM: leucemia aguda mieloblástica; M: mujer; NOS: not otherwise specified; SMD: síndromes mielodisplásicos; V: varón.

Neoplasias de células B maduras

Con 6.030 casos registrados, las neoplasias de células B maduras fueron los procesos más frecuentes, representando el 55% del total de las NH y el 84% de las linfoides. Fueron, además, 16 veces más frecuentes que las de fenotipo T y NK. Más del 75% estuvo compuesto por 4 tipos de procesos: leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico (1.716 casos, 28,5%), neoplasias de células plasmáticas (1.336 casos, 22,2%), linfoma difuso de células grandes B (960 casos, 15,9%) y linfoma folicular (635 casos, 10,6%).

Predominaron en el sexo masculino (relación varón/mujer 1,30), independientemente del grado de agresividad del proceso, aunque con algunas diferencias en función de la histología. La edad media fue de 68,7 (12,7) años, también con cierta variación en función del subtipo (tabla 3). La IAPE fue de 15,94 casos/10⁵ habitantes (18,4 en varones frente a 11,4 en mujeres), y la IAPM de 13,70, aumentando también progresivamente con la edad. Solamente un 0,2% de los diagnósticos tuvieron lugar en menores de 15 años, frente al 69,4% en personas de 65 años o más, duplicándose la incidencia en cada década con respecto a la anterior hasta alcanzar la estabilización a partir de la octava (fig. 2E).

La leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico fue el proceso más frecuente (IAPE de 4,26 e IAPM de 3,57), especialmente en varones (5,4 frente a 3,6, relación varón/mujer 1,40), y con una edad media de presentación de 71,7 años (11,1, tabla 3). No se describió ningún caso en menores de 20 años y su incidencia fue mínima antes de los 40 años de edad. A partir de ese momento se observó un incremento constante en la misma, hasta ser máxima en la novena década de la vida.

Se diagnosticaron 1.336 neoplasias de células plasmáticas, de las cuales el 94,5% correspondieron al mieloma múltiple (MM), el 4,4% a plasmocitomas y el 1,1% a leucemias de células plasmáticas. Entre los primeros, los tipos IgG (57,6%) e IgA (24,9%) fueron las 2 variedades más frecuentes, y entre los segundos, el 80% correspondió a plasmocitomas de localización ósea. La IAPE fue de 3,32 casos/10⁵ habitantes y la IAPM de 2,88, siendo más frecuente la afectación en el sexo masculino (3,8 frente a 2,8, relación varón/mujer 1,28), mayor aún en los plasmocitomas (relación varón/mujer 1,96). La edad media fue de 71,5 (11,2) años, similar en todos los subtipos (tabla 3). No se registró ningún caso en menores de 20 años y fue testimonial el diagnóstico antes de los 40 años de edad. A partir de ese momento se observó un incremento constante, que fue máximo en la novena década de la vida, con el 76,7% de los diagnósticos de MM y el 62,7% de los plasmocitomas en pacientes de 65 años o más.

El linfoma difuso de células grandes B y el linfoma folicular fueron los procesos con menos predominio del sexo masculino (relación varón/mujer 1,11 y 0,84, respectivamente), y el linfoma de Burkitt el que afectó a población más joven (48,3 años de media), con solo un tercio de los casos afectando a la población de 65 años o más.

Neoplasias de células T y NK maduras

La edad media de presentación fue de 62,8 (17,4) años, con únicamente un 0,5% de diagnósticos en menores de 15 años (fig. 2F). Su IAPE fue de 1,10, y la IAPM de 0,99 casos/10⁵ habitantes (1,3 en varones y 0,9 en mujeres, relación varón/mujer 1,30),

Tabla 3

Número de casos, frecuencia relativa, distribución por edad y sexo e incidencia ajustada a la población estándar europea de las neoplasias linfoides

	Número de casos	%	Ratio V/M	Edad media (DE)	≥ 65 años, %	Incidencia ajustada	Código ICD-0-3
Neoplasias de célula precursora B y T	186	2,6	1,30	40,2 (27,0)	26,9	0,82	
<i>Leucemia/linfoma linfoblástico precursores B</i>	114	61,3	1,28	38,2 (27,8)	28,1	0,52	M-9836/3; M-9728/3
<i>Leucemia/linfoma linfoblástico precursores T</i>	37	19,9	1,71	38,8 (23,4)	24,3	0,15	M-9837/3; M-9729/3
<i>Inclasificables/no especificadas</i>	35	18,8	0,94	47,9 (27,0)	31,4	0,15	
Neoplasias de células B maduras	6.030	84,0	1,30	68,7 (12,7)	69,4	15,94	
<i>Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico</i>	1.716	28,5	1,40	71,7 (11,1)	76,7	4,26	M-9823/3; M-9670/3
<i>Leucemia prolinfocítica de células B</i>	15	0,2	2,00	71,7 (11,1)	73,3	0,04	M-9833/3
<i>Linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström</i>	241	4,0	2,39	71,2 (13,3)	76,3	0,61	M-9671/3; M-9761/3
<i>Linfoma zona marginal esplénica</i>	74	1,2	0,80	71,7 (10,5)	77,0	0,18	M-9689/3
<i>Tricoleucemia</i>	56	0,9	2,11	59,9 (15,9)	48,2	0,17	M-9940/3
Neoplasias de células plasmáticas	1.336	22,2	1,30	71,5 (11,2)	76,7	3,32	
<i>Mieloma múltiple</i>	1.263	94,5	1,28	71,6 (10,9)	77,4	3,12	M-9732/3
<i>IgG</i>	728	57,6	1,35	71,4 (11,0)	75,7	1,82	
<i>IgA</i>	315	24,9	1,13	73,0 (10,6)	83,2	0,74	
<i>Cadenas ligeras</i>	169	13,4	1,35	70,4 (10,5)	73,4	0,43	
<i>IgD</i>	5	0,4	1,50	66,0 (16,9)	80,0	0,01	
<i>IgE</i>	2	0,2	1,00	77,0 (0)	100	<0,01	
<i>No secretor/no excretor</i>	23	1,8	1,13	70,9 (12,4)	65,2	0,06	
<i>Osteosclerótico/POEMS</i>	13	1,0	0,44	69,8 (13,1)	84,6	0,03	
<i>IgM</i>	6	0,5	5,00	79,0 (5,3)	100	0,01	
<i>Biclonal</i>	2	0,2	1,00	81,5 (5,5)	100	<0,01	
<i>Plasmocitoma</i>	59	4,4	1,95	67,3 (12,4)	62,7	0,16	
<i>Plasmocitoma óseo solitario</i>	47	79,7	1,47	67,1 (12,1)	59,6	0,13	M-9731/3
<i>Plasmocitoma extraóseo</i>	12	20,3	11,0	70,6 (13,0)	75,0	0,03	M-9734/3
<i>Leucemia aguda de células plasmáticas</i>	14	1,1	1,80	73,1 (13,5)	78,6	0,04	
<i>Linfoma de zona marginal extranodal (MALT)</i>	213	3,6	1,14	64,1 (15,2)	57,7	0,61	M-9699/3
<i>Linfoma De zona marginal nodal</i>	27	0,4	0,80	67,8 (11,2)	55,6	0,08	M-9699/3
<i>Linfoma folicular, NOS</i>	635	10,6	0,84	62,8 (14,6)	50,6	1,92	M-9690/3
<i>Linfoma de células del manto</i>	243	4,0	1,96	70,0 (12,6)	74,1	0,62	M-9673/3
<i>Linfoma difuso de células grandes B, NOS</i>	960	15,9	1,11	65,3 (17,1)	60,9	2,71	9680/3
<i>Leucemia/linfoma de Burkitt</i>	60	1,0	1,61	48,3 (25,0)	33,3	0,23	M-9687/3; 9826/3
<i>Otros linfomas B indolentes</i>	214	3,5	1,15	71,1 (13,8)	77,6	0,53	
<i>Otros linfomas B agresivos</i>	240	4,0	1,29	67,5 (16,0)	65,6	0,66	
Neoplasias de células T y NK maduras	372	5,2	1,30	62,8 (17,4)	55,1	1,10	
<i>Leucemia prolinfocítica T</i>	27	7,3	0,69	62,0 (13,6)	48,1	0,08	M-9834/3
<i>Leucemia de linfocitos grandes granulares T</i>	55	14,8	1,20	67,0 (13,8)	63,6	0,15	M-9831/3
<i>Leucemia agresiva de células NK</i>	8	2,1	3,00	59,4 (26,4)	50,0	0,02	M-9948/3
<i>Leucemia/linfoma de células T adultas</i>	1	0,2	-	37,0 (0)	100	<0,01	M-9827/3
<i>Micosis fungoide/síndrome de Sézary</i>	43	11,6	1,39	64,2 (13,6)	55,8	0,12	M-9700/3; M-9701/3
<i>Leucemia de células T periféricas, NOS</i>	43	31,2	1,37	66,7 (15,6)	62,1	0,32	M-9702/3
<i>Linfoma anaplásico T</i>	5	11,6	1,53	58,3 (19,4)	48,8	0,13	M-9718/3
<i>Linfoma T cutáneo, NOS</i>	74	1,3	4,00	51,0 (24,7)	40,0	0,06	M-9709/3
<i>Otros linfomas T</i>		19,9	1,13	54,5 (20,3)	35,9	0,24	
Linfoma de Hodgkin	592	8,2	1,49	43,8 (21,3)	23,6	2,16	
<i>Predominio linfocítico nodular</i>	71	12,0	2,94	44,6 (18,4)	21,1	0,26	M-9659/3
<i>Clásico, NOS</i>	463	78,2	1,34	43,5 (21,6)	23,3	1,90	M-9650/3
<i>Esclerosis nodular</i>	297	64,1	1,12	37,4 (20,0)	14,8	1,15	M-9663/3
<i>Celularidad mixta</i>	117	25,3	1,79	54,1 (19,6)	36,8	0,39	M-9652/3
<i>Depleción linfoide</i>	16	3,5	7,00	58,2 (17,6)	56,3	0,09	M-9653/3
<i>Clásico, no especificado</i>	33	7,1	1,36	53,2 (22,4)	36,4	0,11	M-9651/3
<i>No especificado</i>	58	9,8	1,64	45,7 (21,8)	29,3	0,20	

DE: desviación estándar; M: mujer; MALT: *mucosa-associated lymphoid tissue* («linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas»); NOS: not otherwise specified; POEMS: síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, componente monoclonal, alteraciones cutáneas); V: varón.

aunque con marcadas diferencias en función del tipo histológico (tabla 3).

Linfoma de Hodgkin

El 78,2% de los 592 casos registrados fue del tipo clásico, siendo la variedad esclerosis nodular la más frecuente (64,2%). Su IAPE fue de 2,16 casos/10⁵ habitantes (IAPM de 2,06), con predominio en el sexo masculino (2,6 frente a 1,7, relación varón/mujer 1,49), aunque también con importantes variaciones en función del tipo histológico. A diferencia del resto de los procesos, solamente un 23,6% se presentaron en personas de 65 años o más, lo que se reflejó en una inferior edad media, 43,8 años; la variedad depleción linfoide fue la única que predominó entre la población de edad más avanzada (tabla 3). A diferencia del resto de los procesos, el pico de

mayor incidencia se observó en la tercera década de la vida, manteniéndose estable en el resto, sin que se observaran diferencias en función del sexo (fig. 2F).

Discusión

La disponibilidad de datos de incidencia de NH en nuestro entorno es escasa²⁰, y la mayoría de los estudios publicados han sido realizados durante breves períodos de tiempo^{8,9}, debido a las dificultades para dar continuidad a un registro de estas características. Este estudio, que forma parte de la actividad de un registro que continúa activo en la actualidad, incluye cerca de 11.000 casos de NH a lo largo de una década y es aplicable a una población que representa algo más del 5% de la población española. Pese a la

limitación de no ser un estudio de base poblacional, consideramos que son pocos los casos no registrados por la necesidad de intervención del hematólogo en alguna etapa del diagnóstico de los mismos.

El incremento progresivo de la incidencia de estos procesos a medida que aumenta la edad cronológica de las personas^{21,22} y su predominancia en el sexo masculino²³ han sido ya ampliamente descritos y se corroboran en nuestro estudio. Aunque el elevado índice de envejecimiento de CyL pudiera ser un factor que explique en parte la mayor incidencia global de NH en nuestra comunidad autónoma, hemos observado una mayor incidencia global de estos procesos, y de los agudos en particular, en algunas zonas de CyL con una mayor densidad de industrias potencialmente contaminantes²⁴, como la comarca de El Bierzo (León, área 2), hecho que ya ha sido publicado con anterioridad por nuestro grupo²⁵.

Las neoplasias de estirpe linfoide y las de bajo grado de agresividad son las más frecuentes, representando el subgrupo que aún ambas características más de la mitad de los diagnósticos. Aunque con datos discrepantes de algunos estudios nacionales, en el nuestro la incidencia de neoplasias mieloides es significativamente superior ($p < 0,05$) a la referida en otros registros europeos (9,5 frente a 7,5)^{26,27}, sucediendo lo contrario en las de estirpe linfoide (20,0 frente a 24,5), diferencia proporcional aún mayor si se compara con los datos de la región sur de Europa, puesto que la relación linfoide/mieloide es superior a 3 en dicha región y menor de 2 en CyL.

Nuestros datos muestran que en la infancia predominan las neoplasias linfoides de alto grado, y a partir de la tercera década pasan a ser predominantes las neoplasias linfoides de bajo grado, hasta la décima década de la vida, en que predominan las neoplasias mieloides de baja tasa proliferativa. Las gráficas de distribución etaria son muy similares en todas las neoplasias, mostrando un aumento progresivo de la incidencia al avanzar la edad cronológica de los sujetos, con escasas excepciones: las NPrecB/T, el LH y los linfomas de Burkitt²⁶, siendo el LH la única NH que predominó en la edad media de la vida. Aunque es a partir de la sexta década de la vida cuando aumenta significativamente la incidencia de la mayoría de las NH²², en las neoplasias linfoides de bajo grado se observa un adelanto en el momento de aparición de dicho fenómeno.

Mientras que los SMD son las NH cuyo diagnóstico fue proporcionalmente más frecuente en las personas de 65 años o más, las NPrecB/T son las que mayor proporción representan en la infancia, en concordancia con otras publicaciones^{12,28}. Sin embargo, a diferencia de otros estudios²³, nosotros hemos observado un predominio de todas las NH en el sexo masculino en todos los grupos de edad, con escasas excepciones: el síndrome 5q-, la trombocitopenia esencial, el linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas y la leucemia prolinfocítica T.

Aunque la distribución de los diferentes tipos de neoplasias mieloides no varió sustancialmente de la de otros estudios^{5,8-11,28-30}, en CyL se observan algunos detalles interesantes. Así, únicamente un tercio de las leucemias tuvieron una presentación aguda, porcentaje significativamente inferior al previamente publicado²⁸. Por otro lado, con la excepción de la observada en la zona occidental de la provincia de León, la incidencia de linfomas en CyL fue globalmente menor que la reflejada en otros estudios nacionales⁹, y el incremento de incidencia a lo largo del período de estudio fue menor al descrito en otras publicaciones^{6,29}, con una relación entre el antiguamente denominado linfoma no hodgkiniano y el LH superior a la publicada^{9,20}.

Podemos concluir que:

1. Las neoplasias linfoides de bajo grado son las NH más frecuentes en CyL y las que muestran una mayor relación varón/mujer.

2. Aunque casi todas las NH fueron más frecuentes en el sexo masculino, el desequilibrio se reduce progresivamente a medida que aumenta la edad cronológica de los sujetos. El 67,7% de las NH se diagnosticaron en personas de 65 años o más. A medida que aumenta la edad cronológica de los sujetos, disminuye la incidencia de las neoplasias linfoides de alto grado, mientras que aumentan las neoplasias linfoides de bajo grado y las neoplasias mieloides.
3. El punto de inflexión en la incidencia de las NH ocurre en la sexta y séptima décadas de la vida en las neoplasias mieloides, mientras que se adelanta en las neoplasias linfoides, especialmente en las de mayor tasa proliferativa.
4. En CyL, la incidencia de neoplasias mieloides es superior a la descrita en otros registros europeos, diferencia que se incrementa aún más si se compara con los del sur de Europa.
5. La incidencia de neoplasias linfoides en CyL es inferior a la notificada en otros registros europeos, lo que hace que la relación linfoide/mieloide sea inferior a 2 y con una menor proporción de LH.
6. El área de mayor incidencia de NH fue la comarca leonesa de El Bierzo, en probable relación espacial con una mayor densidad de industrias potencialmente contaminantes.

Financiación

El REHCL recibió apoyo económico de la Junta de Castilla y León durante el año 2002.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pronk A, Nuckols JR, De Roos AJ, Airolo M, Colt JS, Cerhan JR, et al. Residential proximity to industrial combustion facilities and risk of non-Hodgkin lymphoma: A case-control study. *Environ Health*. 2013;12:20. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-12-20>
2. Descatha A, Jenabian A, Conso F, Ameille J. Occupational exposures and haematological malignancies: Overview on human recent data. *Cancer Causes Control*. 2005;16:939-53.
3. Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL. Environmental and occupational causes of cancer: New evidence 2005-2007. *Rev Environ Health*. 2008;23:1-37.
4. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, Porwit-MacDonald A, Roos G, Glimelius B, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1466-74.
5. Phekoo KJ, Richards MA, Moller H, Schey SA. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2112 adult patients in South East-England. *Haematologica*. 2006;91:1400-4.
6. Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma: A review. *Acta Oncol*. 2006;45:258-71.
7. López-Abente G, Ramis R, Pollán M, Aragónés N, Pérez-Gómez B, Gómez-Barroso D, et al. Atlas municipal de mortalidad por cáncer en España, 1989-1998. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III; 2007.
8. Resultados del Registro Español de Leucemias (REL), 2002. Fundación Leucemia y Linfoma. Madrid: Ed. Nova Sidonia; 2003.
9. Gabriel Sánchez R, Arranz R, Damiano S, Acevedo A, Aguado B, Fernández-Rañada JM. Registro Español de Linfomas (RELINF). Fundación Leucemia y Linfoma. Madrid: Ed. Drug Farma; 2005.
10. Osca-Gelis G, Puig-Vives M, Saez M, Gallardo D, Lloveras N, Marcos-Gragera R. Population-based incidence of myeloid malignancies: Fifteen years of epidemiological data in the province of Girona, Spain. *Haematologica*. 2013;98:e95-7.
11. Marcos-Gragera R, Vilardell L, Izquierdo A, Masuet C, Gardella S, Bernardo L, et al. Incidencia poblacional de las neoplasias linfoides según el subtipo histológico (Clasificación de la OMS) en Girona, 1994-2001. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:5-12.
12. Iglesias Gallego M, Sastre JL, Gayoso P, García A, Ros S, Mayán JM. Incidence and characteristics of myelodysplastic syndromes in Ourense (Spain) between 1994-1998. *Haematologica*. 2003;88:1197-8.
13. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Müller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification on neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. *J Clin Oncol*. 1999;17:3835-49.
14. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC: Lyon; 2008.

15. Morton LM, Turner JJ, Cerhan JR, Linet MS, Treseler P, Clarke CA, et al.; Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood*. 2007;110:695-708.
16. Girodon F, Bonicelli G, Schaeffer C, Mounier M, Carrillo S, Lafon I, et al. Significant increase in the apparent incidence of essential thrombocythemia related to the new WHO diagnostic criteria: A population-based study. *Haematologica*. 2009;94:865-9.
17. HAEMACARE Working Group. Manual for coding and reporting haematological malignancies. *Tumori*. 2010;96:i-A32.
18. 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 n.º 31. World Health Organization [consultado 20 Ene 2013]. Disponible en: www.who.int/healthinfo/paper31.pdf
19. Llorca Díaz J, Prieto D, Dierssen T, Delgado-Rodríguez M. Comparación entre varias poblaciones estándar para el ajuste de edades. *Rev Esp Salud Publica*. 2000;74:341-50.
20. Ferlay J, Bray F, Pisan P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. International Agency for Research Cancer, World Health Organization. Cancer Base N.º 5 version; 2004. [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>
21. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1992;82:358-67.
22. Giraldo P, Franco E, Bernal M, Huelin J, Rubio-Félix D, Giral M. Envejecimiento poblacional e incidencia de hemopatías primarias adquiridas en un área de la comunidad autonómica de Aragón. *Rev Esp Salud Publica*. 1998;72:559-70.
23. Cartwright RA, Gurney KA, Moorman AV. Sex ratios and the risks of haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2002;118:1071-7.
24. European Pollutant Emission Register (EPER) Review Report, 2004. [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: www.eea.europa.eu
25. Rodríguez-García JA, Ramos F. High incidence of acute leukemia in the proximity of some industrial facilities in El Bierzo, northwestern Spain. *Int J Occup Med Environ Health*. 2012;25:22-30.
26. Sant M, Allemani C, Tereanu C, de Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al.; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematological malignancies in Europe by morphologic subtype: Results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116:3724-34.
27. Visser O, Trama A, Maynadié M, Stiller C, Marcos-Gragera R, de Angelis R, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer*. 2012;48:3257-66.
28. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control*. 2008;19:379-90.
29. Pollán M, López-Abente G, Moreno C, Vergara A, Aragonés N, Ruiz M, et al. Rising incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Spain: Analysis of period of diagnosis and cohort effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;7:621-5.
30. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger D, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107:265-76.