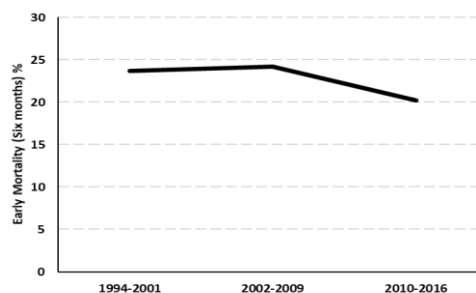
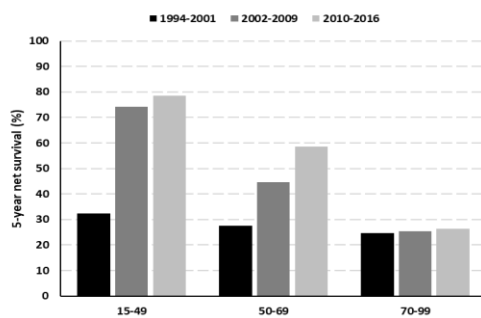
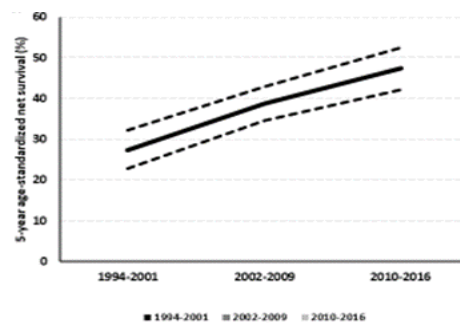
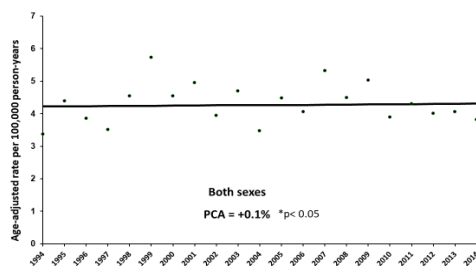
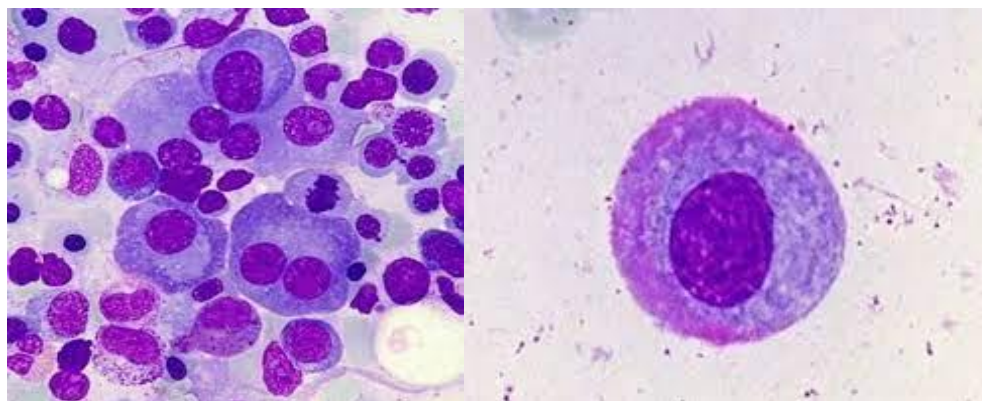


MORBIMORTALIDAD DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN ESPAÑA. ESTUDIO POBLACIONAL DE 23 AÑOS (1994-2016)

TESIS DOCTORAL

DAYSIS YOE LING CHANG CHAN





ESCUELA ANDALUZA
DE SALUD PÚBLICA
Consejería de Salud y Familias

MORBIMORTALIDAD DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN ESPAÑA. ESTUDIO POBLACIONAL DE 23 AÑOS (1994-2016).

Tesis presentada por

Daysis Yoe Ling Chang Chan

Para optar al grado de Doctora

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud

Dirigida por:

Dra. D^a. María José Sánchez Pérez

Dr. D. Rafael Ríos Tamayo

Tutora:

Dra. D^a. Ana María Porcel Gálvez

Universidad de Sevilla

Universidad de Jaén

Escuela Andaluza de Salud Pública

La doctoranda Daysis Yoe Ling Chang Chan y los directores de tesis, Dra. D^a. María José Sánchez Pérez y Dr. D. Rafael Ríos Tamayo, garantizamos al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores al ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Directores de tesis:

Dra. D^a. María José Sánchez Pérez.

Dr. D. Rafael Ríos Tamayo.

Doctoranda:

Daysis Yoe Ling Chang Chan.

Granada, 20 de diciembre de 2021

Dña. MARÍA JOSÉ SÁNCHEZ PÉREZ, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada.

CERTIFICA que:

Dña. Daysis Yoe Ling Chang Chan, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. UNAN-León y Máster en Salud Pública por la Escuela Andaluza de Salud Pública, ha realizado su memoria de TESIS DOCTORAL con el título: MORBIMORTALIDAD DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN ESPAÑA. ESTUDIO POBLACIONAL DE 23 AÑOS (1994-2016), bajo mi tutela y dirección en colaboración con el Dr. Rafael Ríos Tamayo y demuestra la capacidad técnica e interpretativa de su autor en condiciones tan aventajadas para optar al grado de DOCTORA por la Universidad de Sevilla, Universidad de Jaén y Escuela Andaluza de Salud Pública, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Granada a uno de diciembre de dos mil veintiuno.

Fdo. María José Sánchez Pérez.

D. RAFAEL RIOS TAMAYO, Doctor en Medicina por la Universidad de Granada.

CERTIFICA que:

Dña. Daysis Yoe Ling Chang Chan, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. UNAN-León y Máster en Salud Pública por la Escuela Andaluza de Salud Pública, ha realizado su memoria de TESIS DOCTORAL con el título: MORBIMORTALIDAD DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN ESPAÑA. ESTUDIO POBLACIONAL DE 23 AÑOS (1994-2016), bajo mi tutela y dirección en colaboración con la Dra. María José Sánchez Pérez y demuestra la capacidad técnica e interpretativa de su autor en condiciones tan aventajadas para optar al grado de DOCTORA por la Universidad de Sevilla, Universidad de Jaén y Escuela Andaluza de Salud Pública, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Granada a uno de diciembre de dos mil veintiuno.

Fdo. Rafael Ríos Tamayo.

*“Nada tiene tanto poder para ampliar la mente
como la capacidad de investigar de forma sistemática
y real todo lo que es susceptible de observación en la vida.”*

Marco Aurelio.

Agradecimientos

Este proyecto (como todos los proyectos vitales) ha sido arduo, extenuante, largo... ¡muy largo!... Incluso hubo momentos de desesperación e incertidumbre. Superamos enfermedades (propias y del equipo) y hasta una pandemia mundial (COVID-19), pero a pesar de ello ha sido y es una experiencia satisfactoria tanto a nivel personal como profesional porque ha sido un TRABAJO EN EQUIPO (y con todas las letras en mayúscula). En todo el proceso no he estado sola, siempre he tenido a mi lado a otras personas que me han dado todo su apoyo y colaboración, por esta razón sirvan las siguientes palabras para agradecerles a cada una de ellas el esfuerzo y dedicación, que de forma desinteresada y altruista me han ayudado a llegar hasta el final de esta tesis.

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. D. Rafael Ríos Tamayo (mi director de tesis) quién más que un director de tesis ha sido un amigo y un maestro de quién he aprendido tanto sobre Mieloma Múltiple. Su entusiasmo y energía en los momentos más difíciles y convulsos han hecho que lo imposible fuese posible. La confianza y dedicación que me ha mostrado durante todo este proceso me llena de admiración, y la gratitud que siento hacia él no puede, por desgracia, reflejarse en estas pocas palabras.

A la Dra. D^a. María José Sánchez Pérez, mi directora de tesis y mi jefa en el Registro de Cáncer de Granada que desde el principio me ha brindado todo su apoyo para llevar a cabo este proyecto, facilitándome en todo momento las cosas, pero sobre todo compartiendo conmigo un poco de su vasto conocimiento en investigación en cáncer desde que la conozco. Tampoco puedo reflejar en palabras toda la admiración y gratitud que siento por ella.

A mis compañeras y compañeros del Registro de Cáncer de Granada:

- Carmen Ruiz Baena, María Victoria Barragán Sánchez, Carmen Estévez Estévez y Maribel Antoniles Moreno que con su trabajo de campo en el día a día hacen posible que tengamos datos fiables para la explotación y publicación de resultados.
- Dr. D. Miguel Rodríguez Barranco y Daniel Redondo Sánchez que con sus conocimientos estadísticos y epidemiológicos han hecho posible la obtención de resultados y análisis estadístico, tan valiosos para la investigación en cáncer.

A los compañeros y compañeras del Registro de Cáncer de Girona por proporcionarnos los datos sobre Mieloma Múltiple de la provincia de Girona y sus oportunas correcciones y

aportaciones en el transcurso de este proyecto y en especial al Dr. D. Rafael Marcos-Gragera y a la Dra. D^a. Yolanda Gonzáles Montes.

A la Dra. D^a. Ana María Porcel Gálvez, mi tutora de la Universidad de Sevilla, quién me ha guiado en el “mar burocrático” en el que nos sumerge todo programa de doctorado.

A mis padres, William Young-Hing Chang Lam y Daysi María Chang Collado que me dieron todas las herramientas desde el vientre materno para llegar hasta este momento y mucho más allá.

A mi “mami”, Anita Collado Sosa que con sus mimos y cuidados siempre fue y es mi faro en las noches oscuras.

A mis tías y tío: Pinita, Myriam, Amparo y Armando... quiénes me han enseñado que con trabajo, responsabilidad, tesón y perseverancia se llega a la cima.

A mis hermanos: Willie-Hing Chang Chan y Ana Yoe-Cheng Chang Chan, que son fuentes de inspiración y orgullo y que, como urólogo y anatomista (respectivamente), me enseñan que el campo de la medicina es polifacético, fascinante y fructífero.

A mi sobrino William Young-Hing Sarria Chang por ser la esperanza de un futuro mejor.

Y no puedo olvidarme de mi compañero de viaje, Juan José Lucena-Muñoz que hace que mis días siempre tengan un dulce amanecer y ha soportado mi estrés, mi falta de tiempo y mal genio. Gracias por estar siempre ahí, por tu amor, tu humor y tu apoyo incondicional.

Índice de abreviaturas

Índice de abreviaturas

| | |
|---------|--|
| AIRTUM | <i>Associazione italiana Registri Tumori.</i> |
| BOJA | Boletín Oficial de la Junta de Andalucía. |
| CEMO | Células del estroma de la médula ósea. |
| CIE | Clasificación Internacional de Enfermedades. |
| CIE-O | Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas. |
| CLL | Cadena ligera libre. |
| CMBD | Conjunto mínimo básico de datos. |
| Cr | Creatinina. |
| CrCl | Aclaramiento de creatinina. |
| EASP | Escuela Andaluza de Salud Pública. |
| ENCR | <i>European Network of Cancer Registries.</i> |
| FIMM | Fármacos inmunomoduladores. |
| FRANCIM | <i>French Network of Cancer Registries.</i> |
| GMSI | Gammapatía monoclonal de significado incierto. |
| HR | <i>Hazard ratio.</i> |
| IACR | <i>International Association of Cancer Registries.</i> |
| IARC | International Agency for Research on Cancer. |
| IC | Intervalo de confianza. |
| IDESCAT | Instituto de Estadística de Cataluña. |
| IEA | Instituto de Estadística de Andalucía. |
| Ig | Inmunoglobulinas. |

| | |
|---------|---|
| IgH | Cadena pesada de la Ig. |
| IMWG | <i>International Myeloma Working Group.</i> |
| INDEF | Instituto Nacional de Defunciones. |
| INE | Instituto Nacional de Estadística. |
| IP | Inhibidores del proteosoma. |
| IPriv | Índice de Privación. |
| LA | Leucemias Agudas. |
| LC_GMSI | Gammapatía monoclonal de significado incierto de cadena ligera. |
| LH | Linfoma de Hodgkin. |
| LNH | Linfomas no Hodgkin. |
| M 6-m | Mortalidad a 6 meses. |
| M/I | Razón Mortalidad/Incidencia. |
| MM | Mieloma Múltiple. |
| MO | Médula ósea. |
| MS | Mieloma <i>smoldering</i> . |
| MT | Mortalidad Temprana. |
| NCP | Neoplasias de células plasmáticas. |
| NH | Neoplasias Hematológicas. |
| NK | <i>Natural killer.</i> |
| NL | Neoplasias Linfoides. |
| NM | Neoplasias Mieloides. |
| OMS | Organización Mundial de la Salud. |
| PCA | Porcentaje de cambio anual. |

| | |
|---------------------|---|
| PET | Tomografía de emisión de positrones (<i>Positron Emission Tomography</i>). |
| RCA | Registro de cáncer de Andalucía. |
| RCBP | Registros de cáncer de base poblacional. |
| RCG | Registro de cáncer de Granada. |
| RCGir | Registro de cáncer de Girona. |
| REAL | <i>Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms.</i> |
| REDECAN | Red Española de Registros de Cáncer. |
| RMA | Registro de Mortalidad de Andalucía. |
| RNM | Resonancia nuclear magnética. |
| RP | Remisión parcial. |
| sCr | Creatinina sérica. |
| SEER <i>program</i> | <i>Surveillance Epidemiology and End Results program.</i> |
| SG | Supervivencia Global. |
| SLP | Síndromes Linfoproliferativos. |
| SMD | Síndromes Mielodisplásicos. |
| SMP | Síndromes Mieloproliferativos. |
| SN | Supervivencia neta. |
| SNEE | Supervivencia neta estandarizada. |
| SO | Supervivencia observada. |
| SR | Supervivencia relativa. |
| TAPH | Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. |
| TAD/TAPH | Terapia con altas dosis de quimioterapia / Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. |

| | |
|---------|--|
| TB | Tasas brutas. |
| TC | Tomografía computarizada. |
| TDA | Terapia con altas dosis de quimioterapia. |
| TEE | Tasas de incidencia estandarizada por edad. |
| TEEe | Tasas de incidencia estandarizada por edad, tomando como población de referencia la población europea. |
| TEEm | Tasa de incidencia estandarizada por edad, tomando como población de referencia la población mundial. |
| TI | Tasa de incidencia. |
| TM | Tasa de mortalidad. |
| TMEE | Tasa de mortalidad estandarizada por edad. |
| TMEEem | Tasa de mortalidad estandarizada por edad, tomando como población de referencia la población mundial. |
| TSNEE | Tasa de supervivencia neta estandarizada por edad. |
| TSNEE-5 | Tasa de supervivencia neta estandarizada por edad a los 5 años. |
| TSR-5 | Tasas de supervivencia relativa a los 5 años. |

Índice

Índice

| | | |
|--------|--|----|
| I. | Agradecimientos. | 1 |
| II. | Índice de abreviaturas. | 4 |
| III. | Índice. | 9 |
| IV. | Comunicaciones, posters y artículos publicados. | 14 |
| V. | Índice de figuras y gráficos. | 16 |
| VI. | Índice de tablas. | 20 |
| VII. | Resumen. | 22 |
| VIII. | Introducción. | 25 |
| 1. | Visión General de la hematopoyesis. | 26 |
| 2. | Registro de Cáncer con base poblacional. | 28 |
| 2.1. | Registro de Cáncer de Granada. | 28 |
| 2.2. | Registro de Cáncer de Girona. | 30 |
| 3. | Neoplasias linfoides. | 31 |
| 3.1. | Definición y diagnóstico. | 31 |
| 3.2. | Clasificación. | 31 |
| 3.2.a. | Principales características de acuerdo con la Clasificación de la OMS. | 33 |
| 3.3. | Neoplasias de células plasmáticas. | 35 |
| 3.4. | Morbimortalidad de las neoplasias linfoides. | 36 |
| 3.4.1. | Incidencia. | 36 |
| 3.4.2. | Mortalidad. | 37 |
| 3.4.3. | Supervivencia. | 38 |
| 4. | Mieloma Múltiple. | 41 |
| 4.1. | Etiopatogenia del Mieloma Múltiple. | 43 |

| | |
|--|----|
| 4.2. Epidemiología del Mieloma Múltiple. | 45 |
| 4.2.1. Factores de riesgo. | 46 |
| 4.2.2. Incidencia del Mieloma Múltiple. | 47 |
| 4.2.3. Supervivencia del Mieloma Múltiple. | 49 |
| 4.2.4. Mortalidad del Mieloma Múltiple. | 52 |
| IX. Justificación. | 58 |
| X. Objetivos. | 61 |
| XI. Metodología. | 63 |
| 1. Diseño del estudio y fuentes de información. | 64 |
| 2. Variables del estudio. | 65 |
| 3. Procedimiento. | 66 |
| 4. Análisis estadísticos. | 68 |
| XII. Aspectos éticos. | 70 |
| XIII. Resultados. | 72 |
| 1. Artículo publicado: <i>“Trends of Incidence, mortality and survival of Multiple myeloma in Spain. A twenty-three-year population-based study”</i> . | 73 |
| 2. Resultados generales. | 85 |
| 3. Resultados objetivo 1: Determinar la incidencia del MM, según sexo y edad Durante el período 1994-2016. | 88 |
| 4. Resultado objetivo 2: Analizar las tendencias temporales de la incidencia del MM en el período 1994-2016. | 89 |
| 5. Resultados objetivo 3: Analizar las tasas de mortalidad (incluida la mortalidad temprana o precoz) del MM en el período 1994-2016, según sexo y edad. | 93 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 6. | Resultados objetivo 4: Estimar las tasas de supervivencia neta a 5 años para los pacientes con MM diagnosticados en el período 1994-2016 según edad y sexo. | 96 |
| XIV. | Discusión. | 99 |
| 1. | Introducción. | 100 |
| 2. | Discusión de los resultados. | 101 |
| 2.1. | Incidencia. | 102 |
| 2.2. | Mortalidad. | 103 |
| 2.3. | Mortalidad Temprana. | 105 |
| 2.4. | Supervivencia. | 106 |
| 3. | Fortalezas y limitaciones del estudio. | 108 |
| 3.1. | Fortalezas del estudio. | 108 |
| 3.2. | Limitaciones del estudio. | 109 |
| XV. | Conclusiones. | 111 |
| 1. | Conclusiones objetivos 1 y 2. | 112 |
| 2. | Conclusiones objetivo 3. | 112 |
| 3. | Conclusiones objetivo 4. | 112 |
| XVI. | Recomendaciones. | 114 |
| XVII. | Bibliografía. | 116 |
| XVIII. | Anexos. | 136 |
| | Anexo 1. Distribución de casos por grupos quinquenales, provincia, período y sexo. | 137 |
| | Anexo 2. Modelo de regresión loglineal (<i>Joinpoint regression</i>) para las tendencias temporales. | 145 |
| | Anexo 3. Distribución de la mortalidad por grupos quinquenales, provincia, período y sexo. | 148 |

| | |
|--|-----|
| Anexo 4. Distribución de Supervivencia Observada y Neta por provincia, período, grupo de edad y sexo a 1, 3 y 5 años. | 155 |
| Anexo 5. Supervivencia Neta Estandarizada por Edad por provincia, período, y sexo a 1, 3 y 5 años. | 158 |

Comunicaciones, posters y artículos publicados

El presente trabajo generó datos que han contribuido a la presentación y publicación de póster, comunicaciones y artículo:

1. Póster:

Chang-Chan, Daysis Yoe-Ling; Ríos-Tamayo, Rafael; Rodríguez Barranco, Miguel; Redondo-Sánchez, Daniel; González Montes, Yolanda; Marcos-Gragera, Rafael; Sánchez-Pérez, María José. *Morbimortality of multiple myeloma in Spain: A population-based study, between 1994 and 2016.*

Congreso: ENCR Scientific Meeting, Cancer Registration saves lives. Virtual, 16-18 de noviembre 2021.

2. Comunicaciones:

2.1. Chang Chan, Daysis Yoe-Ling; Ríos-Tamayo, Rafael; Rodríguez-Barranco, Miguel; Redondo-Sánchez, Daniel; González Montes, Yolanda; Marcos-Gragera, Rafael; Sánchez Pérez, María José. *Morbimortalidad del mieloma múltiple en España. Estudio poblacional 1994-2016.*

Congreso: LXII Congreso Nacional de la SEHH y XXXVI Congreso Nacional de la SETH. Virtual, 26-30 de octubre 2020.

2.2 Chang Chan, Daysis Yoe-Ling; Ríos-Tamayo, Rafael; Rodríguez-Barranco, Miguel; Redondo-Sánchez, Daniel; González, Yolanda; Marcos-Gragera, Rafael; Sánchez Pérez, María José. *Mesa de experiencias Epidemiología, salud pública y gestión sanitaria. Presentación de avance de mi proyecto de tesis: "Morbimortalidad del Mieloma múltiple en España. Estudio poblacional 1994-2016".*

Congreso: Meeting Experiencias Compartidas. Programa de doctorado en Ciencias de la Salud. Universidad de Sevilla, Universidad de Jaén y Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada, 20 de noviembre de 2020.

3. Artículo:

Chang-Chan D-Y-L, Ríos-Tamayo R, Rodríguez Barranco M, Redondo-Sánchez D, González Y, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ. *Trends of incidence, mortality and survival of multiple myeloma in Spain. A twenty-three-year population-based study. Clin Transl Oncol. 2021 jul;23(7):1429-1439.* doi: 10.1007/s12094-020-02541-1; Epub 2021. Jan, 12. PMID: 33433836.

Índice de figuras y gráficos

1. Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Localización de la hematopoyesis en el ser humano. | 26 |
| Figura 2. Esquema de la hematopoyesis humana. | 27 |
| Figura 3. Población de la provincia de Granada, 2019. | 29 |
| Figura 4. Población de la provincia de Girona, 2019. | 30 |
| Figura 5. Incidencia 2020. Todas las edades, ambos sexos. | 37 |
| Figura 6. Mortalidad 2020. Todas las edades, ambos sexos. | 37 |
| Figura 7. Supervivencia relativa (SR) a 5 años por grupo morfológico en EUROCARE oeste, EUROCARE este y SEER. | 39 |
| Figura 8. Estimaciones de períodos específicos por sexo de supervivencia relativa a 5 años para pacientes con neoplasias linfoides diagnosticadas en 2000-2002 y agrupados según HAEMACARE. | 40 |
| Figura 9. Modelo patogénico de mieloma múltiple. | 44 |
| Figura 10. 20 primeros cánceres en España. | 49 |
| Figura 11. Supervivencia neta estandarizada por edad a los 5 años del diagnóstico en el período 2008-2013 por sexo, para todos los cánceres (excepto piel no melanoma) y para los tipos tumorales comunes a ambos sexos. REDECAN, España. | 51 |
| Figura 12. Supervivencia en pacientes con MM y GMSI con o sin historia personal de enfermedad autoinmune en Suecia. 2000-2013. | 52 |
| Figura R1. Distribución por sexo. Granada y Girona 1994-2016. | 86 |

| | |
|---|----|
| Figura R2. Tasas de incidencia estandarizadas por edad del MM por sexo (a), por período en hombres (b) y en mujeres (c). | 89 |
| Figura R3. Tasas de mortalidad específicas por edad del MM por sexo (a), por período en hombres (b) y en mujeres (c). | 94 |
| Figura R4. Supervivencia neta estandarizada por edad a cinco años, general (a), por sexo (b) y por grupo de edad y período de tiempo (c). | 97 |
| Figura R5. Supervivencia neta estandarizada por edad a cinco años, general por provincia y período. | 97 |
| Figura R6. Supervivencia neta estandarizada por edad a cinco años, por provincia, sexo y período. | 98 |
| Figura R7. Supervivencia neta estandarizada por edad a cinco años, por provincia, grupo de edad y período. | 98 |
| | |
| 2. Gráficos | |
| Gráfico R1. Distribución de casos diagnosticados de MM por período y sexo. Granada y Girona. | 86 |
| Gráfico R2. Porcentaje de casos de MM según grupo de edad, período y provincia. | 87 |
| Gráfico R3. Tendencia de la incidencia de MM. 1994-2016. | 89 |
| Gráfico R4. Tendencia de la incidencia del MM 1994-2016. Girona y Granada. Ambos sexos. | 90 |
| Gráfico R5. Tendencia de la incidencia del MM 1994-2016. Girona y Granada. Hombres. | 90 |
| Gráfico R6. Tendencia de la incidencia del MM 1994-2016. Girona y Granada. Mujeres. | 91 |

| | |
|--|----|
| Gráfico R7. Porcentaje de defunciones por MM 1994-2016. | 93 |
| Gráfico R8. Tendencia mortalidad temprana a los 6 meses. | 95 |
| Gráfico R9. Tendencia mortalidad temprana a los 6 meses por sexo y período. | 95 |

Índice de tablas

| | |
|---|-----|
| Tabla 1. Comparación de Clasificación de Rappaport con la Formulación de trabajo. | 32 |
| Tabla 2. Neoplasias de Células Plasmáticas. | 35 |
| Tabla 3. Criterios de diagnóstico revisados del Grupo de trabajo internacional sobre mieloma para mieloma múltiple y mieloma múltiple latente. | 42 |
| Tabla 4. Historia de enfermedad autoinmune y supervivencia en MM y GMSI. | 53 |
| Tabla 5. Tasas de Mortalidad Temprana en ensayos clínicos publicados de fase 3 sobre el tratamiento de Mieloma Múltiple de nuevo diagnóstico. | 56 |
| Tabla R1. Número de casos e indicadores de calidad de Granada y Girona. | 85 |
| Tabla R2. Resumen de las características demográficas de los casos de MM 1994-2016. | 87 |
| Tabla R3. Incidencia y mortalidad de los casos de MM en España. 1994-2016. | 92 |
| Tabla R4. Incidencia del MM 1994-2016: Tasa bruta y estandarizada (población europea y mundial) por 100.000 habitantes. Girona y Granada. | 88 |
| Tabla R5. Mortalidad del MM 1994-2016: Tasa bruta y estandarizada (población europea y mundial) por 100.000 habitantes. Girona y Granada. | 94 |
| Tabla D1. Estudios recientes sobre la incidencia de Mieloma Múltiple a nivel mundial. | 103 |

Resumen

Antecedentes

El mieloma múltiple (MM) es una de las neoplasias hematológicas malignas más comunes en todo el mundo y, a pesar de los importantes avances de las dos últimas décadas, sigue siendo una enfermedad incurable. Dado que los sistemas de atención médica y la gestión de pacientes difieren entre países y regiones dentro del mismo país, se necesitan datos epidemiológicos de registros de cáncer basados en la población de alta calidad para evaluar mejor el panorama heterogéneo de la enfermedad. Hasta donde conocemos, no existe ningún estudio de base poblacional en España que estudie íntegramente la incidencia, mortalidad y supervivencia del MM. Estos estudios deberían realizarse en el marco de los registros de cáncer españoles de base poblacional (RCBP) que cuentan con una metodología estandarizada de trabajo y estándares de calidad internacionales bien definidos y avalados.

Objetivos

El objetivo ha sido determinar la incidencia del MM, según sexo y edad durante el período 1994-2016, analizar las tendencias temporales de la incidencia y las tasas de mortalidad (incluida la mortalidad temprana o precoz) y estimar las tasas de supervivencia neta a 5 años.

Metodología

La incidencia, la mortalidad, incluida la mortalidad precoz a los seis meses (M 6-m) y la supervivencia en el MM se analizaron de forma exhaustiva en dos RCBP de Granada y Girona, durante un período de veintitrés años entre 1994 y 2016; dividido en tres períodos: 1994-2001, 2002-2009 and 2010-2016.

Para el cálculo de las tasas estandarizadas se utilizó la primera versión (1976) de la población europea como estándar para ambos sexos y por períodos expresadas en casos nuevos por 100.000 habitantes de la población en riesgo y año y la edad para la estandarización se estratificó en intervalos de cinco años en 15-49, 50-69 y 70-99 años. Se estimó el porcentaje de cambio anual (PCA) de la incidencia y de la mortalidad con el análisis de regresión *Joinpoint* y la supervivencia neta estandarizada (SNE) por edad con el método de *Pohar-Perme*.

El seguimiento activo y pasivo de los casos se realizó desde la fecha del diagnóstico hasta el final del seguimiento al 31 de diciembre de 2018, cuando se comprobó el estado vital de cada uno de ellos.

Resultados

Entre 1994 y 2016, se diagnosticaron 1957 pacientes con mieloma múltiple, con una mediana de edad de 72 años, de los cuales, el 51 por ciento son hombres y el 49 por ciento son mujeres.

Las tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad disminuyeron en ambos sexos, de 4.37 a 4.09 y 2.83 a 2.16, respectivamente. La mayor tasa de incidencia la presentaron los hombres en el período 2010-2016 (4.95 por 100,000 habitantes), en cambio en las mujeres la mayor tasa de incidencia se dio en el período 2002-2009 (4.09 por 100,000 habitantes). Las tendencias de la incidencia y mortalidad para ambos sexos presentaron un PCA de + 0.1% y - 1.4%, respectivamente, aunque no estadísticamente significativos.

La M 6-m durante los tres períodos estudiados fue del 23.72%, 24.17% y 20.18% y las TSNEE a cinco años en estos tres períodos fue de 27.4%, y 38.8% y 47.4%. En cuanto a la evolución de la supervivencia por grupos de edad se observa una notable mejoría, sobre todo en los pacientes más jóvenes con TSNEE de: 32.4% al 78.5% en el grupo de 15 a 49 años, del 27.5% al 58.5% para los de 50 a 69 años y del 24.8% al 26.3% para el grupo de mayor edad.

Conclusiones

La incidencia en nuestro medio es $>4/100,000$ personas/año y presenta una tendencia estable en general durante todo el estudio, con solo un pequeño aumento para los hombres.

La mortalidad, incluida la M 6-m, muestra una disminución progresiva en ambos sexos. Tanto la incidencia como la mortalidad fue mayor en los hombres que en las mujeres.

La edad juega un papel fundamental en la supervivencia, con una tendencia progresiva a la mejoría muy notable en los pacientes menores de 70 años, pero solo un beneficio menor en los mayores de 70 años (que representan más de la mitad de todos los pacientes).

La atención actual del MM requiere un enfoque multidisciplinario y eficiente con integración permanente de los avances clínicos provenientes de los ensayos clínicos (pacientes seleccionados), junto con los datos epidemiológicos de alta calidad derivados de los RCBP (pacientes de la vida real). El conocimiento y seguimiento de las tendencias en incidencia, mortalidad y supervivencia es una contribución esencial de los RCBP que los médicos y toda la comunidad del MM deben conocer.

Introducción

INTRODUCCIÓN

1. Visión General de la hematopoyesis

El sistema hematopoyético constituye uno de los ejemplos más característicos de los tejidos con organización jerárquica, produciendo de forma continua células maduras funcionales a partir de una población relativamente pequeña de células madre o *stem cells* en estado quiescente (fase G0 del ciclo celular), que tienen capacidad de auto-renovación indefinida que, al ser estimuladas por diversos factores del nicho medular entran en un ciclo de sucesivos eventos de proliferación, diferenciación y maduración, generando poblaciones amplificadas de precursores comprometidos, que a su vez se amplifican para dar lugar a los distintos tipos de células maduras funcionales (1,2).

La hematopoyesis en el ser humano tiene diferentes localizaciones anatómicas a lo largo del desarrollo embrionario. La producción de células sanguíneas comienza en el saco vitelino durante las primeras semanas de gestación, con agregados de células madre formando islotes sanguíneos que, a su vez, son también precursores de las células endoteliales. Entre el segundo y el séptimo mes, el hígado y en menor grado el bazo, los ganglios linfáticos y el timo, son los lugares más importantes de producción. A partir del séptimo mes, la médula ósea (MO), se convierte en el órgano hematopoyético principal hasta el nacimiento; desde entonces es el único foco de hematopoyesis en condiciones normales, lo cual indica, que las células madre son capaces de emigrar (2).

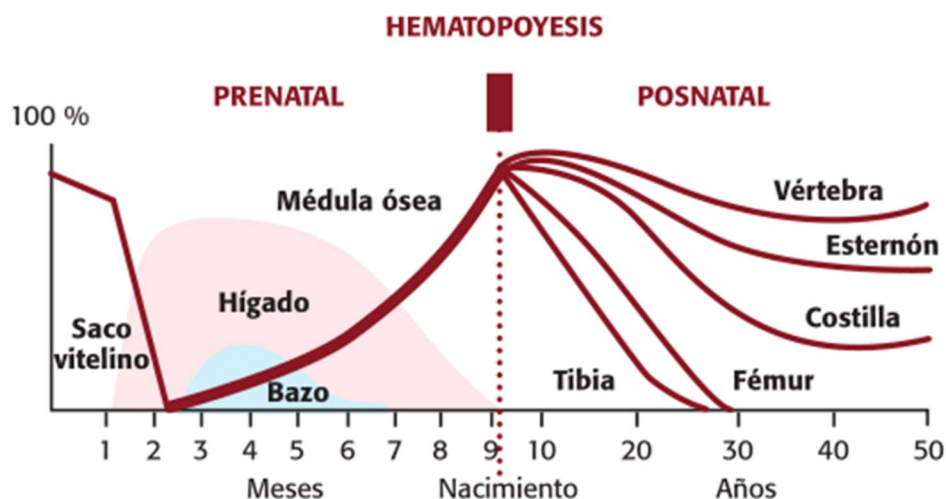


Figura 1. Localización de la Hematopoyesis en el ser humano (2)

La capacidad de automantenimiento de las células madre, permite que se mantengan durante toda la vida del individuo, mientras que el compromiso hacia la diferenciación tendrá como resultado la formación de todas las células maduras funcionales necesarias en sangre y tejidos.

Cuando este proceso se ve alterado por determinadas anomalías genéticas, las células progenitoras pueden transformarse o proliferar excesivamente o volverse resistentes a la apoptosis o muerte celular, originando así una serie de cuadros que, en términos generales, se definen como tumores de los tejidos linforreticular y hematopoyético (1).

Estas entidades pueden agruparse dentro de lo que llamamos Neoplasias Hematológicas (NH) y, a su vez, dependiendo del linaje celular del que se originan, en dos grandes categorías: Neoplasias linfoides (NL) y Neoplasias Mieloides (NM) (3); constituyendo un grupo heterogéneo de enfermedades con comportamiento, pronóstico y características epidemiológicas diferentes. Su etiología se relaciona con cierta predisposición genética y exposición a factores ambientales, entre otros agentes (4–6).

Dentro de las NH, los grupos de entidades con mayor relevancia son: Leucemias Agudas (LA), Síndromes Mielodisplásicos (SMD), Síndromes Mieloproliferativos (SMP), Síndromes Linfoproliferativos (SLP), Linfomas Hodgkin, Linfomas no-Hodgkin y Mieloma múltiple (MM) (6,7).

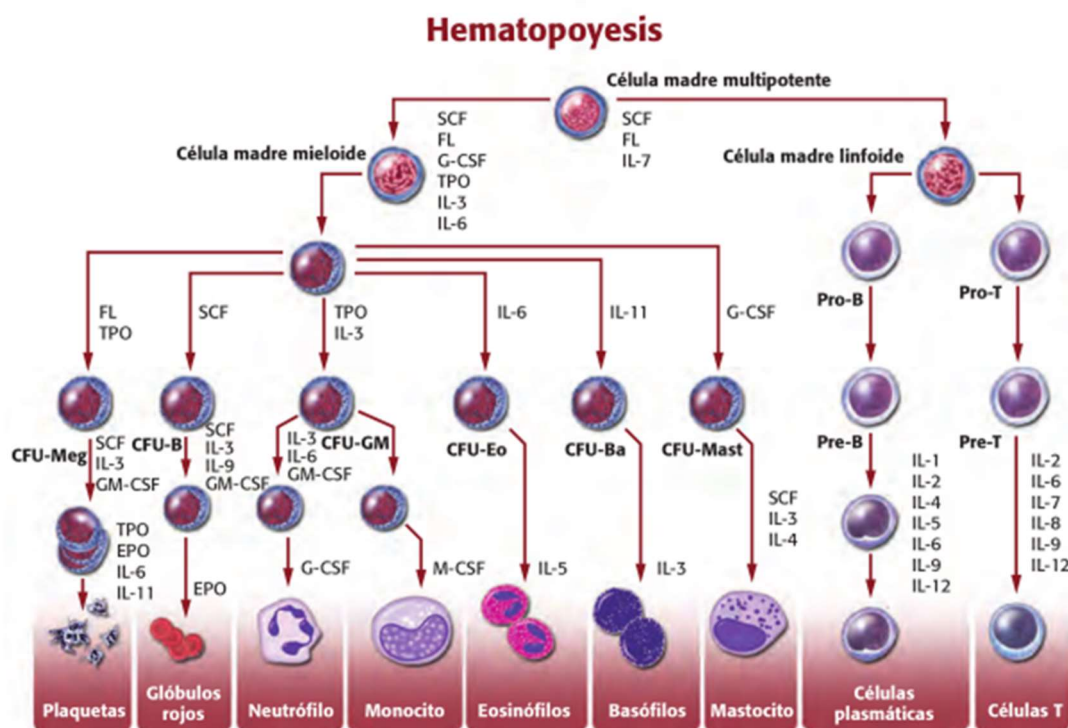


Figura 2. Esquema de la hematopoyesis humana (2)

2. Registros de Cáncer con base poblacional.

Los registros de cáncer de base poblacional (RCBP) desempeñan un papel clave en el control de esta enfermedad, manteniendo un archivo o registro con los datos de todos los casos de cáncer aparecidos en la población de cobertura y en el que se documentan las características personales de los y las pacientes, así como los detalles clínicos y anatomopatológicos de los tumores, recogidos de forma continua y sistemática a partir de distintas fuentes de datos (8).

El registro analiza e interpreta tales datos periódicamente, proporcionando información sobre la carga de Morbimortalidad (incidencia, supervivencia y mortalidad) y las características de cánceres específicos en distintos segmentos de la población residente, y sobre las variaciones temporales de la incidencia. Así mismo, pueden usarse para el seguimiento de grupos ocupacionales y cohortes de individuos expuestos a cancerígenos diversos, y como fuentes idóneas de sujetos para los estudios clínicos y epidemiológicos (9).

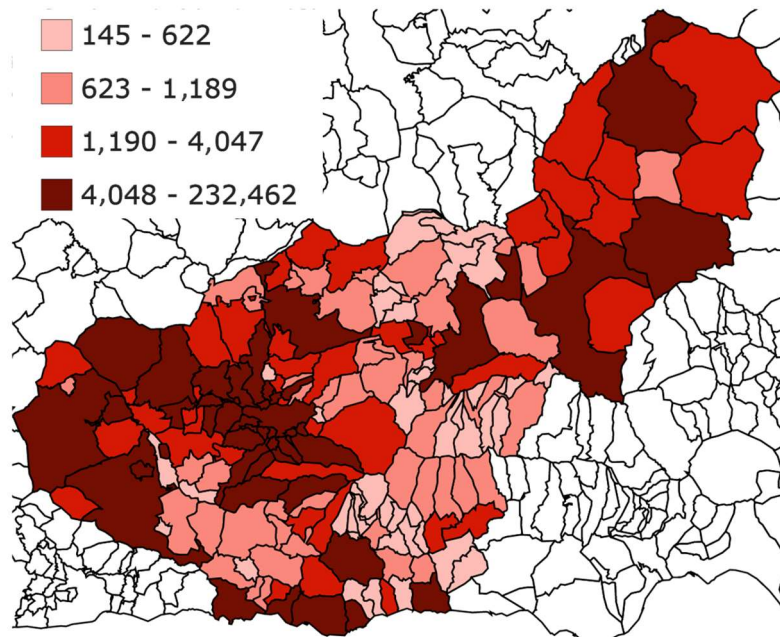
Tal información es la fuente primaria para la investigación epidemiológica sobre los agentes determinantes del cáncer, para la planificación y evaluación de los servicios sanitarios de prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad; por tanto, la importancia de un registro de cáncer depende de la calidad de sus datos y la medida de que éstos sean utilizados para la investigación y planificación de los servicios de salud (9).

2.1. Registro de Cáncer de Granada (RCG).

El RCG inicia su actividad en 1985 en la provincia de Granada, Andalucía. Es un proyecto de la Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía, adscrito desde su creación a la Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP) para su desarrollo.

A partir del año 2007 se crea y regula el Registro de Cáncer de Andalucía (RCA) (Decreto 297/2007), adscrito a la Secretaría General de Salud Pública y Consumo de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía integrándose los registros establecidos en cada una de las provincias andaluzas, por lo que el RCG se incorpora al RCA (10), estableciéndose la base reguladora con el decreto 586/2019 del 29 de octubre, por el que se regula el Registro de Cáncer de Andalucía, publicado el 4 de noviembre del 2019 en el Boletín Oficial de la Junta de Andalucía (BOJA) (11).

Figura 3. Población de la provincia de Granada, 2019



Fuente: Instituto Nacional de Estadística

El objetivo del RCG es determinar la incidencia y tendencias temporales de cáncer en la provincia de Granada con una población aproximada de 914,678 (450,555 hombres y 464,123 mujeres) para el año 2019, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) (Figura 3). De esta manera, aporta información de calidad sobre la magnitud y características de los pacientes con cáncer, contribuyendo al conocimiento de la etiología e historia natural de la enfermedad y a la planificación y evaluación de la atención sanitaria; promoviendo así, la equidad en el acceso a los servicios preventivos y asistenciales de los enfermos de cáncer en la provincia de Granada.

Las normas de trabajo del RCG son homogéneas e internacionalmente aceptadas para facilitar la comparación de los datos entre los registros de cáncer de diferentes países y áreas geográficas de un mismo país (8,9,12).

El RCG forma parte de la *European Network of Cancer Registries* (ENCR)^a, de la *International Association of Cancer Registries* (IACR)^b, de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC)^c y de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

^a <http://www.encl.eu>

^b <http://www.iacr.com.fr>

^c <http://www.iarc.fr>

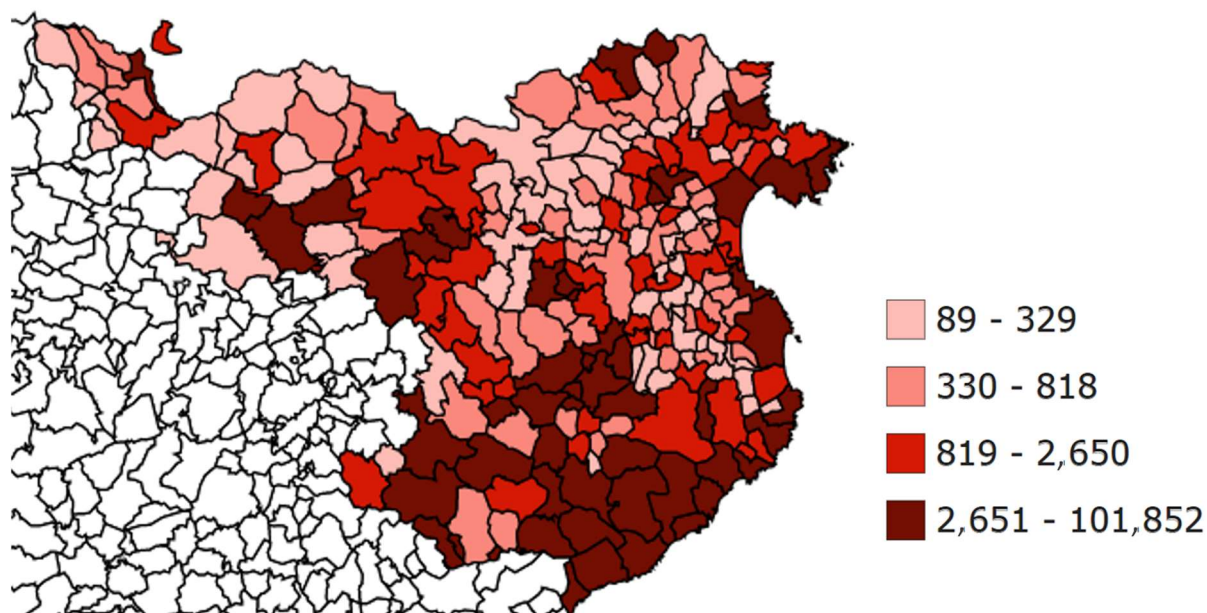
2.2. Registro de Cáncer de Girona (RCGir).

El RCGir es un registro de base poblacional localizado en el noreste de Cataluña que cubre una población aproximada de 747,157 habitantes (población a 1 de enero del año 2019 del Instituto de Estadística de Cataluña-IDESCAT-) desde 1994 (Figura 4), como ampliación del registro monográfico de cáncer de mama y genital femenino que estuvo en funcionamiento desde el año 1980 hasta el año 1989^d.

El RCGir depende de la Unidad de Epidemiología y registro del cáncer del Plan Director de Oncología, es también estadística oficial de Cataluña y su fichero está inscrito en la Agencia de Protección de Datos y al igual que el RCG forma parte de la IACR, ENCR y REDECAN.

Sus líneas de investigación se centran en la epidemiología de las neoplasias hematológicas y los patrones de distribución geográfica de la incidencia de las neoplasias, conocer los factores de riesgo relacionados con el cáncer de mama y cáncer de cérvix, el riesgo de desarrollar cáncer y la curabilidad de las neoplasias evaluando la supervivencia relativa (SR) poblacional.

Figura 4. Población de la provincia de Girona, 2019



Fuente: Instituto Nacional de Estadística.

^d <http://redecn.org>

3. Neoplasias linfoides:

3.1. Definición y diagnóstico

NL es el término genérico dado a los tumores del sistema linforreticular y específicamente de los linfocitos y sus células precursoras, ya sean del fenotipo T, B o fenotipos nulos (13). Aunque los tumores que se componen de histiocitos y otras células del sistema accesorio inmune, tradicionalmente se han incluido dentro de la categoría de linfoma maligno, pareciera más apropiado considerarlos por separado, por razones tanto conceptuales como prácticas; hay que tener en cuenta que la gran mayoría de los tumores identificados como linfomas histiocíticos o sarcomas de células reticulares, se tratan en realidad de linfomas malignos, por su naturaleza (14).

El término de linfoma maligno está reservado para aquellos procesos neoplásicos que inicialmente se presentan como lesiones localizadas y se caracterizan por la formación de nódulos tumorales grandes. Por el contrario, las proliferaciones linfoides neoplásicas que son sistémicas y difusas desde su inicio se incluyen entre las leucemias, lo cual genera cierta confusión a la hora de clasificar cada una de las entidades (1,14).

Las neoplasias de células B y células T / NK son tumores clonales de células B maduras e inmaduras, células T o células “natural killer” (NK) en diversas etapas de diferenciación. Estas dos últimas suelen considerarse en una sola categoría al estar estrechamente relacionadas y compartir algunas propiedades inmunofenotípicas y funcionales (15,16).

3.2. Clasificación.

Tradicionalmente, las NL, se han dividido en dos grandes categorías: Linfomas de Hodgkin (LH) y Linfomas No-Hodgkin (LNH). Cada uno de ellos presentan varias subcategorías de acuerdo con las diferentes clasificaciones histológicas existentes.

Entre las clasificaciones histológicas propuestas para los LNH destacan:

- Clasificación de Rappaport (1966),
- Clasificación de Lukes y Collins (1974, 1975),
- Clasificación de Kiel (1974).

Hasta fechas recientes, la más utilizada ha sido la de Rappaport, en la que se basa la gran parte de la bibliografía publicada en los Estados Unidos hasta mediados de la década de 1980. En estos estudios se consideraba que la estructura nodular suponía un pronóstico más favorable que la histología difusa. Sin embargo, en Europa, ha sido ampliamente utilizada la clasificación adaptada de Kiel, basada en la morfología y el inmunofenotipo siendo la primera en caracterizar importantes entidades clinicopatológicas (6,14).

Posteriormente en 1988 se celebró una conferencia organizada con la finalidad de resolver las diferencias entre las distintas clasificaciones de estas patologías. Como resultado de esta reunión se creó la clasificación histológica conocida como Formulación de Trabajo (*Working Formulation*) del *National Cancer Institute* de Estados Unidos, la cual no es una nueva clasificación, sino que se propuso como una herramienta de conversión entre los diferentes sistemas existentes hasta ese momento. En la tabla siguiente se comparan la clasificación de Rappaport con la Formulación de trabajo.

Tabla 1. Comparación de clasificación de Rappaport con la Formulación de trabajo.

| Formulación de trabajo | Clasificación de Rappaport |
|---|---|
| Grado bajo | |
| A. Linfocítico pequeño, compatible con leucemia linfocítica crónica | Linfocítico bien diferenciado difuso |
| B. Folicular, predominantemente de células hendidas pequeñas | Linfocítico indiferenciado nodular |
| C. Folicular mixto, de células hendidas pequeñas y células grandes | Mixto, linfocítico e histiocítico, nodular |
| Grado intermedio | |
| D. Folicular, predominantemente de células grandes | Histiocítico nodular |
| E. De células hendidas pequeñas, difuso | Linfocítico mal diferenciado difuso |
| F. Mixto difuso, de células pequeñas y grandes | Mixto, linfocítico e histiocítico, difuso |
| G. De células hendidas grandes o células no hendidas, difuso | Histiocítico difuso |
| Grado alto | |
| H. Inmunoblástico, de células grandes | Histiocítico difuso |
| I. Linfoblástico, de células contorneadas o no contorneadas | Linfoblástico difuso |
| J. De células no hendidas pequeñas, de Burkitt o no de Burkitt | Indiferenciado difuso, de Burkitt o no de Burkitt |

Finalmente, en las últimas décadas, con la introducción de las técnicas inmunofenotípicas, citogenéticas y de biología molecular revelaron la importancia en la patogenia y el comportamiento clínico de muchas leucemias y linfomas, de las translocaciones cromosómicas con desregulación de los genes. Estos conocimientos fueron la base de la clasificación "*Revised European American classifications of Lymphoid neoplasms*" (REAL) que integra morfología, fenotipo y citogenética y en la que se basa la clasificación actual para las

enfermedades hematológicas de la Organización Mundial de Salud (OMS) (6,17–19) publicadas en el año 1999 y puede considerarse una actualización de ésta.

Recientemente, un grupo de expertos procedentes de los RCBP europeos llevó a cabo el proyecto HAEMACARE con la finalidad de elaborar unas reglas estándares para el trabajo de los registros en la codificación de las NH. De dicho proyecto, se originó el Manual para la codificación de los Tumores Hematológicos, basado principalmente en las recomendaciones de la OMS (Clasificaciones 2001 y 2008), la Clasificación Internacional de Enfermedades en Oncología, 3ª edición (CIE-O-3), la ENCR, la *French Network of Cancer Registries* (FRANCIM) y de la *Associazione Italiana Registri Tumori* (AIRTUM) (3,20).

Este manual agrupa a las NH malignas en dos categorías principales basadas en el linaje celular mieloide y linfoide. Dentro de cada uno de estos grupos los tumores malignos se subdividen de acuerdo con las células de origen, morfología, inmunohistoquímica, características genéticas y comportamiento clínico. Dado que cada subcategoría puede presentar un pronóstico y fisiopatología distinta, el panel de expertos también trabajó para desarrollar una agrupación consensuada de todos los códigos de morfología de la CIE-O-3 (utilizada por los registros de cáncer) en grupos similares de fisiopatología y pronóstico, útil para el análisis de la incidencia y la supervivencia (3).

3.2.a. Principales características de acuerdo con la clasificación de la OMS

La OMS en el año 2001 clasificó en cuatro categorías a las entidades nosológicas según la morfología, el fenotipo, el genotipo y las características clínicas, estratificándolas teniendo en cuenta la estirpe celular en (6,13,16):

- NM,
- NL,
- Neoplasias de los histiocitos y células dendríticas y
- Neoplasias de los mastocitos.

Dentro de las NL, reconoce a tres grandes categorías:

- Neoplasias de células B. A su vez se subdividen en células precursoras y maduras (periféricas).

- Neoplasias de células T/citolíticas. También se subdivide en células precursoras y maduras.
- LH.

En 2007, los miembros del Consorcio Internacional de Epidemiología del Linfoma (*Inter-Lymph*) propusieron un esquema jerárquico para la clasificación epidemiológica de las NL para promover los objetivos de la investigación etiológica; definiendo agrupaciones estandarizadas de NL en un rango de niveles jerárquicos proporcionando un método para usar casos codificados bajo esquemas de clasificación previos como la Working Formulation, REAL o ICD-O-2, en estudios agrupados.

Esta categorización ha sido actualizada en el 2008 con varios cambios claves de la clasificación de 2001, incluida la introducción de varias entidades nuevas y provisionales definidas en función de la edad en el momento del diagnóstico, el sitio, las características moleculares y la asociación con inflamación e infecciones virales (3,13,21).

La clasificación de la OMS de 2008 también refinó los criterios para diagnosticar ciertas entidades, como la leucemia linfocítica crónica y las neoplasias de células plasmáticas, proporcionó categorías para lesiones con características límite y abordó de manera más integral las contrapartes tempranas e in situ de entidades de linfoma (21).

La jerarquización ha facilitado el análisis específico de los subtipos histológicos, en la medida más detallada posible, en función del tamaño de la muestra y el nivel de información de patología disponible, que es fundamental para comparar dichos datos específicos y lograr homogeneidad entre los casos diagnosticados, usando diferentes sistemas dentro de un solo estudio y, para combinar datos de múltiples estudios para análisis agrupados.

Sin embargo, aún tienen limitaciones para los estudios epidemiológicos. La clasificación de la OMS de 2008 reconoce la importancia de los trastornos linfoides tempranos e "in situ". Sin embargo, la naturaleza estática de esta clasificación, utilizada principalmente para la toma de decisiones clínicas, junto con la falta de notificación de trastornos tempranos a los registros de cáncer, presenta dificultades para identificar predictores de progresión maligna, falta de progresión o regresión de estos trastornos. Aunque muchas de las nuevas entidades en la clasificación no pueden ser identificadas en series históricas y registros de cáncer, los estudios

y registros epidemiológicos actuales ahora deben hacer todo lo posible para incorporar la clasificación de la OMS de 2008 en sus bases de datos y análisis (21).

3.3. Neoplasias de Células Plasmáticas.

Dentro de la clasificación de las NL y específicamente de las NL de células B maduras, encontramos a las neoplasias de células plasmáticas (NCP) (5,13,16).

Las NCP son el resultado de la expansión de un clon de células B, diferenciadas de forma terminal y que segregan típicamente una única inmunoglobulina (Ig) homogénea (monoclonal) llamada paraproteína o proteína M. La presencia de dicha proteína en sangre, orina o en ambas, se conoce como Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI).

La NCP constituyen una amplia gama de entidades que van desde formas premalignas como las GMSI hasta las formas más agresivas como el MM.

Tabla 2. Neoplasias de Células Plasmáticas

| |
|---|
| Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI). |
| Mieloma Mieloma asintomático (<i>smoldering</i>) (MS). Mieloma no secretor. Leucemia de células plasmáticas. |
| Plasmocitoma Plasmocitoma solitario de hueso. Plasmocitoma extraóseo (extramedular). |
| Enfermedad de depósito de la inmunoglobulina Amiloidosis primaria. Enfermedad sistémica de cadenas ligeras y pesadas. |
| Neoplasma de células plasmáticas asociada con síndrome paraneoplásico Mieloma osteosclerótico (Síndrome de POEMS). Síndrome de TEMPI. |

WHO Classification of tumours Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC 2017.

3.4. Morbimortalidad de las neoplasias linfoides.

3.4.1 Incidencia.

Una revisión bibliográfica de los últimos 20 años observó que la incidencia de las neoplasias linfoides ha ido aumentando entre un 3 a 5% anual, según estudios en Europa, Estados Unidos y Canadá; desconociéndose las causas de dicho incremento, aunque parece que la mejora diagnóstica de dichas enfermedades contribuiría en gran parte a su creciente incidencia (6).

En Europa, las NL representan en los varones el 6.3% de todos los cánceres registrados en el período 1993 - 1997 y la quinta causa de cáncer. En las mujeres son la tercera causa más frecuente de cáncer representando el 5.8% de todas las neoplasias diagnosticadas (6,22). En el período de 1998 – 2002 las tasas de incidencia estandarizadas por edad (población europea) (TEEe) más altas se dieron en los varones de Italia (5.4 por 100,000), seguida de Cataluña (4.8 por 100,000) y las más bajas en Polonia (4.2 por 100,000). En las mujeres, las tasas más altas se dieron en países como Italia (5.8 por 100,000), Finlandia (6.16 por 100,000) y Cataluña (6.9 por 100,000) y las tasas más bajas en Polonia (3.9 por 100,000) (4,22).

En España, un estudio realizado en Cataluña demostró un incremento de la incidencia de los LNH en el período entre 1985 y 2002 con un porcentaje de cambio anual (PCA) del 5.4% estadísticamente significativo y se estima que dicha incidencia seguirá incrementándose, sobre todo en los varones (4).

El informe de REDECAN *“Incidence and trends of hematological malignancies in Spain, 2002-2013”*, informa que los 5 subtipos más frecuentes de NL en este período fueron: MM/leucemia de células plasmáticas (19.0%), linfoma B difuso de células grandes (17.7%), leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (15.7%), linfoma folicular (10.9%) y el LH clásico (8.8%) (23).

Para el año 2020, según GLOBOCAN, se estima que, a nivel mundial, las tasas de incidencia estandarizadas por edad (TEE) en ambos sexos para los LH y LNH son de 1.0 y 5.8 por 100,000, respectivamente; y de 1.8 por 100,000 para MM. A nivel europeo estas tasas se incrementan y concretamente en España, las tasas de incidencia de LNH y de MM son mucho mayores que a nivel mundial y similares a las europeas (9.0 y 2.7 por 100,000 respectivamente)^e (Figura 5).

^e <http://://gco.iarc.fr/>

Figura 5. Incidencia 2020, todas las edades, ambos sexos

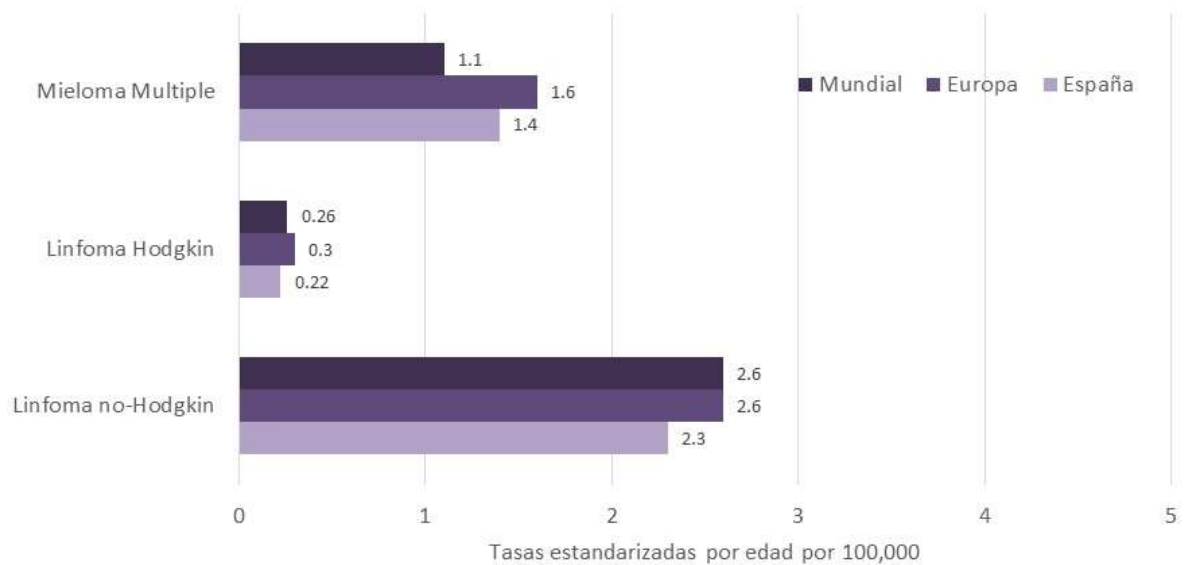


Fuente: Globocan 2020. <https://gco.iarc.fr/>

3.4.2. Mortalidad.

En cuanto a la mortalidad por LNH en Europa se observa un incremento a partir de 1985 hasta principios de los noventa (4,24). Para el año 2020 se estima una tasa de mortalidad para ambos sexos de 2.6 por 100,000. Similar comportamiento a las tasas españolas (2.3 por 100,000). Así mismo, las TMEE por MM presentan un mayor incremento en comparación con las tasas a nivel mundial (Figura 6).

Figura 6. Mortalidad 2020, todas las edades, ambos sexos



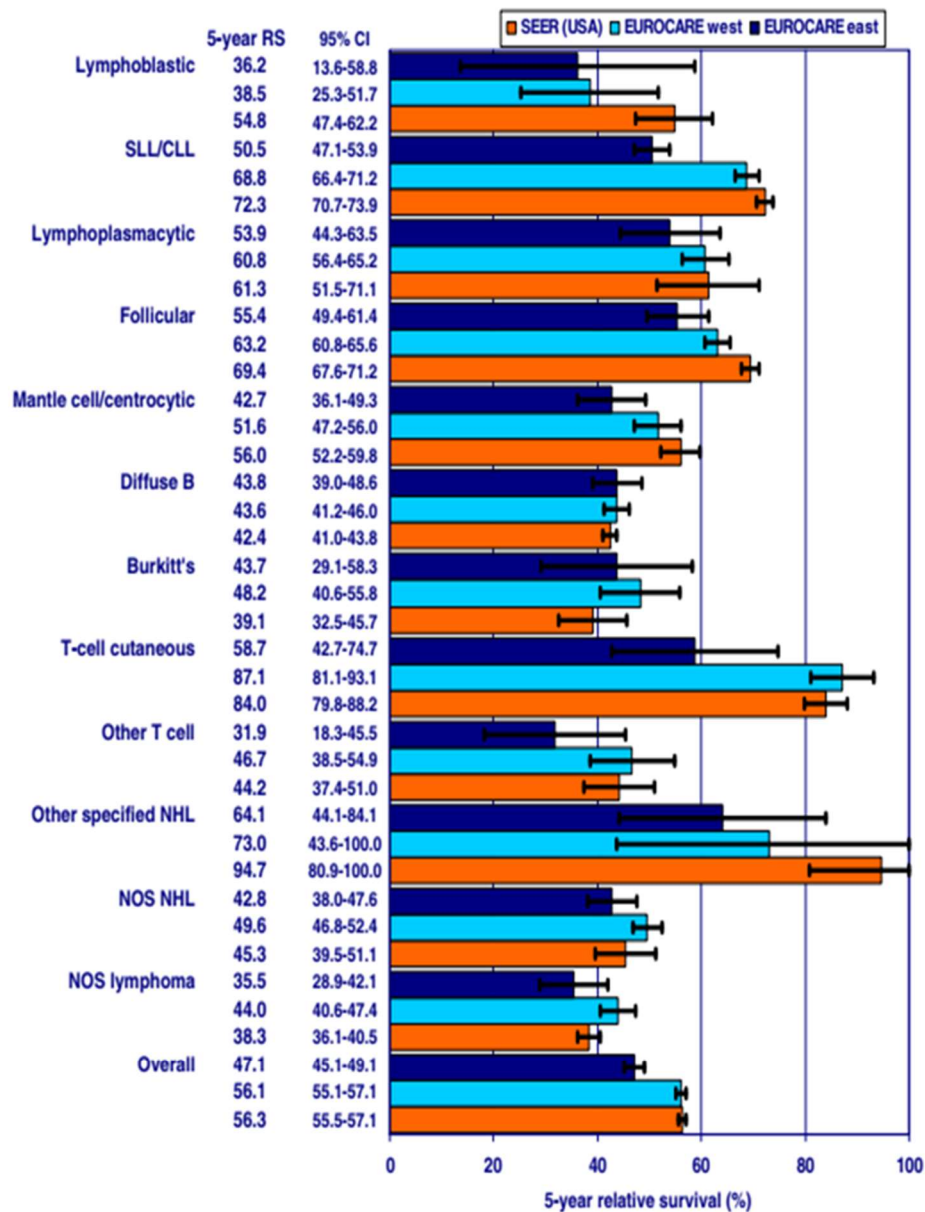
Fuente: Globocan 2020. <https://gco.iarc.fr/>

3.4.2. Supervivencia.

La variabilidad en la supervivencia entre diferentes regiones a nivel mundial y entre países, puede deberse, entre otras causas, a un acceso o disponibilidad inadecuada a los tratamientos y a los servicios sanitarios; así como también al conocido problema de la mala comparabilidad de los datos morfológicos basados en la población, particularmente para entidades heterogéneas como LNH, agravado por la evolución de la clasificación histológica en las últimas décadas (25) (Figura 7).

La SR a los 5 años en Rhode Island, Estados Unidos entre 1995-2009 fue significativamente mejor en los pacientes con linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) (tasa de SR a los 5 años (TSR-5) del 88.7%, $p < 0.0001$) en comparación con los que tienen los subtipos de linfoma de la zona marginal esplénico, linfoma de la zona marginal nodal (TSR-5 del 79.7% y 76.5%, respectivamente) (26).

En Europa, la TSR-5, en el período 2000-2002 fue del 57% en general. Por categorías, la SR fue mayor para los pacientes con LH predominio linfocítico nodular (95.8%), LH clásico (84%) y linfoma T cutáneo (83.4%). Este último grupo estaba compuesto principalmente de pacientes con micosis fungoide. La supervivencia fue menor en los pacientes con linfoma de células del manto (43.8%), otros linfomas T /NK (38.6%) y NCP (32.6%). La supervivencia global (SG) fue similar en los hombres (57.0%) y las mujeres (56.7%) (17) (Figura 8).



Abbreviations: NHL, non-Hodgkin lymphoma; SLL/CLL, chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic NHL; NOS, not otherwise specified.

Figura 7. Supervivencia relativa (SR) a cinco años por grupo morfológico en EUROCORE oeste, EUROCORE este y SEER

Sant et al. EJC 44(2008) 579-587

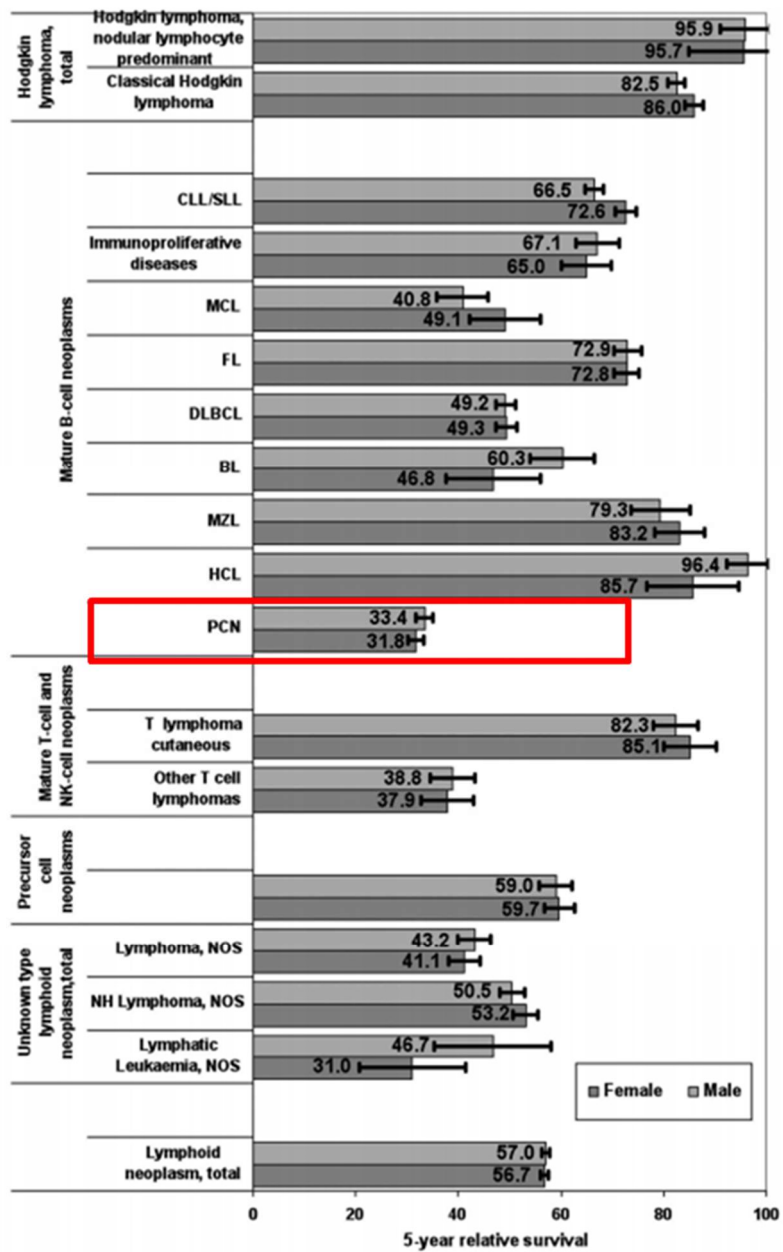


Figura 8. Estimaciones de períodos específicos por sexo de supervivencia relativa a 5 años para pacientes con neoplasias linfoides diagnosticadas en 2000-2002 y agrupados según HAEMACARE.

Marcos-Gragera et al. Haematologica 96(5) 2011:720-8.

4. Mieloma Múltiple.

El MM es una neoplasia hematológica y heterogénea desde el punto de vista clínico y molecular y constituye el segundo trastorno linfoproliferativo más común, representando aproximadamente el 1% de todos los cánceres (27) y se caracteriza por la expansión aberrante de células plasmáticas clonales (CpC) en la MO asociada, en la mayoría de los casos, con una proteína M en suero y/u orina (13,28–30).

Habitualmente existe una afectación parcheada con múltiples focos en la MO y abarca un espectro clínico de formas y trastornos desde asintomáticos a agresivos y casi siempre está precedido por una etapa premaligna asintomática denominada GMSI, que eventualmente puede progresar a MS (mieloma asintomático, quiescente o “*smoldering*”) y/o a MM (13,27,31–35).

La GMSI está presente, aproximadamente, en el 3-4% de la población mayor de 50 años y su diagnóstico requiere la ausencia de hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas referidas como CRAB. Aproximadamente el 80% de lo MM se origina a partir de una GMSI de Ig no IgM (GMSI no IgM) y el 20% restante a partir de una GMSI de cadena ligera (LC_GMSI). En caso de progresión, la GMSI-IgM generalmente evoluciona a macroglobulinemia de Waldenström, pero en raras ocasiones progresa a MM (mieloma IgM) (31,34,36).

El MS es una enfermedad precursora, muy heterogénea e intermedia entre la GMSI y el MM en la que el riesgo de progresión a enfermedad maligna varía ampliamente del 5% por año, al 50% en 2 años, hasta alrededor del 10% anual en los primeros 5 años después del diagnóstico. Sin embargo, los modelos clínicos actuales que predicen el riesgo individual de progresión de MM en MS son muy discordantes y continúan siendo un área de investigación intensiva (31,37–39). En el MS existe un aumento de la proteína M (≥ 30 g/l) y/o de las CpC en la MO ($\geq 10\%$), pero no hay daño orgánico, que se manifiesta típicamente por la presencia de CRAB y que son atribuidas al proceso proliferativo de las CpC (34).

Los criterios del IMWG^f de 2003 reconocieron que la proteína M sérica o urinaria no está presente en todos los pacientes con MM, y que existe un subconjunto distinto de pacientes con MM no-secretor (que representa aproximadamente el 3% de los MM) que no tienen

^f International Myeloma Working Group.

anomalías detectables en inmunofijación en suero u orina. La presencia o ausencia de la proteína monoclonal se usa para subdividir el MM en tipo secretor y no-secretor (31).

Una de las mayores dificultades en el MM es que, a diferencia de otras neoplasias malignas, la definición de la enfermedad era clinicopatológica; necesitando manifestaciones clínicas evidentes de daño grave en los órganos terminales, como lesiones osteolíticas o insuficiencia renal, antes de que se pudiera hacer el diagnóstico; lo cual imposibilitaba la instauración de terapias tempranas para evitar el daño a dichos órganos (34).

Recientemente, la definición del MM se ha ido modificando gracias al avance de las tecnologías disponibles para establecer su diagnóstico y pronóstico. En el año 2014, el *International Myeloma Working Group (IMWG)*, actualiza la definición de enfermedad del MM para incluir biomarcadores validados, además de los requisitos existentes de las características atribuibles de CRAB (31).

| Tabla 3. Criterios de diagnóstico revisados del Grupo de trabajo internacional sobre mieloma para mieloma múltiple y mieloma múltiple latente |
|---|
| <p>Definición de mieloma múltiple</p> <p>Plasmocitosis clonal en médula ósea $\geq 10\%$ o plasmocitoma demostrado por biopsia uno o más de los siguientes eventos definitorios de mieloma:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Eventos definitorios de mieloma: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Evidencia de daño orgánico que puede atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas subyacentes, específicamente: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipercalcemia: calcio sérico > 0.25 mmol/L (> 1 mg/dL) Más alto que el límite superior de lo normal o > 2.75 mmol/L (> 11 mg/dL), ▪ Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina < 40 mL per min^t o creatinina sérica > 177 μmol/L (> 2 mg/dL), ▪ Anemia: valor de hemoglobina > 20 g/L por debajo del límite inferior de la normalidad, o un valor de hemoglobina < 100 g/L, ▪ Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en radiografías esqueléticas, TC o PET-TC, ➢ Uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Porcentaje de plasmocitosis clonal medular $\geq 60\%$, ▪ Cociente de Cadenas Ligeras libres en suero (implicada/no implicada) ≥ 100, ▪ > 1 lesión focal (≥ 5 mm) en estudios de RNM. |
| <p>Definición de mieloma múltiple "smouldering" o latente (asintomático)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Proteína sérica monoclonal (IgG or IgA) ≥ 30 g/L o urinaria ≥ 500 mg per 24 h y/o plasmocitosis clonal en médula ósea del 10–60%. ✓ Ausencia de eventos definitorios de mieloma o amiloidosis. |

Rajkumar, Dimopoulos. Lancet Oncol 2014; 15: e538–48

Según estos criterios, es necesaria la presencia de una plasmocitosis clonal en la MO del 10% o superior, o bien, un plasmocitoma demostrado por biopsia, junto con alguno de los siguientes eventos definitorios de MM (31,38).

1. Evidencia de daño orgánico atribuible a MM (CRAB):

- ✓ Hipercalcemia >2.75 mmol/L (>11 mg/dL).
- ✓ Insuficiencia renal: creatinina sérica (sCr) >177 μ mol/L (>2 mg/dL) o aclaramiento de Cr (CrCl) <40 ml/min.
- ✓ Anemia: Hemoglobina (Hb) <100 g/L ó >20 g/L por debajo del límite inferior de la normalidad.
- ✓ Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en la radiología convencional, tomografía computarizada (TC) o tomografía de emisión de positrones con tomografía computarizada (PET/TC).

2. Uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad:

- ✓ Plasmocitosis clonal medular $>60\%$.
- ✓ Cociente de cadenas ligeras libres en suero (implicada/no implicada) (sLLC_i/ni) ≥ 100 .
- ✓ Más de una lesión focal (de al menos 5 mm de tamaño en la resonancia nuclear magnética (RNM)).

4.1. Etiopatogenia del Mieloma Múltiple.

El MM es una neoplasia maligna de CPc incurable con una patogénesis molecular compleja cuyo conocimiento en profundidad se conoce sólo parcialmente (40). Por mucho tiempo se ha pensado que el MM surge del centro germinal, donde se adquieren los eventos claves, impulsores e iniciadores. El clon premaligno inmortalizado por estos eventos migra luego a la MO, donde se expande y puede ser reconocido clínicamente como GMSI o MS, que es detectable en prácticamente todos los pacientes, años o décadas antes del diagnóstico de MM (30,41) y pueden detectarse hasta en un 6% de la población sana mayor de 65 años (42).

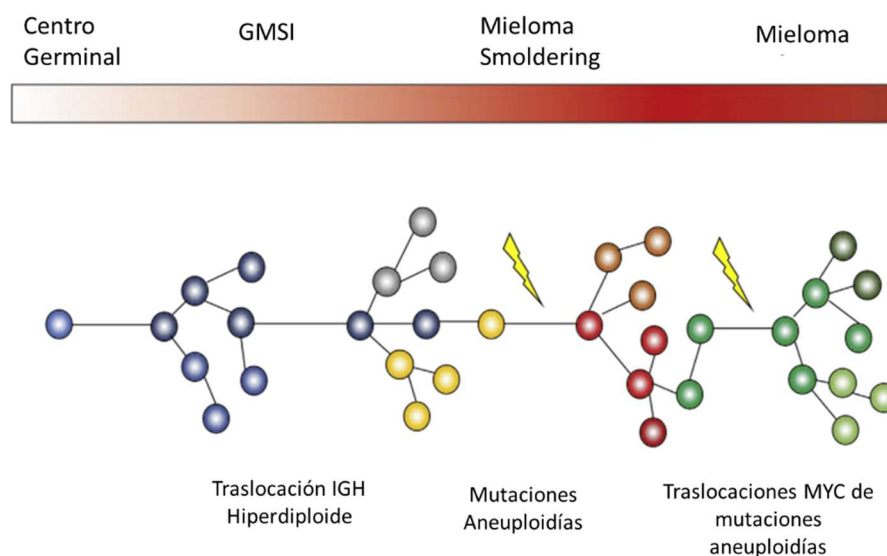
Cuando se identificó por primera vez el MM, la enfermedad se atribuyó a la transformación maligna de una sola célula plasmática, con morbilidad relacionada casi en su totalidad como consecuencia del crecimiento incontrolado de las células del MM. Actualmente, la enfermedad se caracteriza con mayor precisión como un trastorno del microambiente medular. Las investigaciones han demostrado que tanto la proliferación como la supervivencia de las células de MM, junto con su capacidad para desarrollar resistencia a varios fármacos, están muy influenciadas por el entorno inmediato que las rodea (43,44).

El microambiente de las células de MM circundantes consta de proteínas de la matriz extracelular, células del estroma de la médula ósea (CEMO), osteoblastos, osteoclastos y diversas citocinas, entre otros componentes. La interacción de las células de MM con las

CEMO por medio de moléculas de adhesión es de particular importancia en la patogénesis del MM; una vez que las células de MM se adhieren a las CEMO, se liberan mensajeros químicos y factores de crecimiento llamados citocinas, que estimulan el crecimiento de las células de MM y previenen la apoptosis. La liberación de una variedad de citocinas, la más importante de las cuales es la interleucina (IL-) 6, también contribuye a la angiogénesis (el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos que apoyan la proliferación de células de mieloma), la activación de los osteoclastos (que interfiere con el crecimiento normal y la reparación del hueso) y varias inmunodeficiencias relacionadas con el MM. Las citocinas también activan la vía de señalización intracelular que mejora aún más la expresión de moléculas de adhesión, reforzando un ciclo de actividad antiapoptótica (43,44).

La trayectoria hacia MM puede entenderse como un proceso evolutivo, donde los eventos impulsores se acumulan a lo largo del tiempo otorgando una ventaja competitiva a los subclones individuales, configurando progresivamente el panorama genómico y el fenotipo clínico (30,40).

Figura 9. Modelo patogénico del Mieloma Múltiple



Francesco Maura et al. Best Practice & Research Clinical Haematology 33 (2020) 101145

El MM se subdivide clásicamente en subtipos con diferentes anomalías citogenéticas que confieren, en algunos casos, un impacto de pronóstico negativo. Estas anomalías cromosómicas son, sin embargo, insuficientes para la transformación maligna, ya que también se observan en la GMSI. (40)

El MM es una entidad multipaso, en la que existen unos eventos genéticos primarios a los que se van sumando otros secundarios con el tiempo (evolución clonal), que potencialmente pueden contribuir a la aparición de enfermedad extramedular agresiva en algunos pacientes. En el MM, más del 50% de todas las mutaciones son clonales y suelen ser considerados como un grupo común de eventos tempranos; sin embargo, pueden reflejar la suma de múltiples eventos de selección a lo largo del tiempo (30,40). Algunos estudios de secuenciación en cohortes relativamente pequeñas de muestras de MM, sugieren que los MM muestran una estructura subclonal heterogénea en el momento del diagnóstico y solo unos pocos genes mutantes recurrentes de posible importancia patogénica, incluidos KRAS, NRAS, TP53, BRAF y FAM46C (40).

4.2. Epidemiología del Mieloma Múltiple.

El MM representa aproximadamente el 10% de todas las neoplasias hematológicas, ocupando un lugar destacado en el interés clínico debido a los importantes avances en el tratamiento médico. El diagnóstico depende de las pruebas de laboratorio, las pruebas de imágenes y la experiencia profesional, siendo especialmente difícil en aquellos pacientes sin un componente M significativo (MM oligosecretor y no secretor) (45).

La heterogeneidad multinivel es un denominador común del MM, siendo en gran parte responsable de la gran variabilidad en la evolución de los pacientes. Los antecedentes epidemiológicos, la presentación clínica, la inestabilidad genética, así como la evolución clonal, y finalmente, la respuesta a la terapia, son los niveles de heterogeneidad más relevantes. La epidemiología podría considerarse el primer nivel de heterogeneidad y debe tenerse en cuenta en la comparación entre los diferentes estudios (38).

Varios estudios epidemiológicos, muestran una variación mundial sustancial en la incidencia y la mortalidad por MM, que se debe principalmente (además de la variación debida a la etnia, factores de riesgo y el estilo de vida) a las disparidades en el acceso y la calidad de la atención médica, un parámetro fuertemente relacionado con el desarrollo económico de cada país. La mejora en la calidad asistencial y, en consecuencia, en el resultado se asocia con el empoderamiento de los pacientes (46) y debería ser uno de los tipos de cáncer en el centro de la atención de las prioridades médicas y socio-económicas de todos los países, sobre todo en aquellos con bajos recursos, pero superpoblados, debido a las estimaciones de alta incidencia en la población más anciana para las próximas décadas (47).

4.2.1. Factores de riesgo.

La estimulación antigénica crónica por infección u otra enfermedad crónica y la exposición a sustancias tóxicas específicas o radiación se ha asociado con una mayor incidencia de MM. Un estímulo antigénico que da lugar a clones benignos múltiples podría ir seguido de un evento mutagénico que inicie la transformación maligna. La mayoría de los pacientes no tienen exposición tóxica identificable o estimulación antigénica crónica conocida (48).

Los factores de riesgo aceptados para MM incluyen: antecedentes personales y familiares de enfermedad precursora (GMSI, MS, plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extramedular), edad avanzada, raza negra y sexo masculino, obesidad (sedentarismo) y un nivel socioeconómico más bajo. Los estudios que evalúan las exposiciones ambientales y ocupacionales en todo el mundo han demostrado, de manera consistente, un riesgo elevado de MM en los agricultores y en las personas expuestas a pesticidas de hasta 3 veces o más (27,49,50). Se ha postulado que este mayor riesgo es secundario al tipo de trabajo al que están expuestos los agricultores (27).

Esta ampliamente informado que la exposición a pesticidas, incluidos insecticidas clorados, herbicidas, fumigantes, fungicidas e insecticidas, aumenta el riesgo de GMSI y MM (27,51,52). Sin embargo, un estudio realizado en Canadá no encontró que la actividad ganadera sea un factor de riesgo significativo para MM (27,53). Los factores de riesgo de otros cánceres, como el tabaquismo, el alcohol y la exposición al asbesto, no parecen estar asociados con el MM (49) y los estudios que examinan el riesgo de radiación ionizante y MM han arrojado resultados inconsistentes (27).

Si bien es cierto que la mayoría de los RCBP (aunque no todos), muestran una mayor incidencia de MM en los hombres y además, en varios estudios, los hombres tienen una tendencia a una peor supervivencia en relación con las mujeres (aunque en la mayoría de los casos no es estadísticamente significativa) (38), se ha reportado una clara diferencia entre hombres y mujeres en cuanto al patrón de la incidencia, sobre todo en el grupo de edad de 55-59 años. Por ejemplo, un estudio realizado en China encontró un aumento espectacular de la incidencia del MM para las mujeres en este grupo de edad (5.53, IC95%= 4.98-6.11). Este dato es relevante, considerando que este grupo de edad es de especial interés, debido a la menopausia en la mayoría de las mujeres; lo que puede sugerir un papel del estrógeno en las neoplasias hematológicas, incluido el MM (47). Por otro lado, la incidencia de MM se mantuvo

alta hasta los 70-74 años para los hombres, mientras que hubo una disminución inmediata a partir de entonces para las mujeres (47). También se observó una situación similar en Estados Unidos⁹, Europa y Australia (54,55).

Las variaciones genéticas heredadas también contribuyen al desarrollo del MM. Un informe publicado en 2020 resume las influencias heredadas y sociales que explican las disparidades raciales y étnicas en la incidencia y en los resultados (supervivencia/mortalidad) del MM y de las condiciones precursoras del mismo (56,57).

Se encuentra ampliamente documentado que la incidencia de MM muestra sorprendentes diferencias entre las etnias. Por ejemplo, los afroamericanos tienen casi dos o tres veces más probabilidades de ser diagnosticados con MM que los europeos estadounidenses. Estas disparidades pueden deberse a diferencias en la susceptibilidad genética y la heterogeneidad de las alteraciones moleculares subyacentes a la patogénesis del MM en varios grupos raciales (57–62), así como también con factores individuales, hábitos de vida saludables y barreras estructurales (38).

4.2.2. Incidencia del Mieloma Múltiple.

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer y la Asociación Internacional de Registros del Cáncer proporcionan estadísticas de alta calidad sobre la incidencia del cáncer a partir de registros poblacionales de todo el mundo (63,64).

La incidencia del MM ha ido en aumento en los últimos años, particularmente en hombres. Desde 1990 a 2016, este incremento ha sido del 126% a nivel mundial, debido al crecimiento demográfico, el envejecimiento de la población mundial y el aumento de las tasas de incidencia específicas por edad (56). Según los datos de GLOBOCAN, en 2012 se diagnosticaron 114,000 nuevos casos de MM a nivel mundial (0.8% de todos los cánceres y el 1.0 de todas las muertes por cáncer en 2012) representado una tasa de incidencia estandarizada por edad, tomando de referencia la población mundial (TEEm) del 1.5 (1.7 en hombres y 1.2 en mujeres). Ya en el año 2016, estas cifras aumentaron a 138,509 (IC95%= 121,000-155,480) casos incidentes con una TEEm del 2.1 por 100,000 personas (IC95%= 1.8-2.3) y en el año 2018 estos casos se contabilizaron en 160,000 casos nuevos (es decir, aproximadamente el 0.9% de todos

⁹ National Cancer Institute. *Surveillance Epidemiology and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets on Multiple Myeloma (2015)*. Disponible on-line en: <http://ser.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html> (accessed August 24, 2018).

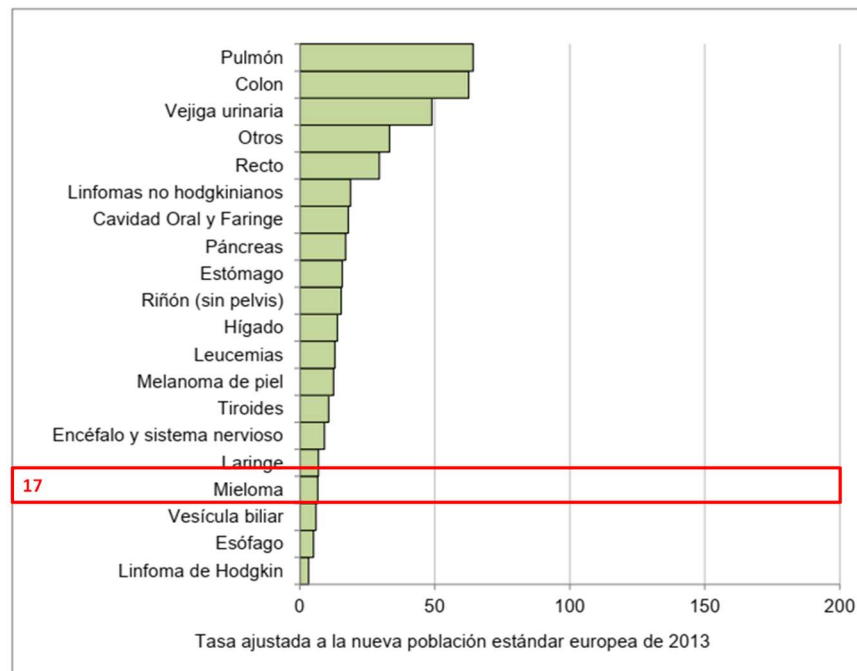
los cánceres y el 1.1% de todas las muertes por cáncer en ese año) con una TEE_m de 1.7 (2.1 en hombres y 1.4 en mujeres) (62–65).

En 2012, estas tasas variaron entre 0.4 y cerca de 5 por 100,000 entre las diferentes regiones del mundo (62), observándose una clara diferencia entre los países más desarrollados (TEE_m: 3.3 por 100,000 en hombres y 2.2 en mujeres) y las regiones en vías de desarrollo (TEE_m: 1.0 por 100,000 en hombres y 0.8 en mujeres). Por ejemplo, en la India a diferencia de las tasas globales generales (según el estudio de Bora et al. 2019) fueron relativamente bajas (1.13 (IC95%= 1.07-1.20) por 100,000 en hombres y 0.81 (IC95%= 0.75-0.88) por 100,000 en mujeres). Similar situación presenta África (1.1 por 100,000 en hombres y 0.9 en mujeres) y Asia (1.0 en hombres y 0.7 en mujeres). En el continente americano, aunque de forma global sus tasas se encuentran por encima de la mundial tanto en hombres como en mujeres (3.1 y 2.2 respectivamente) en América del Sur (1.9 en hombres y 1.5 en mujeres) y en Centroamérica (1.3 en hombres y 1.0 en mujeres), estas tasas son mucho más bajas. En cambio, en América del Norte (TEE_m: 4.3 por 100,000 en hombres y 3.0 en mujeres) estas tasas fueron más altas que las mundiales, al igual que en Australia/Nueva Zelanda (4.6 por 100,000 en hombres y 3.0 en mujeres) y Europa (3.2 por 100,000 en hombres y 2.1 en mujeres). Este comportamiento se mantiene para los años 2016 y 2018 (65).

Particularmente en Europa, se observan claras diferencias entre las distintas regiones, siendo mucho más altas en el oeste (4.3 por 100,000 en hombres y 2.8 en mujeres) y norte de Europa (4.1 por 100,000 en hombres y 2.7 en mujeres) y más bajas en el centro y este de Europa (1.6 por 100,000 en hombres y 1.3 en mujeres). El sur de Europa presenta para este período tasas de 3.3 en hombres y 2.3 en mujeres (65).

En España, la estimación de casos nuevos MM diagnosticados en 2015 fue de 1,489 en hombres y 1,240 en mujeres, con TEE_m y TEE_{e2013} de 3.0 y 4.6 para hombres y 1.9 y 3.0 para mujeres, ocupando la posición número de 17 dentro de los 20 primeros cánceres en España (Figura 10) (66).

Figura 10.
20 primeros
cánceres en
España



Tasas por 100,000 habitantes y año.

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer

4.2.3. Supervivencia del Mieloma Múltiple.

La supervivencia, al igual que la incidencia es altamente variable en todo el mundo (46) y depende de muchos factores tales como:

- Biología del tumor
- Extensión de la enfermedad.
- Factores propios del paciente.
- Respuesta al tratamiento.

Cabe señalar que, en el contexto de todas las NH y, a pesar de los avances terapéuticos y diagnósticos, el MM sigue siendo tras la LA y los SMD una de las NH con menor supervivencia (67).

Aun así, con la introducción de nuevas terapias para el MM como los fármacos inmunomoduladores (FIMM) (p.ej. lenalidomida o pomalidomida), los inhibidores del proteasoma (IP) (p.ej. bortezomib o carfilzomib) o los anticuerpos monoclonales, así como también la utilización de la terapia con altas dosis de quimioterapia (TAD) y el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) ofrecen nuevas opciones para los pacientes refractarios al tratamiento, sobre todo en pacientes más jóvenes que han mejorado

notablemente su supervivencia (56,68). Se estima que la SG media en pacientes elegibles para TAPH es de aproximadamente 10 años, en comparación con los 4-5 años de los pacientes no elegibles para trasplante (69,70).

Un estudio llevado a cabo en Nueva Zelanda valoró el impacto de la edad, el sexo, la etnia/raza, el nivel socioeconómico y el uso de los nuevos agentes terapéuticos en la SG de los pacientes diagnosticados de MM entre 2004 y 2016 encontrando un incremento de la SG de 34,8 meses (IC95%= 31.4-39.3) en el período 2004-2007 a 50.7 meses (48.5-57.3) para el período 2012-2016. Tras la financiación pública del bortezomib en 2011, la mediana de la SG para personas >70 años aumentó de 19.4 (16.3-23.1) a 28.6 (24.5-32.8) meses. Para aquellos ≤70 años que no habían sido trasplantados, la mediana de SG aumentó de 49.1 (37.1-57.5) a 62.7 (51.7-79.2) meses, pero en aquellos que si fueron sometidos a TAPH, no hubo diferencia en la mediana de SG. La privación socioeconómica fue un factor pronóstico adverso independiente. Los pacientes de la etnia Maorí/Pasifika y los del quintil socioeconómico más desfavorecido no experimentó ninguna mejora en la supervivencia después de la financiación de bortezomib. Por tanto, este estudio confirma el impacto negativo de la etnia y la privación socioeconómica en los resultados de la supervivencia (71).

En Estados Unidos, según los datos de SEER *program* para el año 2009, la SR a 5 años alcanzó el 50% y se prevé que, aproximadamente, al 0.8% de la población se le diagnosticará MM en algún momento de su vida (72).

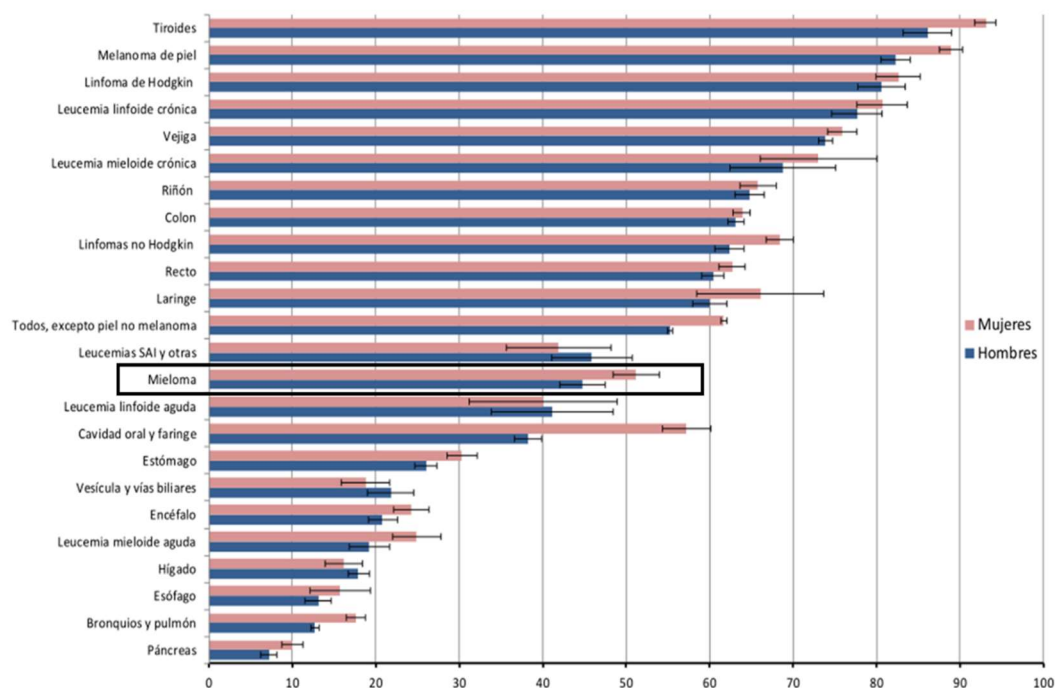
Otro estudio realizado en la prefectura de Miyazaki, en Japón, observó que el tiempo medio de supervivencia en pacientes tratados con los nuevos agentes fue de 56.4 meses después del tratamiento inicial, con una SG a 3 años del 70.4% para el período 2010-2018. En el análisis multivariado, la enfermedad en estadio I / II ISS y con remisión parcial (RP) o mejor respuesta al tratamiento inicial y el TAPH se identificaron como factores independientes de pronóstico para la SG (73).

En el informe de “SUPERVIVENCIA DE CÁNCER EN ESPAÑA, 2002-2013” elaborado por REDECAN en enero 2020, se reporta un aumento de manera general en la supervivencia neta (SN) estandarizada por edad a los 5 años del diagnóstico, tanto en hombres como en mujeres, para el período 2008-2013. En las mujeres el incremento fue del 8.7% y en los hombres entre el 4 y el 6% (Figura 11). Dicho informe concluye que las mejoras observadas en la supervivencia pueden estar reflejando avances en el abordaje del cáncer, tanto en el diagnóstico como en

la efectividad de los tratamientos. Así, por ejemplo, gran parte del aumento de la supervivencia descrito para varias neoplasias hematológicas se deba probablemente a avances terapéuticos, como consecuencia de un mayor uso de tratamientos más efectivos y a la mejor estratificación de los grupos de pacientes debido a los avances en la citogenética y biología molecular (74).

Así mismo se postula la relevancia en la supervivencia global que supone el tipo de centro donde los pacientes diagnosticados con MM son atendidos, existiendo una asociación entre el nivel de complejidad de los centros asistenciales u hospitales y la obtención de mejores resultados (75). Sin embargo, un estudio realizado en la provincia de Granada, España, observó que el nivel de complejidad del hospital no se asociaba con la mortalidad bruta (76).

Figura 11. Supervivencia neta estandarizada por edad a los 5 años del diagnóstico en el período 2008-2013 por sexo, para todos los cánceres (excepto piel no melanoma) y para los tipos tumorales comunes a ambos sexos. REDECAN, España

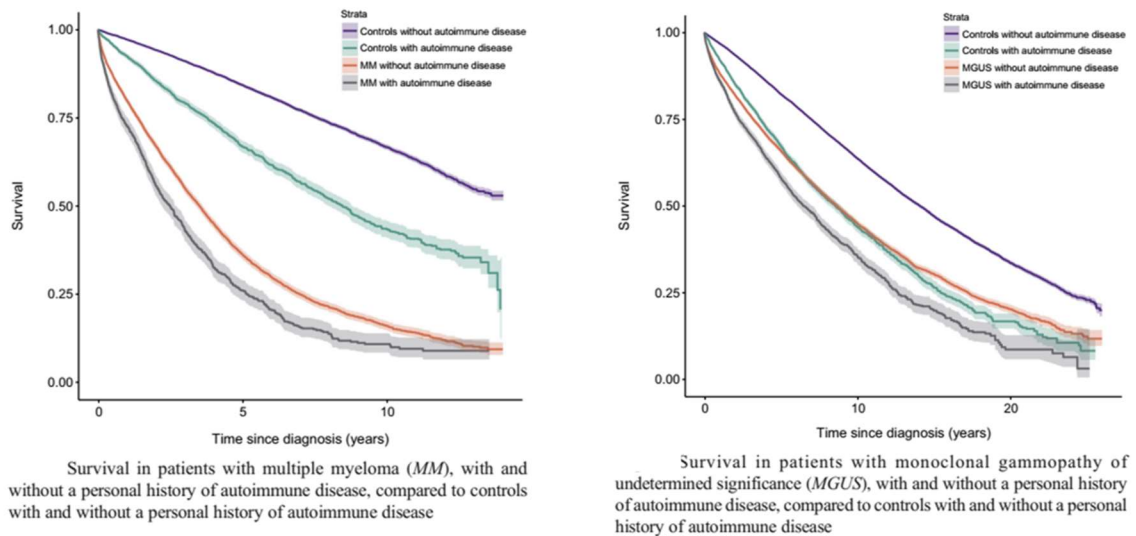


Nota: No se presenta para mesotelioma debido a la baja casuística.

Informe REDECAN https://redecn.org/redecn.org/es/Supervivencia_de_Cancer_en_Espana_2000-2007_REDECA_N_DEFc5d1.pdf

En Suecia un estudio de base poblacional publicado en 2016, reporto hallazgos de que un antecedente personal de enfermedad autoinmune tiene un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes con MM y GMSI y que podría deberse a factores genéticos comunes subyacentes, o a que los pacientes con antecedentes personales de autoinmunidad desarrollan formas más graves de MM o GMSI como resultado de la enfermedad autoinmune o de su tratamiento, o de la comorbilidad acumulativa en el individuo (Figura 12) (77).

Figura 12. Supervivencia en pacientes con MM y GMSI con o sin historia personal de enfermedad autoinmune en Suecia. 2000-2013



Lindqvist EK, et al. Ann Hematol (2017);96(2):261-9.

4.2.4. Mortalidad del Mieloma Múltiple.

La mayoría de los/as pacientes con MM experimentan numerosas recaídas a lo largo de su enfermedad. Cada remisión subsiguiente es de duración cada vez más corta y, en última instancia, el/la paciente morirá a causa de la enfermedad en sí o relacionada con el tratamiento y sus complicaciones (56).

Según un estudio de SEER *program* se estima que en Estados Unidos en el 2020 se produjeron 32,270 nuevos casos de MM (1.8% de todos los casos nuevos de cáncer), de los cuales 12,830 casos fallecerán por su causa representando el 2.1% de todas las muertes por cáncer (78). La IARC estima la tasa de mortalidad estandarizada por edad, tomando como población de referencia la población mundial. (TMEEm) para 2018 en 1.39/100,000 (46).

En pacientes con MM y una enfermedad autoinmune previa, el riesgo de muerte aumenta significativamente, HR = 1.2 (IC95%= 1.2-1.3) en comparación con los pacientes con MM sin antecedentes de autoinmunidad. En los/as pacientes con GMSI, una enfermedad autoinmune previa se asocia con un riesgo de muerte significativamente elevado 1.4 veces (IC95%= 1.3-1.4) (tabla 4) (77).

Tabla 4. Historia de enfermedad autoinmune y supervivencia en MM y GMSI.

| | MM ^a | | MGUS ^b | |
|---|-----------------|----------------------|-------------------|---------|
| | HR ^c | 95 % CI ^d | HR | 95 % CI |
| Females | | | | |
| Groups: MM/MGUS + AI ^e vs. MM/MGUS + no AI | 1.2 | 1.1–1.3 | 1.4 | 1.3–1.5 |
| No. deaths/subjects in each group: | 462/690 | | 936/2042 | |
| Controls + AI vs. controls + no AI | 1.9 | 1.7–2.0 | 1.7 | 1.6–1.8 |
| No. deaths/subjects in each group: | 719/2170 | | 1722/4548 | |
| | 2679 /12,801 | | 11,239/32,198 | |
| Males | | | | |
| MM/MGUS + AI vs. MM/MGUS + no AI | 1.3 | 1.1–1.4 | 1.4 | 1.3–1.5 |
| No. deaths/subjects in each group: | 448/688 | | 950/1990 | |
| Controls + AI vs. controls + no AI | 1.8 | 1.6–1.9 | 1.6 | 1.6–1.7 |
| No. deaths/subjects in each group: | 2471/3948 | | 4199/7775 | |
| | 811/2210 | | 1878/4498 | |
| | 3903/16,396 | | 13,798/35,430 | |
| Overall | | | | |
| MM/MGUS + AI vs. MM/MGUS + no AI | 1.2 | 1.2–1.3 | 1.4 | 1.3–1.4 |
| No. deaths/subjects in each group: | 910/1378 | | 1886 /4032 | |
| Controls + AI vs. controls + no AI | 1.8 | 1.7–1.9 | 1.7 | 1.6–1.7 |
| No. deaths/subjects in each group: | 4418/6989 | | 7614/14,736 | |
| | 1530 /4380 | | 3600/9046 | |
| | 6582/29,197 | | 25,037/67,628 | |

^a MM multiple myeloma

^b MGUS monoclonal gammopathy of undetermined significance

^c HR hazard ratio

^d CI confidence interval

^e AI autoimmune disease

Lindqvist et al. Ann Hematol (2017) 96:261-269

Anteriormente, el tratamiento principal para el MM eran las quimioterapias citotóxicas, incluido el TAPH, pero el beneficio de la supervivencia en los/as ancianos/as era muy limitado. En épocas recientes, los ensayos clínicos y la experiencia práctica con nuevos agentes con eficacia superior han mostrado una supervivencia mejorada, incluso en el/la paciente anciano/a. Sin embargo, esta mejora no puede interpretarse simplemente como una disminución en la tasa de mortalidad (TM) que es una medida importante en salud pública para la valoración del progreso contra el cáncer (79).

Un estudio evaluó las TM de MM en paralelo con las TI en Japón y Estados Unidos, utilizando los datos nacionales de mortalidad y los casos de cáncer de los RCBP en ambos países desde 1995 hasta 2015, y observaron en dicho período que, 74,972 pacientes en Japón y 229,290 en los Estados Unidos, habían muerto a causa del MM. Las tendencias en las TM y TI analizadas a través del modelo de regresión loglineal (*Joinpoint regression*) resultaron que, a pesar de ascender la tendencia en la incidencia, las TM mostraron una disminución significativa después de 2005 en Japón, con un porcentaje de cambio anual (PCA) de -2.5% (IC95%= -2.9% a -2.1%), y después de 2002 en los Estados Unidos de -2.0% (-2.6% a -1.5%). En ambos países, este cambio de tendencia en la mortalidad coincidió con la introducción de los nuevos agentes. Además, las mejoras en la mortalidad fueron particularmente importantes en pacientes de 70 a 79 años, que no pueden recibir TAPH. Estos resultados indican que los

beneficios de los nuevos agentes para MM son apreciables a nivel poblacional y pueden fomentar un mayor desarrollo de nuevos agentes para las neoplasias que pueden ser ampliamente aplicado a los/as pacientes (79), un fenómeno que afecta predominantemente, pero no exclusivamente, a los pacientes más jóvenes (80).

A pesar de las mejoras significativas en las modalidades de tratamiento del MM, la mortalidad de los pacientes en las primeras etapas del curso de la enfermedad se ha identificado como un fenómeno persistente con tasas y causas variables, siendo el impacto de estas intervenciones en la mortalidad temprana o precoz (MT) menos conocido (80,81).

Recientemente ha despertado un gran interés la MT en los/as pacientes diagnosticados de MM, que expresa el número total de fallecimientos en las etapas tempranas de un tratamiento continuo, o en el periodo inmediatamente después de un tratamiento agudo, dicho de otra manera, refleja la primera fase de la curva en el análisis de la supervivencia y no se encuentra estandarizado; sin embargo, algunos estudios recomiendan medirla a 2, 6 y 12 meses, como el estudio realizado por Ríos-Tamayo et al. en un solo centro, de base poblacional en el año 2016 donde analiza sistemáticamente el impacto diferencial y dependiente del tiempo de la comorbilidad en la MT de los pacientes con MM de nuevo diagnóstico. En dicha cohorte, y tras excluir a los/as pacientes no candidatos de recibir tratamiento contra el mieloma, el porcentaje de mortalidad a los 2, 6 y 12 meses fue de 10.6%, 20% y 28.6%, respectivamente. Este estudio demuestra una tendencia progresiva a la disminución de la MT en los últimos años (76).

Otro estudio más reciente, realizado en Estados Unidos analizó la base de datos del SEER *program* entre 1975 y 2015 y logró establecer la asociación de los factores sociodemográficos disponibles con la MT por todas las causas y específica de MM dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico de MM. De los 90,975 casos de MM incluidos en este análisis, se observó una MT en el 21%. La mediana de edad fue de 68 años en general y de 75 años para la cohorte ($p < 0.01$). Las causas más comunes de muerte por MT fueron el propio MM, seguido de las enfermedades cardiovasculares, las infecciones y la insuficiencia renal. El sexo masculino, "otras" variables como la raza / grupo étnico, la edad avanzada y las regiones Oeste, Medio Oeste o Sur (referencia Noreste) se asociaron con un mayor riesgo de MT tanto por todas las causas como por MM. Las tendencias de la TM a través del análisis de regresión, dio como resultado 1 punto de PCA para la mortalidad de 6 meses por todas las causas (2006-

2015), mientras que se observaron 2 puntos de PCA para la mortalidad de 6 meses específica del MM (1975-1987 y 2003-2015) (81).

En el año 2005, Augustson et al. estudiaron a un total de 3,107 pacientes recién diagnosticados que ingresaron en los ensayos de MM del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido entre 1980 y 2002 y reportaron que la muerte dentro de los 60 días posteriores al ingreso al ensayo ocurrió en 299 pacientes (10%). El modelo de regresión logística identificó la beta 2-microglobulina, el estado funcional y la edad como los predictores más importantes de MT, pero solo con un 61% de sensibilidad y un 73% de especificidad. El 45% de las muertes fueron atribuibles a infecciones, que a menudo se asociaron con dolor óseo (particularmente dolor torácico) y demora en acudir a la atención médica. La neutropenia estuvo presente en el momento del diagnóstico en solo 11 de las 135 muertes por infección. La insuficiencia renal estuvo presente en el 28% de las muertes tempranas y se relacionó con MM de cadena ligera, hipercalcemia, deshidratación y fármacos antiinflamatorios no esteroideos. No hubo una reducción relacionada con el tiempo en el porcentaje o la naturaleza de las MT en 1,550 pacientes mayores de 65 años que recibieron una terapia similar entre 1982 y 2002 (82).

En Chile, un estudio epidemiológico latinoamericano auspiciado por la *International Myeloma Foundation*, evidenció una mayor mortalidad durante los primeros meses tras el diagnóstico, siendo mayor dentro de los primeros 6 meses desde el diagnóstico (20%), la mitad de las cuales ocurrieron en los 2 primeros meses (10.2%), estabilizándose después del sexto mes (83).

A menudo, el MM se presenta como una condición crónica compatible con muchos años de supervivencia con buena calidad de vida antes de que los pacientes finalmente sucumban a enfermedades refractarias y generalmente, se presta poca atención al riesgo de muerte prematura entre los/as pacientes. Aunque la MT es un evento poco común en los ensayos clínicos de fase 3 en MM recién diagnosticados (Tabla 5), es probable que esto indique un sesgo en la selección de pacientes que presentan un peor estado funcional, tienen comorbilidades graves o complicaciones más graves del MM y que, por lo general, no son elegibles para los ensayos o no pueden viajar a un centro de ensayos clínicos (84).

Sin embargo, estos ensayos clínicos también apuntan hacia el impacto de la terapia inicial en la MT del MM. Por ejemplo, la MT se redujo del 12% al 6% con la adición de lenalidomida en el ensayo SWOG 0232 que comparó dexametasona en dosis alta de agente único con

dexametasona en dosis alta más lenalidomida, en pacientes recién diagnosticados (85). La reducción de MT también se puede demostrar con la introducción de bortezomib en el plan de tratamiento inicial. Un gran estudio internacional de fase 3 que comparó melfalán más prednisona (MP) frente a melfalan, prednisona y bortezomib (VMP) en pacientes mayores (mediana de edad de 71 años) mostró una reducción de la MT del 18% al 12% (86). Otro estudio centrado en pacientes más jóvenes comparó vincristina, adriamicina y dexametasona (VAD) versus bortezomib, adriamicina y dexametasona (PAD) para la terapia de inducción antes de TAPH. La MT fue aproximadamente 10% para VAD y 7% para PAD, contribuyendo a una mejor supervivencia (84).

Tabla 5. Tasas de Mortalidad Temprana en ensayos clínicos publicados de fase 3 sobre el tratamiento de Mieloma Múltiple de nuevo diagnóstico.

| Autor(a/as/es) (referencias) | Regimen | N | Age | ISS 3 (%) | MT (%) |
|---------------------------------|--------------|-------|-----------|-----------|--------|
| Palumbo et al,2006 | MP | 164 | 72 | NA | 15 |
| | MPT | 167 | 72 | NA | 13 |
| Rajkumar et al. 2006 | TD | 99 | 65 | 28 | 18 |
| | D | 100 | 65 | 40 | 20 |
| Facon et al. 2007 | MP | 196 | 65-75 | 30 | 21 |
| | MPT | 125 | 65-75 | 29 | 13 |
| | VAD-Mel100 | 126 | 65-75 | 35 | 24 |
| Rajkumar et al.2008 | TD | 235 | 64 (mean) | NA | 18 |
| | D | 235 | 64 (mean) | NA | 22 |
| San Miguel et al. 2008 | VMP | 344 | 71 | 35 | 12 |
| | MP | 338 | 71 | 34 | 18 |
| Hulin et al. 2009 | MP | 116 | >75 | 30 | 17 |
| | MPT | 113 | >75 | 35 | 13 |
| Mateos et al.2010 | VMP | 130 | 73 | 30 | 10 |
| | VTP | 130 | 73 | 37 | 11 |
| Rajkumar et al. 2010 | LD | 222 | 65 | 29 | 4 |
| | LD | 223 | 66 | 30 | 13 |
| Zonder et al. 2010 | LD | 97 | 64 | 27 | 6 |
| | D | 95 | 64 | 25 | 12 |
| Harousseau et al. 2010 | VAD | 242 | 57 | 23 | 8 |
| | VD | 240 | 57 | 22 | 6 |
| Wijermans et al. 2010 | MP | 168 | 73 | 27 | 19 |
| | MPT | 165 | 72 | 27 | 24 |
| Waage et al. 2010 | MP | 179 | 74 | 48 | 20 |
| | MPT | 184 | 75 | 45 | 25 |
| Moreau et al. 2011 | VD | 99 | 57 | 22 | <5 |
| | VTD | 100 | 58 | 23 | <5 |
| Rosinol et al. 2012 | VBMCP/VBAD/B | 129 | 57 | NA | 8 |
| | TD | 127 | 56 | NA | 10 |
| | VTD | 130 | 56 | NA | 10 |
| Sonneveld et al. 2012 | VAD | 414 | 57 | 29 | 10 |
| | PAD | 413 | 57 | 22 | 7 |
| Palumbo et al. 2012 | MP | 154 | 72 | 51 | 8 |
| | MPR | 153 | 71 | 48 | 8 |
| | MPR-R | 152 | 71 | 48 | 9 |
| Palumbo et al. 2014 | VMPT | 254 | 71 | 23 | 7 |
| | VMP | 257 | 71 | 28 | 8 |
| Benbouker et al. 2014 | LD | 1,078 | 73 | 40 | 12 |
| | MPT | 547 | 73 | 41 | 15 |

Fuente: Gonsalves et al. *Am J Hematol.* 91;101-108,2016

La MT sigue siendo una necesidad importante no satisfecha para la atención de los pacientes con MM, a pesar de las tendencias mejoradas en los últimos años. Comprender los factores asociados con la MT puede ayudar a desarrollar planes individualizados de atención al paciente y mitigar las circunstancias que pueden contribuir a la MT entre los pacientes con MM (81).

Justificación

JUSTIFICACIÓN

La heterogeneidad multinivel, desde el punto de vista clínico y molecular, es un denominador común del MM, siendo en gran parte responsable de la gran variabilidad en la evolución de los pacientes (38).

Los antecedentes epidemiológicos pueden considerarse el primer nivel de heterogeneidad y deben tenerse en cuenta en la comparación entre estudios. En los últimos años, el MM se ha colocado a la vanguardia del interés clínico debido a los importantes avances en el tratamiento médico (46). Sin embargo, la diferencia de criterios para establecer el diagnóstico de la enfermedad, entre países e incluso entre centros de tratamiento, dificultaban la intervención temprana en pacientes asintomáticos de alto riesgo que podría prolongar la supervivencia.

Ante esta dificultad, la definición del MM ha ido modificándose a lo largo del tiempo, gracias a los avances de la tecnología, mejorando el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad. El IMWG actualiza la definición en 2014, estableciendo biomarcadores de malignidad (plasmocitosis clonal medular >60%, cociente de CLL en suero, lesiones focales en pruebas de imagen) como eventos definitorios de MM, mejorando así el diagnóstico precoz, la implementación temprana del tratamiento y el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, esta definición continúa siendo imperfecta y pueden generar algunas dudas diagnósticas que se resuelven con el seguimiento estrecho a los pacientes (31,34).

La información sobre la supervivencia de los pacientes con neoplasias de los tejidos linfoides y hematopoyéticos, basada en los registros de población es escasa, sobre todo porque algunas entidades no fueron reconocidas como malignas hasta la publicación de la tercera revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología y de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud en el año 2000 (87).

En la actualidad existen pocas investigaciones que analicen de forma íntegra los datos de impacto del MM (incidencia, mortalidad y supervivencia) y su distribución geográfica, tanto en España, como en Europa y a nivel mundial, y que estén basados en los registros de cáncer de base poblacional (27). Los estudios geográficos existentes de MM han sido de alcance limitado y han mostrado resultados variables para diferentes regiones del mundo. Por ejemplo, un estudio de una comunidad agrícola rural en Michigan, Estados Unidos mostró un

aumento general en la incidencia de neoplasias linfoides, incluido el MM, en cambio, un estudio de Irán mostró tasas más bajas de MM en los residentes de las comunidades rurales (88,89).

Se necesitan datos epidemiológicos de registros poblacionales de alta calidad para evaluar mejor el heterogéneo panorama de la enfermedad.

Los RCBP proporcionan información sobre la carga de morbimortalidad y las características de cánceres específicos de amplias series, en distintos segmentos de la población residente en su área de influencia y sus variaciones temporales en la incidencia, aportando información complementaria a ensayos clínicos; minimizando los sesgos de selección, clasificación y confusión.

REDECAN está formada por quince registros consolidados, incluidos los de la provincia de Girona, ubicada en el norte de España y el de Granada en el sur (66).

En el año 2015 se realizó un estudio poblacional de 30 años en una cohorte en el hospital más grande de la provincia de Granada que evaluaba las tendencias de la supervivencia del MM junto con la mortalidad. Sin embargo, el análisis de la carga de morbimortalidad al completo (incidencia, mortalidad y supervivencia) del MM en toda la población de Granada no se ha llevado a cabo hasta la fecha. Por otro lado, en la provincia de Girona se estimó la incidencia de MM en otro estudio, pero no se incluyeron los análisis de mortalidad y supervivencia (76,90).

Hasta donde conocemos, no existe ningún estudio de base poblacional en España que estudie íntegramente la incidencia, mortalidad y supervivencia del MM. Estos estudios deberían realizarse en el marco de los RCBP que cuentan con una metodología estandarizada de trabajo y estándares de calidad internacionales bien definidos y avalados.

Objetivos

OBJETIVOS

1. Determinar la incidencia del MM, según sexo y edad durante el período 1994-2016.
2. Analizar las tendencias temporales de la incidencia del MM en el período 1994-2016.
3. Analizar las tasas de mortalidad (incluida la mortalidad temprana o precoz) del MM en el período 1994-2016, según sexo y edad.
4. Estimar las tasas de supervivencia neta a 5 años para los pacientes con MM diagnosticados en el período 1994-2016 según edad y sexo.

Metodología

METODOLOGÍA

Diseño: Estudio descriptivo transversal y de seguimiento prospectivo.

Ámbito de Estudio: Provincias de Granada y Girona.

En el año 2019 la densidad poblacional de Girona y Granada es de 130.5 y 72.32/Km², respectivamente; en tanto que la relación hombre/mujer era de 0.99 para Girona y 0.97 para Granada siendo la proporción de población rural de 34.3 y 29.8%, y con el mismo porcentaje de personas mayores de 65 años (17.7%) en ambas provincias. Los valores medios correspondientes para España en ese período fueron de 94/Km² en densidad poblacional, la relación hombre/mujer era de 0.96, la proporción de población rural del 20.3% y la población mayor de 65 años de 19.0%. Respecto a la economía, el producto interno bruto per cápita en 2017 fue de 28,674€ en Girona y 17,894€ en Granada, mientras que la media en España fue de 24,970€, ocupando el décimo y el cuarenta y noveno puesto entre las 52 provincias españolas, respectivamente (fuente: Instituto Nacional de Estadística, España).

Sujetos de estudio: se incluyen los casos incidentes de MM (código CIE-10 C90.01 y morfológico CIE-O-3 M9732/3) del período 1994-2016 residentes en las provincias de Granada o Girona al momento del diagnóstico.

Criterios de exclusión: Casos prevalentes de MM o residentes fuera de las provincias de Granada y Girona al momento del diagnóstico.

Fuente de información:

1. Los registros de Cáncer de Granada y Girona, de base poblacional que abarcan las provincias de Granada y Girona. Sus fuentes de información son las altas hospitalarias de todos los hospitales públicos y privados, los laboratorios de anatomía patológica (citologías, biopsias y autopsias), consultas de hematología y centros de alta resolución de las provincias de Granada y Girona.
2. Bases de datos de mortalidad: Índice Nacional de Defunciones (INDEF), Instituto de Estadística de Cataluña (IDESCAT) y Registro de Mortalidad de Andalucía (RMA), del Instituto de Estadística de Andalucía (IEA).

VARIABLES DEL ESTUDIO:

1. Sociodemográficas:

a. Edad: Años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico. 3 dígitos.

b. Sexo: Femenino, Masculino

c. Residencia: Provincia de residencia al momento del diagnóstico.

d. Estado vital: vivo, muerto o perdido

e. Fecha de último contacto: Corresponde a la fecha de última información del paciente, independientemente de su procedencia: fuente sanitaria (Altas hospitalarias, Anatomía Patológicas, entre otras), fuente demográfica (INDEF, IEA, entre otras) o revisión de la historia clínica en los centros sanitarios (públicos o privados). Esta fecha puede no estar relacionada con el cáncer, ya que el paciente pudo haber consultado algún centro sanitario o servicio por otra causa diferente al cáncer. Esta variable permitirá establecer si el paciente está vivo al momento de concluir la recogida de la información.

f. Fecha de fallecimiento: Fecha en que se produjo la muerte.

2. Datos relacionados con el tumor:

a. Fecha de incidencia: Según las normas de la IARC/ENCR corresponde a la fecha en la que un médico ha hecho por primera vez un diagnóstico fiable del cáncer que se registra (En el caso del MM, coincide en la mayoría de los casos con el estudio medular basal). Es la fecha del diagnóstico clínico, que no se modificará, aunque posteriormente el tumor se confirme microscópicamente. Por tanto, será independiente de la base del diagnóstico. Para el estudio se establece entre el 01/01/1994 al 31/12/2016.

b. Código morfológico (según la clasificación CIE-O-3): Tumores de células plasmáticas- Mieloma múltiple cuyo código morfológico es M9732/3.

c. Base más válida del diagnóstico: Según las normas de la ENCR, es la técnica exploratoria utilizada para llegar al diagnóstico de cáncer. Permite saber si el

diagnóstico está basado en información microscópica, citológica, radiológica o clínica. Se seleccionará prioritariamente el método de diagnóstico más fiable.

Procedimiento:

Partiendo de la información básica existente en los Registro de Cáncer de Granada y de Girona, se recogieron datos del tumor, a través de: a) búsqueda activa, revisando detalladamente la documentación clínica, en todos los centros asistenciales, públicos y privados, que constituyen las fuentes de información habituales del Registro; así como los informes de laboratorios de hematología, anatomía patológica y citometría, entre otros; y b) búsqueda pasiva cruzando la base de datos de los registros de cáncer de Granada y Girona con las altas hospitalarias (CMBD), consulta de hematología, entre otras.

Se utilizó las fichas de recogida de datos habituales en los registros de cáncer de Granada y Girona que incluye información básica sociodemográfica, datos del tumor y fuentes de información.

Los casos seleccionados como MM se revisaron según los criterios del IMWG en las siguientes fases:

- Fase 1: Revisión de todos los informes de anatomía patológica y de hematología de estos diagnósticos a través de las historias clínicas y su posterior recodificación en función de los diagnósticos originales en correspondencia con los criterios diagnósticos de IMWG.
- Fase 2: Control de calidad de los casos registrados en el período de estudio, en términos de: Exhaustividad (Grado en el que todos los cánceres incidentes que aparecen en la población son incluidos en la base de datos del registro) y Validez (Proporción de casos, en el registro, con una característica determinada - p. ej. localización tumoral, edad, sexo - que verdaderamente tienen esa característica y por tanto depende de la exactitud de los datos de los documentos fuente, del nivel de destreza en la recogida, codificación y registro de esta información en la base de datos) según las normas de calidad de la IARC y del manual de HAEMACARE (3) para las neoplasias hematológicas. Para ello se utilizarán los siguientes indicadores de calidad:
 - a. Verificación histológica del diagnóstico: Porcentaje de casos registrados para los que se estableció el diagnóstico por métodos histológicos (o microscópicos).

- b. Razón Mortalidad/Incidencia (M/I): Comparación entre el número de muertes atribuidas a un cáncer específico y el número de casos incidentes en el mismo período de tiempo.
 - c. Tumores múltiples y tumores transformados: Si una NL ocurre después de un primer tumor hematológico debe considerarse una transformación si tiene la misma estirpe celular, en caso contrario (estirpe celular diferente que el de la primera) se considerará un tumor múltiple primario. Cuando un caso se transforma en una nueva entidad morfológica, sólo el primer tumor se considerará como caso incidente; el tumor transformado no deberá ser considerado como un nuevo tumor.
 - d. Transformación de las lesiones premalignas: Si una lesión premaligna se transforma en una NL, el tumor transformado se incluirá como caso incidente y su fecha de incidencia es la fecha de transformación de la lesión premaligna.
- Fase 3: Revisión, recodificación y categorización de cada diagnóstico según recomendaciones de HAEMACARE.
 - Fase 4: El seguimiento de los casos se realizó de la siguiente manera:
 - a. El seguimiento pasivo y activo de los casos de cáncer fue desde la fecha del diagnóstico hasta el final del seguimiento (31 de diciembre de 2018), cuando se constató el estado vital. Las variables de resultado fueron la supervivencia al final del seguimiento y la muerte, incluida la fecha de salida por cualquier causa o censurada por pérdida o seguimiento incompleto. La información sobre el estado vital se obtuvo partir de:
 - a.1. La información básica existente en los registros de Cáncer de Granada y Girona,
 - a. 2. El Índice Nacional de Defunciones (INDEF), que provee la información de hombres y mujeres que hayan trasladado su domicilio fuera de la Comunidad Autónoma de Andalucía y de Cataluña,
 - a.3. El enlace de la base de datos de casos incidentes de MM del período 1994-2016 en la provincia de Granada con la base de datos del RMA. Este enlace lo

realiza el personal del IEA. En Girona este procedimiento se realizó a través del IDESCAT.

- b. El seguimiento activo en centros sanitarios fue automatizado, a través de las altas hospitalarias y con la consulta de la documentación sanitaria.

Análisis estadístico:

El estudio descriptivo de las variables se realizó en base al cálculo de las frecuencias y porcentaje de casos para las variables categóricas y mediante resúmenes numéricos para las cuantitativas.

Las tasas se calcularon utilizando la población estándar europea (primera versión, 1976) (91) como población de referencia, y se expresan por 100,000 personas-año. Para las tasas de incidencia y mortalidad se utilizó el *software Stata (Stata Corp. LP.2019, TX)* versión 14.

El análisis de las tendencias temporales se realizó con un modelo de regresión loglineal (*Joinpoint regression*) (4,6,92) estimando el porcentaje de cambio anual (PCA) en la incidencia y mortalidad de MM a nivel mundial, por sexo y por grupos de edad. El PCA se calculó ajustando las conexiones entre las tendencias lineales de la escala logarítmica al año cronológico con la tasa estandarizada como la variable regresora, asumiendo una varianza constante y errores no correlacionados. En el análisis de regresión, se permitieron hasta tres puntos de cambio (cuatro segmentos de línea de tendencia).

Se consideró que existían tendencias crecientes o decrecientes para valores de $p < 0.05$. El PCA y los intervalos de confianza del 95% (IC95%) se calcularon para toda la población, por grupos de edad (15-49, 50-69, 70-99 años) y por sexo. Para los análisis estadísticos se utilizó el Programa de regresión *Joinpoint*, versión 4.1.1 (*Statistical Methodology and Applications Branch, National Cancer Institute*).

La supervivencia neta (SN) representa la probabilidad de sobrevivir al cáncer en el hipotético caso de que el cáncer fuera la única causa posible de defunción. Para el cálculo de la SN se tiene en cuenta la probabilidad de morir por otras causas ajenas al cáncer, utilizando como referencia las tablas de vida de la población general, corrigiendo así la supervivencia observada (SO) para obtener la probabilidad de sobrevivir al cáncer específico, tras eliminar el riesgo de morir por el resto de causas.

La SO se calculó con el método de Kaplan-Meier para los siguientes períodos: 1994-2001, 2002-2009 y 2010-2016. Dado que las comorbilidades pueden influir en las tasas de mortalidad, la supervivencia neta estandarizada por edad (SNEE), se definió como la supervivencia para los casos en los que el MM fue la única causa de muerte. La SNEE se estimó con el método de *Pohar-Perme* y el *análisis de cohortes*. Para el período 2010-2016, se seleccionó el *análisis de período* debido a que el tiempo de seguimiento era demasiado corto para el *análisis de cohortes*. Se calculó la SN y SO (estandarizada y no estandarizada por edad) a 1, 3 y 5 años desde el diagnóstico. Las estimaciones de supervivencia se limitaron a las edades de 15 a 99 años. Se excluyeron los casos cuyo certificado de defunción fue la única fuente de información y los casos diagnosticados en la autopsia. El análisis de supervivencia se calculó con el paquete *strs* para el *software Stata (Stata Corp. LP.2019, TX)*.

La mortalidad a los seis meses del diagnóstico (M 6-m), también llamada mortalidad temprana (MT), se analizó durante los tres períodos de tiempo.

Aspectos éticos

ASPECTOS ÉTICOS:

Para la realización de este estudio se han tenido en cuenta las recomendaciones sobre la confidencialidad aplicadas en los registros de cáncer de población, editadas por la IARC en colaboración con la IACR y ENCR.

Siguiendo la legislación vigente, la base de datos del Registro de Cáncer de Granada está inscrita en la Agencia de Protección de Datos (número de inscripción 1973500003), desde diciembre de 1997 (Orden de 27 de febrero de 1997; BOJA nº. 35) y está amparado para su funcionamiento por la orden del 27 de febrero de 1997, de la Consejería de Salud, de conformidad con lo previsto en la Ley Orgánica 5/1992 (BOJA de 22 de marzo de 1997) por la que “se crean los ficheros automatizados de datos de carácter personal de la EASP y entre ellos consta el del Registro de Cáncer de la Provincia de Granada”. Además, cumple la normativa europea aplicable en materia de protección de datos de carácter personal (RGPD. Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo).

El conjunto de datos Registro de Cáncer de Girona está registrado según lo estipulado por la ley en la Agencia Española de Protección de Datos. Todos los datos recopilados en la base de datos para el análisis de incidencia, mortalidad y supervivencia fueron anónimos y no se requirió aprobación ética.

Las personas que participan en este estudio seguirán las normas de confidencialidad establecidas en los Registros de Cáncer de Granada y Girona y firmarán un compromiso individual comprometiéndose a guardar el secreto profesional, incluso una vez finalizada su actividad profesional.

Siempre se trabajará con una base de datos disociada, en la que no constan datos de identificación personal.

Resultados

1. Artículo publicado:

La sección de resultados incluye el siguiente artículo publicado:

- ✓ *Trends of incidence, mortality and survival of multiple myeloma in Spain. A twenty-three-year population-based study.*

Chang-Chan D-Y-L, Ríos-Tamayo R, Rodríguez Barranco M, Redondo-Sánchez D, González Y, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ. **Clin Transl Oncol.** 2021 jul;**23(7):1429-1439**. doi: 10.1007/s12094-020-02541-1; Epub 2021. Jan, 12. PMID: 33433836.



Trends of incidence, mortality and survival of multiple myeloma in Spain. A twenty-three-year population-based study

D-Y-L Chang-Chan¹ · R. Ríos-Tamayo^{2,3,4,5} · M. Rodríguez Barranco^{1,4,5} · D. Redondo-Sánchez^{1,4,5} · Y. González⁶ · R. Marcos-Gragera^{4,7,8,9} · M. J. Sánchez^{1,4,5,10}

Received: 20 November 2020 / Accepted: 8 December 2020 / Published online: 12 January 2021
© Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) 2021

Abstract

Background Despite major advances, multiple myeloma remains an incurable disease. Epidemiological data from high-quality population-based registries are needed to understand the heterogeneous landscape of the disease.

Methods Incidence, mortality and survival in multiple myeloma were comprehensively analyzed in the Girona and Granada population-based cancer registries, over a 23-year study (1994–2016), divided into three periods (1994–2001, 2002–2009 and 2010–2016). Joinpoint regression analysis was used to estimate the annual percentage change in incidence and mortality. Age-standardized net survival was calculated with the Pohar–Perme method.

Results 1957 myeloma patients were included in the study, with a median age of 72 years. Age-standardized incidence and mortality rates decreased over time in both sexes and both rates were higher in males. Five-year age-standardized net survival by period was 27.4% (1994–2001), 38.8% (2002–2009), and 47.4% (2010–2016). Survival improved for all age groups: 32.4%, 74.1% and 78.5% for patients aged 15–49; 27.5%, 44.6%, and 58.5% for those aged 50–69; finally, 24.8%, 25.5%, and 26.3% for the older group.

Conclusion Incidence remained overall stable throughout the study, with only a small increase for men. Mortality was progressively decreasing in both sexes. Both incidence and mortality were higher in men. Age plays a critical role in survival, with impressive improvement in patients younger than 70 years, but only a minor benefit in those older than 70.

Keywords Multiple myeloma · Population-based registry · Incidence · Mortality · Survival

Introduction

Multiple myeloma (MM) is a very heterogeneous and complex multistep malignancy, included among the mature B-cell neoplasms [1]. The current definition of MM [2] is based on the demonstration of 10% or more clonal bone marrow plasma cells (or a biopsy-proven plasmacytoma) and at least one of the so-called MM defining events. MM defining events are divided into two groups: evidence of end-organ damage attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder (hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, or osteolytic bone lesions) and the presence of a

biomarker of malignancy (60% or more clonal bone marrow plasma cells, 100 or more involved/uninvolved serum-free light chain ratio, or more than one focal lesion on magnetic resonance imaging).

The International Agency for Research on Cancer and the International Association of Cancer Registries provide high-quality statistics on the incidence of cancer from population-based registries around the world [3, 4]. Worldwide in 2016, there were 138,509 (95% confidence interval [CI], 121,000–155,480) incident cases of MM with a World-age-standardized incidence rate (ASIRw) of 2.1 per 100,000 persons (95% CI, 1.8–2.3) [5]. In Spain, the estimated newly diagnosed MM cases in 2015 were 1489 men and 1240 women, with ASIRw and European ASIR (ASIRe) of 3.0 and 4.6 for men and 1.9 and 3.0 for women [6]. According with the Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER), the estimated new MM cases and deaths in US in 2020 are 32,270 and 12,830, representing 1.8% of all new cancer cases and 2.1% of all cancer deaths, respectively

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02541-1>.

✉ R. Ríos-Tamayo
rriost33@gmail.com

Extended author information available on the last page of the article

[7]. Both incidence and survival of MM are highly variable. According to the International Agency for Research on Cancer, the World-age-standardized mortality rate (ASMRw) in 2018 was 1.39/100,000 [8].

MM accounts for approximately 1% of all neoplastic diseases and 10% of all hematological malignancies. MM is a relatively rare disease, ranking second among all hematological neoplasms, after non-Hodgkin lymphoma. MM is a multifactorial disease with a wide variety of risk factors including both environmental and genetic. Multilevel heterogeneity is a common denominator of MM, being largely responsible for the great variability in the outcome of patients. The epidemiological background, the clinical presentation, the genetic instability as well as clonal evolution, and finally, the response to therapy, are the most relevant levels of heterogeneity. Epidemiology could be considered the first level of heterogeneity and should be taken into account in the comparison between studies. The median age of MM at diagnosis is about 70 years. Most but not all registries show a higher incidence of MM in men. The incidence of MM is generally higher in more-developed countries. A male/female ratio of 1.5 has been identified in SEER, with ASIR of 8 and 5.2 for men and women. Similar or slightly lower age-standardised incidence rates can be found in European countries. Conversely, in Asian countries, the incidence is particularly low [9].

According to SEER data, 0.8% of the population will be diagnosed with MM at some point during their lifetime and 5-year relative survival reached 50% in 2009. Among all hematological neoplasms, only acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome have poorer survival [10]. In recent years, MM has moved to the forefront of clinical

interest because of the significant advances in medical treatment.

The network of Spanish population-based cancer registries (PBCRs) [6] comprises fifteen consolidated registries, including those of the province of Girona, located in Northern Spain, and that of Granada, in the south. The populations of Girona and Granada in 2019 had a density of 130.5 and 72.32/Km², a male/female ratio of 0.99 and 0.97, a proportion of rural population of 34.3 and 29.8%, and the same percentage of persons older than 65 years, 17.7%. The corresponding mean values for Spain were 94/Km², 0.96, 20.3%, and 19.0%. Regarding economy, the gross domestic product per capita in 2017 was 28,674 in Girona and 17,894 € in Granada, whereas the Spanish mean was 24,970 €, ranking tenth and forty-ninth position of 52 provinces, respectively (National Institute of Statistics, Spain).

We previously reported on MM survival trends in both registries [11, 12] alongside mortality [13] in a thirty-year population-based study in the larger hospital of the province of Granada. Yet the incidence, mortality and survival of MM in the entire Granada population have not been previously characterized until now. On the other hand, MM incidence was estimated in another study in the province of Girona [14] but the mortality analysis was not included.

Table 1 highlights recent studies on MM incidence [4–6, 14–23]. Older studies were commented elsewhere [9].

Therefore, we aim to describe here a full analysis of the MM incidence, mortality and survival trends over a period of 23 years in both Spanish PBCRs.

Table 1 Recent studies on multiple myeloma incidence

| Authors (references) | Year | Country | Study period | N | ASIR both sexes | ASIR males | ASIR females | Ref. pop |
|-------------------------|------|-------------|--------------|---------|-----------------|------------|--------------|-------------------|
| Costa LJ et al. | 2017 | USA | 1993–2012 | 34,505 | 5.52–6.08 | – | – | NR |
| Blimark CH et al. | 2017 | Sweden | 2008–2015 | 4904 | 6.8 | 8.2 | 5.3 | S |
| Galceran J et al. | 2017 | Spain | 2015 | 2729 | – | 4.6 | 3.0 | E |
| Cowan AJ et al. | 2018 | Worldwide | 2016 | 138,509 | 2.1 | 2.4 | 1.8 | W |
| Andres M et al. | 2018 | Switzerland | 1994–2013 | 5770 | 4.70–5.00 | 5.50–6.20 | 3.70–4.20 | E |
| Ferlay J et al. | 2019 | Worldwide | 2018 | 160,000 | 1.7 | 2.1 | 1.4 | W |
| Sneyd MJ et al. | 2019 | New Zealand | 1985–2016 | 7826 | 5.29 | 6.57–8.81 | 3.64–6.81 | W |
| Solans M et al. | 2019 | Spain | 1996–2015 | 771 | 6.79 | 8.63 | 5.81 | E ₂₀₁₃ |
| Bora K | 2019 | India | 2012–2014 | 1916 | – | 1.13 | 0.81 | A |
| Tsang MT et al. | 2019 | Canada | 1992–2015 | 32,065 | 5.43* | – | – | – |
| Latifi-Pupovci H et al. | 2020 | Kosovo | 2011–2015 | 189 | 1.13 | 1.55 | 1.13 | E |
| Wang S et al. | 2020 | China | 2012–2016 | 24,759 | 1.15 | 1.84 | 1.30 | W |
| Langseth Ø O et al. | 2020 | Norway | 1982–2017 | 10,524 | 7.30–8.40 | – | – | Nor |

ASIR Age-standardized incidence (cases per 100,000 inhabitants). A Asian, E European (1976), E₂₀₁₃ European (2013), MM Multiple myeloma, N Number, Nor Norway, NR Not reported, Ref. pop. Reference population, S Sweden, W World

*Crude incidence

Materials and methods

Participants and data sources

The population data were obtained from the Granada and Girona PBCRs, which are located in southern and northern Spain, respectively, covering a population of 1,670,382 inhabitants (749,496 from the province of Girona and 920,886 from Granada) (National Institute of Statistics, Spain). While the Granada PBCR began its activity in 1985, the Girona PBCR did it in 1994.

All the incident cases of MM diagnosed between January 1, 1994 and December 31, 2016, resident in one of the two provinces were studied, as well as all deaths from MM in the same period. Both PBCRs use as sources of information public and private hospitals at the local and regional levels, oncology and pathology department records, and death certificates. Mortality data were extracted from the database of the Spanish National Institute of Statistics. Other sources have been the National Index of Deaths, the Social Security Database, municipal census information, and hospital and primary clinical care records.

The data in these registries are published regularly in Cancer Incidence in Five Continents monographs. The reliability of the data is supported by high-quality indicators: 96% of MM cases were confirmed histologically, and a death certificate was the only source of information for this event. Moreover, these PBCRs are members of the European Network of Cancer Registries, the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN), as well as collaborators in the EURO CARE and CONCORD studies.

Study variables

Standard international procedures for cancer registries and coding rules are used in the PBCRs. MM is defined as code C90.0 according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision.

Age was stratified in 5-year intervals for standardization, and in the following broader groups for specific analysis: 15–49, 50–69, and 70–99 years.

Passive and active follow-ups of cancer cases were carried out from the date of diagnosis to the end of follow-up (December 31, 2018), when vital status was ascertained. The outcome variables were survival at the end of follow-up and death including date of exitus for any cause or censored due to loss or incomplete follow-up.

Statistical analysis

The number of new cases diagnosed with MM and deaths in which MM was the primary cause of death according to the death certificate, crude rates, ASMRs and ASIRs are

reported by sex, and by age groups. Rates were calculated using the European standard population (first version, 1976) as reference population, and they are expressed per 100,000 person-years. For incidence and mortality rates, Stata software was used (Stata Corp. LP. 2019, TX).

Joinpoint regression analysis of ASIRs and ASMRs was key in the estimation of the annual percentage change (APC) in MM incidence and mortality globally, by sex and by age groups. The APC was calculated by fitting connections between log scale linear trends to the chronological year as the regressor variable, assuming constant variance and uncorrelated errors. In the regression analysis, up to three change points (four trend line segments) were allowed.

Increasing or decreasing trends were considered to exist for p values < 0.05 . The APC and 95% confidence intervals (95%CI) were calculated for the whole population, for age groups (15–49, 50–69, 70–99 years) and for sex. The Joinpoint Regression Program, version 4.1.1 (Statistical Methodology and Applications Branch, National Cancer Institute) was used for statistical analyses.

Observed survival was calculated with the Kaplan–Meier method for the following periods: 1985–1993 (only in Granada), 1994 – 2001, 2002 – 2009 and 2010 – 2016. Since comorbidities can influence death rates, age-standardized net survival (ASNS) was also calculated, which was defined as survival for cases in which MM was the only cause of death. ASNS was estimated with the Pohar–Perme method and cohort analysis. For 2010–2016, period analysis was selected due to follow-up time being too short for cohort analysis. Survival (standardized and non-standardized by age) was calculated for 1, 3 and 5 years from diagnosis. Survival estimates were limited to ages 15–99 years, and we excluded cases whose death certificate was the only source of information and those diagnosed on autopsy. Survival analysis was calculated with the *strs* package for Stata software.

Six-month mortality (6-m M), also called early mortality [13] was also analyzed over the three periods of time.

The PBCR dataset is registered as stipulated by law with the Spanish Data Protection Agency. All data collected in the database for incidence, mortality and survival analysis were anonymous, and no ethical approval was required.

Results

Table 2 shows the demographic characteristics of MM cases diagnosed in both PBCRs between 1994 and 2016. A total of 1,957 incident cases, 998 men (51%) and 959 women, were included, of which 1,133 cases (57.9%) were older than 70 years. The overall median age was 72 years.

Table 2 Patient characteristics of multiple myeloma cases, 1994–2016

| | N | % | Median age (years)-Interquartile Range |
|-------------|------|-------|--|
| Overall | 1957 | 100% | 72 [63–79] |
| Sex | | | |
| Males | 998 | 51% | 71 [62–78] |
| Females | 959 | 49% | 73 [65–79] |
| Age | | | |
| 15–49 years | 102 | 5.2% | – |
| 50–69 years | 722 | 36.9% | – |
| 70–99 years | 1133 | 57.9% | – |
| Time period | | | |
| 1994–2001 | 592 | 30.3% | 71 [64–77] |
| 2002–2009 | 711 | 36.3% | 73 [64–79] |
| 2010–2016 | 654 | 33.4% | 72 [61–79] |

Table 3 displays incidence and mortality, crude and adjusted rates, according to the three age groups and the three calendar periods. 1,263 MM patients died between 1994 and 2016, 626 men and 637 women.

Incidence

ASIRs are higher in males and show a marked increase with age, presenting an upward trend over the three consecutive calendar periods only for men. ASIRs of MM by sex and time period are illustrated in Fig. 1. Incidence of MM by sex, province and time period is shown in Supplementary Fig. 1.

Mortality

ASMRs are also higher in males and show a marked increase with age. ASMRs are progressively decreasing for both sexes throughout the study. The pattern of ASMRs over time according to age highlights a steady decrease for patients younger than 70 years, but the ASMR remains high without significant changes for the older group. ASMRs of MM by sex and time period are illustrated in Fig. 2. Mortality of MM by sex, province and time period is shown in Supplementary Fig. 2.

Early mortality

6-m M over the three periods of time was 23.72% (95% CI 20.3–27.6), 24.17% (95% CI 21.0–27.7), and 20.18% (95% CI 17.2–23.6), respectively.

Table 3 Incidence and mortality of multiple myeloma cases in Spain, 1994–2016

| | 1994–2001 | | | 2002–2009 | | | 2010–2016 | | |
|------------|-----------|-------|-------------------|-----------|-------|-------------------|-----------|-------|-------------------|
| | N | Rate* | | N | Rate* | | N | Rate* | |
| | | Crude | Adjusted [95% CI] | | Crude | Adjusted [95% CI] | | Crude | Adjusted [95% CI] |
| Incidence | | | | | | | | | |
| Overall | 592 | 5.48 | 4.37 [4.01–4.74] | 711 | 5.78 | 4.44 [4.09–4.78] | 654 | 5.61 | 4.09 [3.76–4.41] |
| Sex | | | | | | | | | |
| Males | 286 | 5.38 | 4.77 [4.20–5.33] | 353 | 5.77 | 4.89 [4.36–5.41] | 359 | 6.17 | 4.95 [4.42–5.47] |
| Females | 306 | 5.57 | 4.08 [3.60–4.56] | 358 | 5.79 | 4.09 [3.63–4.55] | 295 | 5.05 | 3.31 [2.91–3.72] |
| Age, years | | | | | | | | | |
| 15–49 | 28 | 0.38 | – | 28 | 0.33 | – | 46 | 0.61 | – |
| 50–69 | 231 | 10.53 | – | 257 | 10.51 | – | 234 | 8.88 | – |
| 70+ | 333 | 28.70 | – | 426 | 29.04 | – | 374 | 26.38 | – |
| Mortality | | | | | | | | | |
| Overall | 393 | 3.64 | 2.83 [2.54–3.12] | 471 | 3.83 | 2.76 [2.50–3.02] | 399 | 3.42 | 2.16 [1.93–2.34] |
| Sex | | | | | | | | | |
| Males | 196 | 3.69 | 3.27 [2.81–3.74] | 234 | 3.82 | 3.15 [2.73–3.57] | 196 | 3.37 | 2.52 [2.16–2.89] |
| Females | 197 | 3.59 | 2.48 [2.12–2.84] | 237 | 3.84 | 2.45 [2.11–2.79] | 203 | 3.48 | 1.85 [1.57–2.13] |
| Age, years | | | | | | | | | |
| 15–49 | 11 | 0.15 | – | 6 | 0.07 | – | 3 | 0.04 | – |
| 50–69 | 151 | 6.88 | – | 146 | 5.97 | – | 100 | 3.79 | – |
| 70+ | 231 | 19.91 | – | 319 | 21.75 | – | 296 | 20.87 | – |

*Per 100,000 person-years

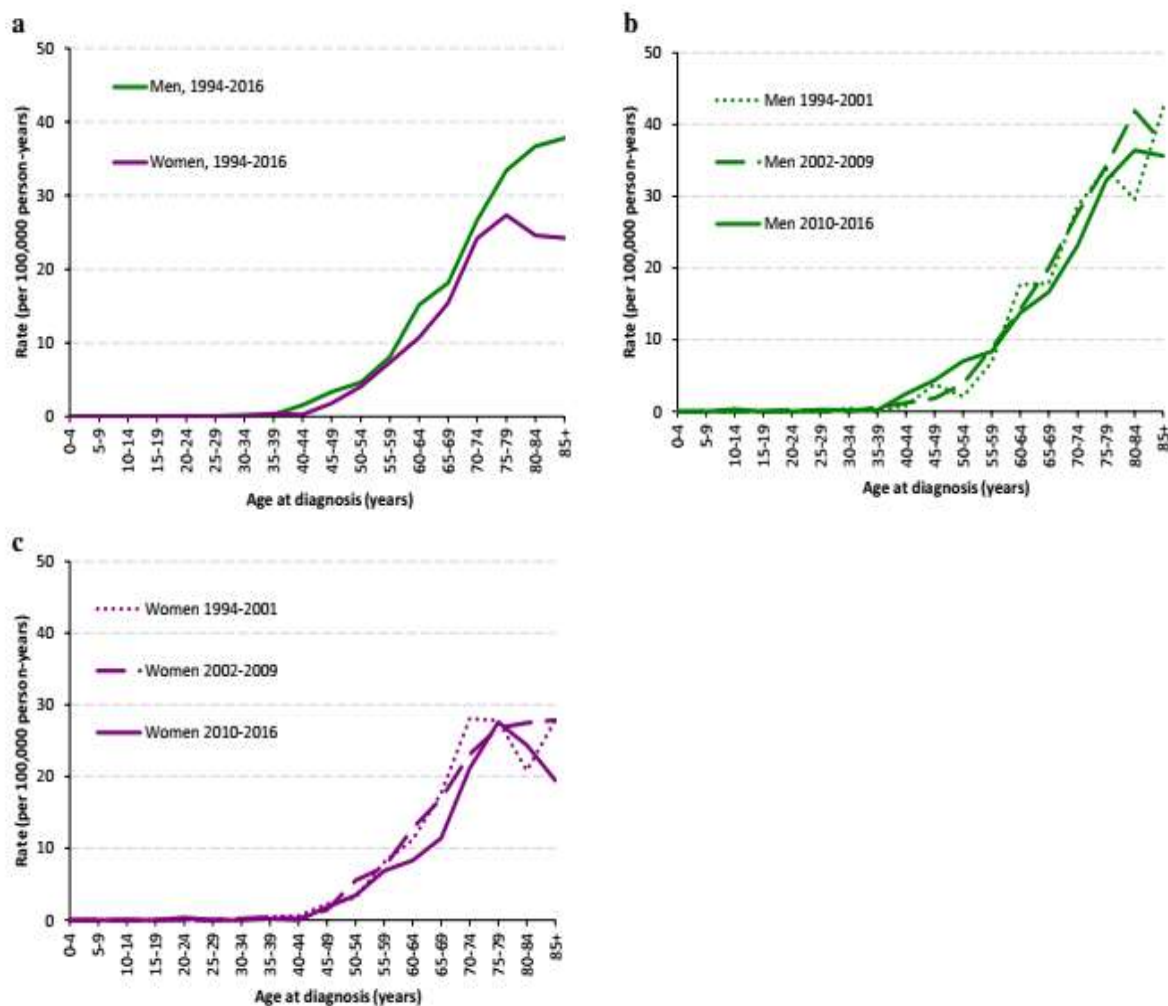


Fig. 1 Age-specific rate of incidence of multiple myeloma by sex (a). Age-specific rate of incidence of multiple myeloma by period in men (b) and women (c)

Survival

Overall, ASNS showed a significant improvement throughout the study period in both sexes. Five-year ASNS was 27.4% (95%CI 22.8–32.2), 38.8% (95%CI 34.6–42.9), and 47.4% (95%CI 42.2–52.5), respectively, over the three calendar periods. By sex, women increased from 29.7% (95%CI 23.3–36.4) to 43.3% (95%CI 37.9–48.6) and 48.6% (95%CI 41.2–55.6) whereas men had a poorer outcome, from 24.8% (95%CI 18.3–31.7) to 35.6% (95%CI 29.9–41.4) and 47.9% (95%CI 40.7–54.7), respectively. Regarding age groups, the evolution of patients aged 15–49 and 50–69 years points out a marked improvement, from 32.4% (95%CI 15.4–50.7) and 27.5% (95%CI 21.5–33.7) to 74.1% (95%CI 52.3–87.1) and 44.6% (95%CI 38.1–50.8), and finally 78.5% (95%CI 58.2–89.8) and 58.5% (95%CI 49.6–66.3). Data about the older group also revealed progressive improvement, but only minor

changes, from 24.8% (95%CI 19.0–31.0), to 25.5% (95%CI 20.6–30.6) and 26.3% (95%CI 19.7–33.3).

Trends for five-year ASNS, overall, by sex and age group and calendar period are represented in Fig. 3.

Discussion

Despite major advances in the field, MM remains an incurable disease [24]. Eventually, most patients relapse and become refractory to all drug classes.

Prognosis of MM depends on four factors: patient characteristics, tumor burden (stage), biology, and response to therapy. While the epidemiological level of heterogeneity is mainly associated with host characteristics, such as age, sex, comorbidities, frailty, etc., the biological level of heterogeneity is linked with the aggressiveness which, in turn, is related to cytogenetics and molecular abnormalities.

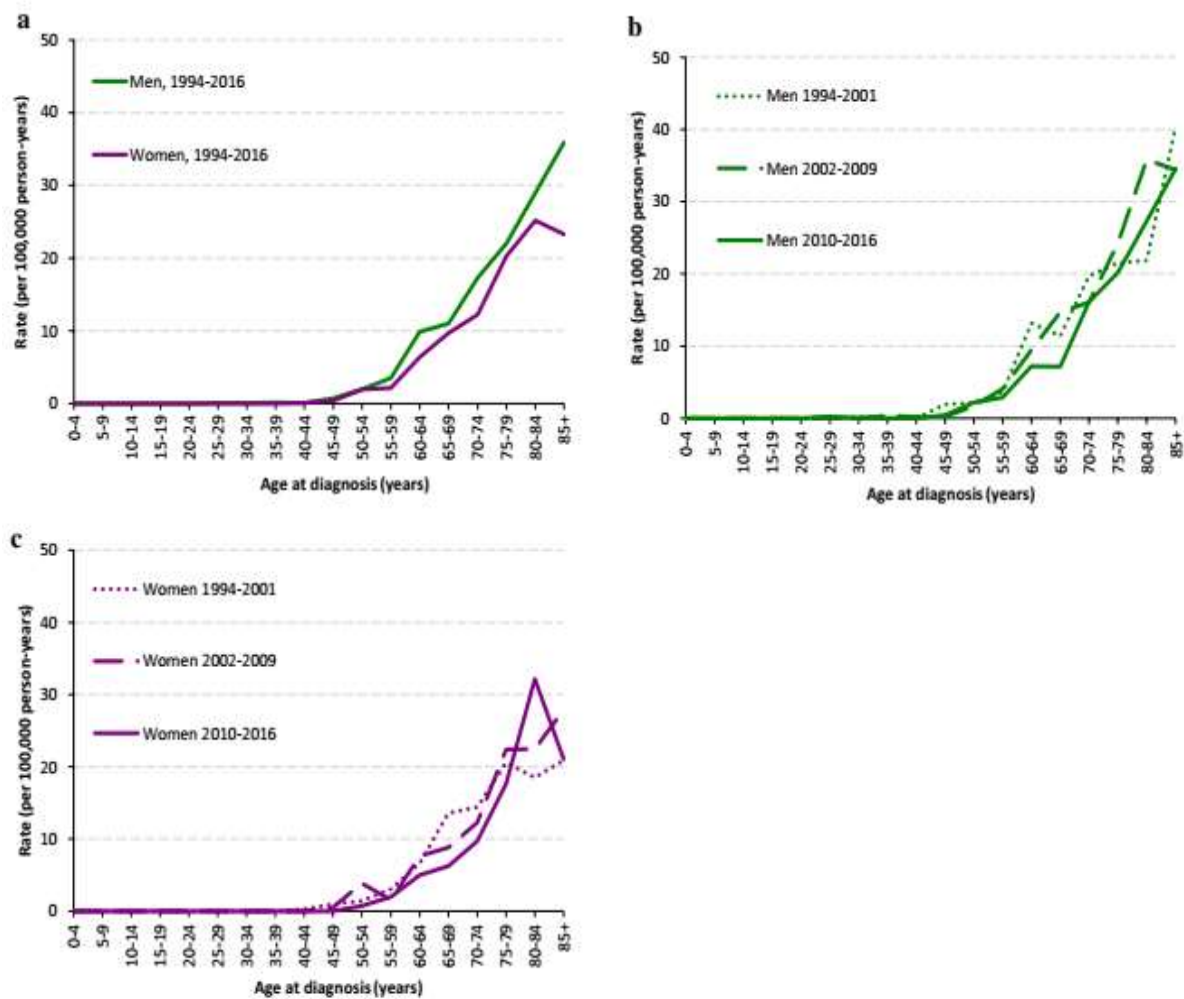


Fig. 2 Age-specific rate of mortality of multiple myeloma by sex (a). Age-specific rate of mortality of multiple myeloma by period in men (b) and women (c)

Although MM is still considered a single disease, it is actually a collection of several different cytogenetically distinct plasma cell malignancies.

Risk-stratification in MM is continually changing [25] as well as the evidence-based approach to therapy [26]. The outcome in MM varies according to the data source. The gap between results from clinical trials (highly selected patients) and those from PBCRs (real-life unselected patients) is well established [27]. The best approach to estimate the true incidence, mortality and survival in MM is the use of data from consolidated PBCRs, which collect all MM cases in a determined geographical area over a given period of time in a standardized way.

Our study reports on robust data about incidence, mortality and survival in MM during a 23-year period of time. Data from two independent and consolidated PBCRs of REDECAN, which present geographic, demographic and economic differences in their reference populations, are highlighted.

Therapy in MM is increasingly standardized in most developed countries. In Spain, the Spanish Group of Myeloma helps to harmonize the treatment throughout the country. Although there may be certain differences by autonomous communities, it is not foreseeable that they will be significant. The most used drug combinations as well as rates of high-dose therapy and autologous stem cell transplant (HDT/ASCT) have been previously reported [11].

Incidence

Incidence of MM is highly variable around the globe. Worldwide studies [4, 5] show that the regions with highest ASIRs are North America, Australia and Western Europe whereas the regions with the lowest values are Asia, Oceania and sub-Saharan Africa. Even in Europe, it seems to exist a difference North–South with highest ASIRs in Scandinavia [15, 23] and the lowest in some southern countries [21]. Our

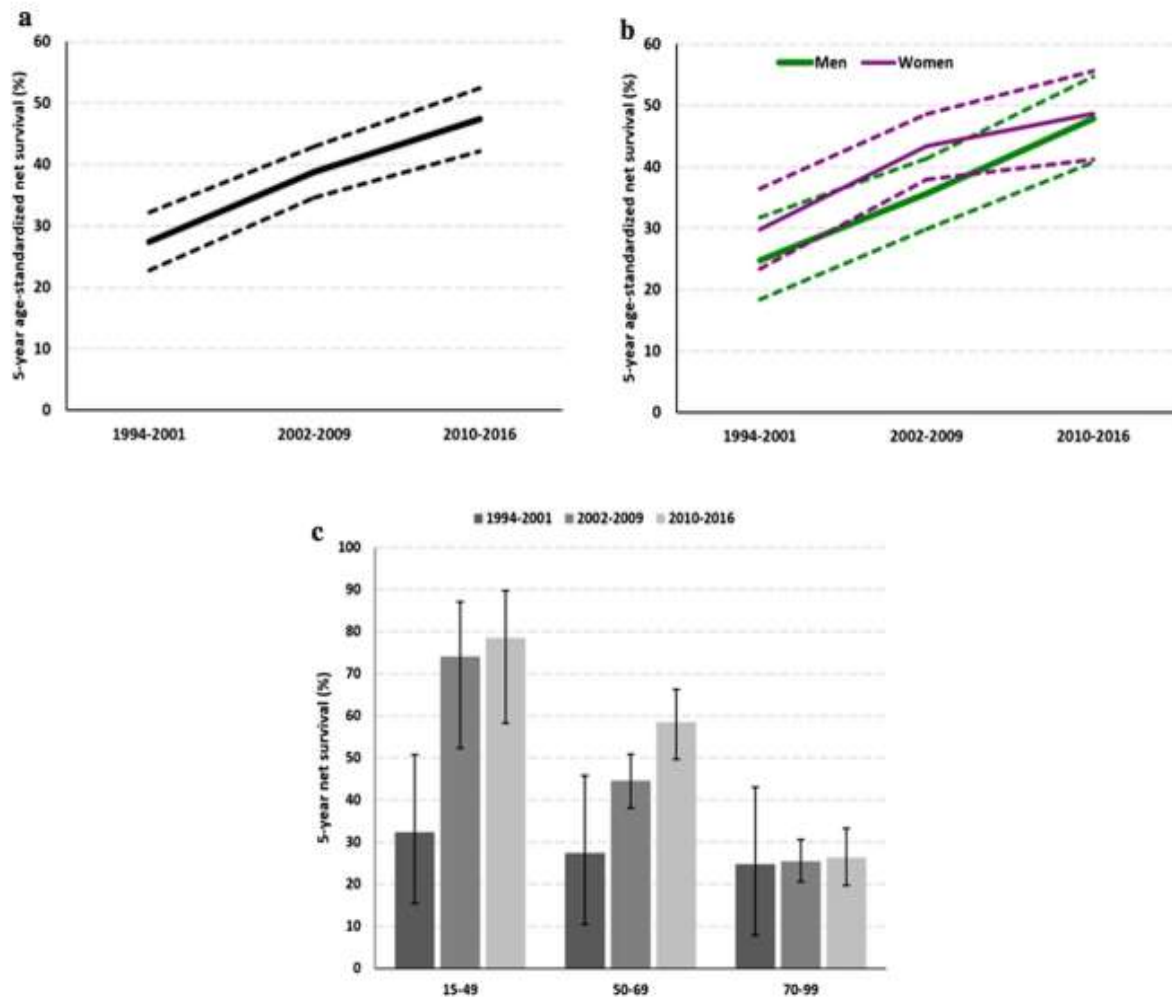


Fig. 3 Five-year age-standardized net survival, overall (a), by sex (b), and by age-group and time period (c)

study shows a global ASIR of 4.37, 4.44 and 4.09 for the three periods, respectively, using the 1976 European standard population, which is similar to that of Switzerland but less than those of Scandinavia. However, attention must be paid with respect to the chosen reference population. For most European countries, using world standard population instead of national or European standard ones leads to significant lower rates. Although our incidence data show a slowly increase rate for men, overall, a stable incidence rate is demonstrated. However, the prevalence of MM is increasing due to longer survival and aging of the population.

Mortality

Few studies focus on MM mortality. The first one to describe a validated rule-based and systematic classification for cause of death showed that 80.7% of deaths were MM-dependent [28]. Disease progression was the main cause of death (67%) in a real-world MM study

[29], followed by infection and renal failure. A Chinese study has shown a rapid increase in mortality rates of lymphoma and MM in rural areas [30]. Furthermore, mortality rates are also heterogeneous in population-based studies. In a large study from Puerto Rico ($n = 3018$) and the US SEER Program ($n = 67,733$), MM accounted for 72% of all reported deaths among people diagnosed with MM. Age-standardized temporal trends showed a decrease MM-specific mortality rate with $APC = -1.8$ and -5.0 , respectively [31]. Our current study emphasizes a progressive decrease of ASMR over the three calendar periods, particularly in the last one. A similar trend can be found in most registries of developed countries. As expected, mortality is higher in men, but both sexes have a similar improvement pattern. Age is a key prognostic factor in MM and is closely related to mortality. The median age of patients in our study is 72 years, which is higher than most studies and this fact could impact in mortality.

Early mortality

6-m M and very early mortality (first two m) are a challenging topic. Our previous study [13] showed a 22.2% of 6-m M for the whole cohort and 20% excluding the unfit patients, with a trend to improvement over the past three decades. Nonetheless, this trend was slowly, highlighting the need to make further progress. Regarding 6-m M, our current study endorses our previous data, with percentages above 20% for the three periods of time, but also showing a tendency to improvement in the last period. Although 6-m M could potentially be associated with a delay in diagnosis, this was previously analyzed in a subgroup of the Granada registry [32] showing a median time since first symptom to diagnosis of 4-m, which is similar to other larger European studies [33], making this hypothesis unlikely.

Survival

Fortunately, most PBCRs have shown in recent years an increase in MM overall survival and relative survival [34–39]. Older survival studies were previously analyzed elsewhere [11].

Our study underlines a clear trend towards improvement in 5-year ASNS over time, almost reaching 50% in the last period. Although survival has doubled in the most recent period compared to the first one for patients younger than 70 years, only a minor positive change can be observed in the group of older patients which represent the majority (57.9%) of the population.

Several studies have demonstrated that clinical presentation of MM has an impact on survival. Remarkably, the presence of extramedullary disease at diagnosis occurs in about one in five cases [13, 40] and negatively impacts survival [40]. Therefore, it should be taken into account in survival studies in both transplant and non-transplant eligible MM patients.

The group of MM patients older than 70 years remains a huge challenge, since this group accumulates more comorbidities, frailty and disability. Moreover, these patients are not often candidates to HDT/ASCT. Additionally, this group benefits from entering clinical trials less frequently. Indeed, older age is a very strong independent prognostic factor in MM. Obviously, there is room for improvement in this key age group. Recent clinical trials, particularly those using four-drug combinations, show high benefit/risk ratio, low toxicity and high response rates. More importantly, high minimal residual disease rates which have never seen before, translate in longer progression-free, overall survival, and better quality of life [41]. Moreover, the relentless aging of the population points out the need to focus on new strategies to implement a risk-adapted and evidence-based standardized

approach in this rapidly changing setting, which requires a constant update of new developments.

In transplant eligible patients, the role of induction also influences the outcome [42]. Strategies to overcome stem cell mobilization failure must be addressed [43, 44], provided that HDT/ASCT remains a standard of care in MM.

Cancer survival is generally lower for residents from more socio-economically disadvantaged areas. Identifying the underlying reasons for these inequalities is relevant since it may help to identify effective interventions to increase survival for underprivileged cancer patients [45].

Our study has both strengths and weaknesses. This is the first full report on incidence, mortality and survival in two consolidated and independent PBCRs in Spain, with almost two thousand patients and a 23-year follow-up, which allows us to estimate the epidemiologic background of real-life patients with MM in Spain. On the other hand, the limitations of our study include the lack of clinical and laboratory information as well as the inclusion of patients with smoldering MM, but these two shortcomings are common in PBCRs studies. Nonetheless, we have already reported on single-institution population-based clinical studies in Granada whose estimates, as is the case of 6-m M, agree with those of the whole cohort in both registries.

Besides clinical trials, our PBCRs data about trends in incidence, mortality and survival of real-life MM patients in Spain provide useful insight for patients, caregivers and clinical managers. Adapting our healthcare system to changing workloads, giving efficient attention to groups with special needs, guiding the best clinical decision-making, and reaching a stakeholders' engagement, are mandatory steps to bring to reality the hope of recent advances.

Conclusion

MM is a heterogeneous and complex disease. Our estimates about incidence rates of MM in Spain show stability on the whole with minimal trend to increase in men, whereas mortality rates, including early mortality, are decreasing progressively.

The improvement in survival is impressive, but only in patients younger than 70 years. Conversely, just a minor benefit can be demonstrated in those older than 70 years, which represents more than half of all patients.

Facing a modern care of MM requires a multidisciplinary and efficient approach with permanent integration of clinical advances coming from clinical trials with high-quality data derived from PBCRs. The knowledge and monitoring of the trends in incidence, mortality and survival is an important contribution of PBCRs that should be known by clinicians and all the MM community.

Acknowledgments The authors acknowledge with gratitude to Eva Ríos Sánchez the English revision of the manuscript. This paper is part of the doctoral thesis of Daysi Yoe-Ling Chang Chang, first author of the paper, in the context of the Inter-University Health Sciences Doctoral Program offered jointly by the University of Sevilla, the University of Jaen, and the Andalusian School of Public Health.

Author contributions All authors provided substantial contributions in the acquisition, analysis or interpretation of data. All authors revised the article at any stage and finally approved the version to be published.

Funding This research received no external funding.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest R.R.-T has received research support and honoraria as speaking fee from Amgen, Celgene, Janssen and Takeda. The rest of the authors declare no conflict of interest.


References

- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the world health organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Bladé J, Merlini G, Mateos MV, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–48. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5).
- Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R and Ferlay J, editors (2017) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI* (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://ci5.iarc.fr>. (Accessed 9 Dec 2017)
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñero M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941–53. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>.
- Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global burden of multiple myeloma. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1221–7.
- Galceran J, Amejide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(7):799–825. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1607-9>.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *Ca Cancer J Clin*. 2020;70:7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.213590>.
- Ludwig H, Novis S, Meckl A, Hinke A, Durie B. Multiple myeloma incidence and mortality around the Globe; interrelations between health access and quality, economic resources, and patient empowerment. *Oncologist*. 2020. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0141>.
- Ríos-Tamayo R, Sánchez D, Chang-Chan DY, Sánchez MJ. Epidemiology of multiple myeloma. In: Al-Anazi KA, editor. *Update on multiple myeloma*. London: Intech; 2018.
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCare-5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):23–34.
- Ríos-Tamayo R, Sánchez MJ, Puerta JM, Sainz J, Chang-Chan DY, Rodríguez T, et al. Trends in survival of multiple myeloma: a thirty-year population-based study in a single institution. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(5):693–9. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.08.002>.
- Villavicencio A, Solans M, Auñón-Sanz C, Roncero JM, Marcos-Gragera R. Population-based survival of lymphoid neoplasms: twenty years of epidemiological data in the Girona province. Spain *Cancer Epidemiol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101841>.
- Ríos-Tamayo R, Sainz J, Martínez-López J, Puerta JM, Chang-Chan DY, Rodríguez T, et al. 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):700–4. <https://doi.org/10.1002/ajh.24389>.
- Costa LJ, Brill IK, Omel J, Godby K, Kumar SK, Brown EE. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. *Blood Adv*. 2017;1(4):282–7. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.201602493>.
- Blimark CH, Turesson I, Genell A, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, et al. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008–2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica*. 2018;103(3):506–13. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.178103>.
- Andres M, Feller A, Arndt V, the NICER Working Group. Trends of incidence, mortality, and survival of multiple myeloma in Switzerland between 1994 and 2013. *Cancer Epidemiol*. 2018;53(4):105–10. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.01.015>.
- Sneyd MJ, Cox B, Morison IM. Trends in myeloma incidence, mortality and survival in New Zealand (1985–2016). *Cancer Epidemiol*. 2019;60(6):55–9. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.03.006>.
- Solans M, Fàbrega A, Morea D, Auñón-Sanz C, Granada I, Roncero JM, et al. Population-based incidence of lymphoid neoplasms: twenty years of epidemiological data in the Girona province. Spain *Cancer Epidemiol*. 2019;58(2):8–11. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.11.001>.
- Bora K. Distribution of multiple myeloma in India: heterogeneity in incidence across age, sex and geography. *Cancer Epidemiol*. 2019;59(4):215–20. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.02.010>.
- Tsang M, Le M, Ghazawi FM, Cyr J, Alakel A, Rahme E, et al. Multiple myeloma epidemiology and patient geographic distribution in Canada: a population study. *Cancer*. 2019;125(14):2435–44. <https://doi.org/10.1002/cncr.32128>.
- Latifi-Pupovci H, Selmonaj M, Ahmetah-Shala B, Dushi M, Grajcevi V. Incidence of haematological malignancies in Kosovo. A post “uranium war” concern. *PLoS ONE*. 2020;15:0232063. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232063>.
- Wang S, Xu L, Feng J, Liu Y, Liu L, Wang J, et al. Prevalence and Incidence of multiple myeloma in urban area in China: A national population-based analysis. *Front Oncol*. 2020;9:1513. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01513>.
- Langseth ØO, Myklebust TÅ, Johannesen TB, Hjertner Ø, Waage A. Incidence and survival of multiple myeloma: a population-based study of 10 524 patients diagnosed 1982–2017. *Br J Haematol*. 2020;191(3):418–517. <https://doi.org/10.1111/bjh.16674>.
- Ravi P, Kumar SK, Cerhan JR, Maurer MJ, Dingli D, Ansell SM, et al. Defining cure in multiple myeloma: a comparative study of outcomes of young individuals with myeloma and curable hematologic malignancies. *Blood Cancer J*. 2018;8:26. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0065-8>.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(5):548–67. <https://doi.org/10.1002/ajh.25791>.
- Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2020;10:94. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00359-2>.

27. Richardson PG, San Miguel J, Moreau P, Hajek R, Dimopoulos MA, Laubach JP, et al. Interpreting clinical trial data in multiple myeloma: translating findings to the real-world setting. *Blood Cancer J.* 2018;8:109. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0141-0>.
28. Mai EK, Haas EM, Lücke S, Löfflich M, Kunz C, Pritsch M, et al. A systematic classification of death causes in multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2018;8:30. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0068-5>.
29. Mohty M, Cavo M, Fink L, Gonzalez-McQuire S, Leleu H, Mateos MV, et al. Understanding mortality in multiple myeloma: findings of a European retrospective chart review. *Eur J Haematol.* 2019;103(2):107–15. <https://doi.org/10.1111/ejh.13264>.
30. Liu W, Liu J, Song Y, Wang X, Zhou M, Wang L, et al. Mortality of lymphoma and myeloma in China, 2004–2017: an observational study. *J Hematol Oncol.* 2019;12:22. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0706-9>.
31. Castañeda-Avila MA, Ortiz-Ortiz KJ, Torres-Cintrón CR, Birman BM, Epstein MM. Trends in cause of death among patients with multiple myeloma in Puerto Rico and the United States SEER population, 1987–2013. *Int J Cancer.* 2020;146(1):35–43. <https://doi.org/10.1002/ijc.32232>.
32. Ríos-Tamayo R, Sainz J, Puerta JM, Romero A, González PA, López P, et al. The role of diagnostic delay in multiple myeloma: “A delay paradox.” *Haematologica.* 2015;100(s1):510.
33. Graziani G, Herget GW, Ihorst G, Zeissig M, Chaidos A, Auner HW, et al. Time from first symptom onset to the final diagnosis of multiple myeloma (MM)-possible risks and future solutions: retrospective and prospective ‘Deutsche Studiengruppe MM’ (DSMM) and ‘European Myeloma Network?’ (EMN) analysis. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(4):875–86. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1695051>.
34. Pulte D, Jansen L, Brenner H. Changes in long term survival after diagnosis with common hematologic malignancies in the early 21st century. *Blood Cancer J.* 2020;10:56. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0323-4>.
35. Thorsteinsdóttir S, Dickman PW, Landgren O, Blimark C, Hultcrantz M, Turesson I, et al. Dramatically improved survival in multiple myeloma patients in the recent decade: results from a Swedish population-based study. *Haematologica.* 2018;103:e412. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.183475>.
36. Turesson I, Björkholm M, Blimark CH, Kristinson S, Velez R, Landgren O. Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: increased incidence, older patients, and longer survival. *Eur J Haematol.* 2018;101(2):237–44. <https://doi.org/10.1111/ejh.13083>.
37. Howell D, Smith A, Appleton S, Bagguley T, Macleod U, Cook G, Patmore R, et al. Multiple myeloma: routes to diagnosis, clinical characteristics and survival – findings from a UK population-based study. *Br J Haematol.* 2017;177(1):67–71. <https://doi.org/10.1111/bjh.14513>.
38. Hsieh RW, Go RS, Abeykoon JP, Kapoor P, Kumar SK, Gertz MA, et al. Characteristics of long-term survivors with multiple myeloma: a national cancer data base analysis. *Cancer.* 2019;125(20):3574–81. <https://doi.org/10.1002/cncr.32357>.
39. Weil C, Gelerstein S, Moser SS, Chodick G, Ben-David NB, Shalev V, et al. Real-world epidemiology, treatment patterns and survival of multiple myeloma patients in a large nationwide health plan. *Leuk Res.* 2019;85(10):106219. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2019.106219>.
40. Çiftçiler R, Göker H, Demiroglu H, Aksu S, Saynalp N, Haznedaroglu IC, et al. Evaluation of the survival outcomes of multiple myeloma patients according to their plasmacytoma presentation at diagnosis. *Turk J Hematol.* 2020;37(4):256–62. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0061>.
41. Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10218):132–41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32956-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32956-3).
42. Çiftçiler R, Göker H, Buyukasik Y, Saynalp N, Haznedaroglu IC, Aksu S, et al. Comparison of bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone versus bortezomib-dexamethasone based regimens in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Hematol Rep.* 2020;12:8267. <https://doi.org/10.4081/hr.2020.8267>.
43. Göker H, Çiftçiler R, Demiroglu H, Turgut M, Saynalp N, Haznedaroglu IC, et al. Predictive factors for stem cell mobilization failure in multiple myeloma patients: a single center experience. *Transfus Apher Sci.* 2020;59(1):102595. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.06.023>.
44. Demiroglu H, Çiftçiler R, Buyukasik Y, Göker H. Prediction of stem cell mobilization failure in patients with Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Turk J Hematol.* 2020. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0409>.
45. Afshar N, English DR, Blakely T, Thusfield V, Farrugia H, Giles GG, et al. Differences in cancer survival by area-level socio-economic disadvantage: a population-based study using cancer registry data. *PLoS ONE.* 2020;15:e0228551. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228551>.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Affiliations

D-Y-L Chang-Chan¹ · R. Ríos-Tamayo^{2,3,4,5}  · M. Rodríguez Barranco^{1,4,5} · D. Redondo-Sánchez^{1,4,5} · Y. González⁶ · R. Marcos-Gragera^{4,7,8,9} · M. J. Sánchez^{1,4,5,10}

D-Y-L Chang-Chan
dasy.chang.easp@juntadeandalucia.es

M. Rodríguez Barranco
miguel.rodriguez.barranco.easp@juntadeandalucia.es

D. Redondo-Sánchez
daniel.redondo.easp@juntadeandalucia.es

Y. González
ygonzalez@iconcologia.net

R. Marcos-Gragera
rmarcos@iconcologia.net

M. J. Sánchez
mariajose.sanchez.easp@juntadeandalucia.es

¹ Granada Cancer Registry, Andalusian School of Public Health, Granada, Spain

- ² Monoclonal Gammopathies Clinical Trials Unit, Department of Hematology, University Hospital Virgen de Las Nieves, Granada, Spain
- ³ Genomic Oncology Area, GENYO, PTS, Centre for Genomics and Oncological Research: Pfizer/University of Granada/Andalusian Regional Government, Granada, Spain
- ⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red: Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain
- ⁵ Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.GRANADA), Hospitales Universitarios de Granada/Universidad de Granada, Granada, Spain
- ⁶ Department of Hematology, Catalan Institute of Oncology, Josep Trueta University Hospital, Girona, Spain
- ⁷ Epidemiology Unit and Girona Cancer Registry, Catalan Institute of Oncology, Girona, Spain
- ⁸ Research Group on Statistics, Econometrics and Health (GRECS), University of Girona, Girona, Spain
- ⁹ Josep Carreras Leukemia Research Institute, Girona, Spain
- ¹⁰ Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Granada, Granada, Spain

2. Resultados generales:

Los resultados de este estudio corresponden a dos RCBP: Granada y Girona, ambos miembros de REDECAN y de la ENCR.

Los dos RCBP proporcionaron datos de incidencia de casos de MM diagnosticados entre 1994-2016, con estado vital y seguimiento hasta 31 de diciembre de 2018 y que cumplen con los indicadores de calidad, según las normas de la ENCR (Tabla R1).

Tabla R1. Número de casos e indicadores de calidad de Granada y Girona.

| Registro de cáncer | Período | Casos con Verificación Microscópica (%) | | Diagnosticado sólo con certificado de defunción (%) | |
|--------------------|-----------|---|---------|---|---------|
| | | Hombres | Mujeres | Hombres | Mujeres |
| Girona | 1994-2001 | 98 | 98 | 1 | 2 |
| | 2002-2009 | 95.1 | 96.9 | 3.3 | 2.2 |
| | 2010-2016 | 97.6 | 95.8 | 0.7 | 1.6 |
| Granada | 1994-2001 | 98 | 96 | 0 | 1 |
| | 2002-2009 | 95.1 | 94.1 | 0 | 0 |
| | 2010-2016 | 96.3 | 96.0 | 0 | 0 |

Fuente: *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII, VIII, IX y X. IARC Scientific Publication No. 143,153, 160 y 164. Lyon: International Agency for Research on Cancer.*

<https://ci5.iarc.fr/CI5I-X/Default.aspx>

El número de casos nuevos diagnosticados de MM y defunciones, en las que el MM fue la principal causa de muerte según el certificado de defunción; las tasas brutas y estandarizadas, se reportan por sexo y por grupos de edad.

Entre 1994 y 2016, se diagnosticaron un total de 1,957 casos de MM en ambos RCBP (938 casos de Girona y 1,019 en Granada), de los cuales 998 (51%) son hombres y 959 (49%) mujeres. Cabe destacar que el mayor porcentaje de casos en Granada lo representan las mujeres con el 52%, a diferencia de Girona con mayor porcentaje en hombres (54%) (Gráfico R1 y Figura R1).

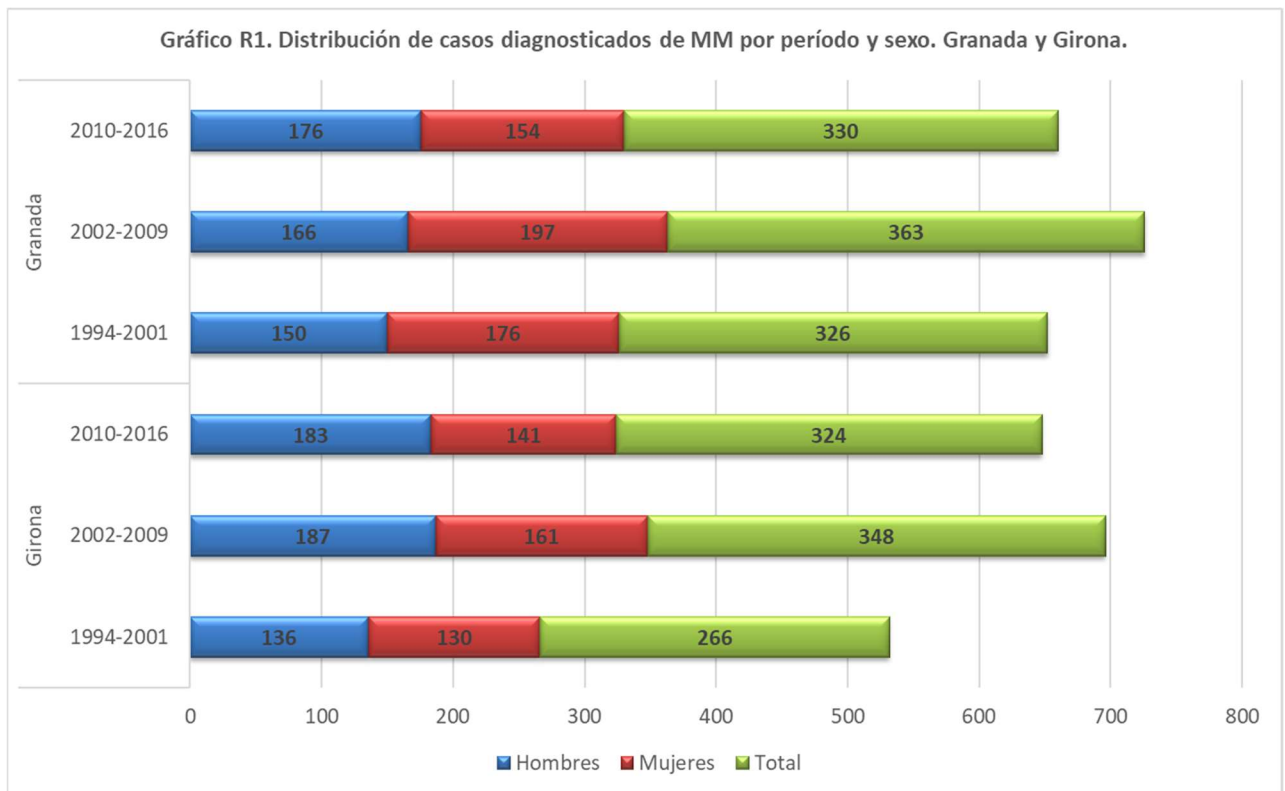


Figura R1. Distribución por sexo. Granada y Girona 1994-2016



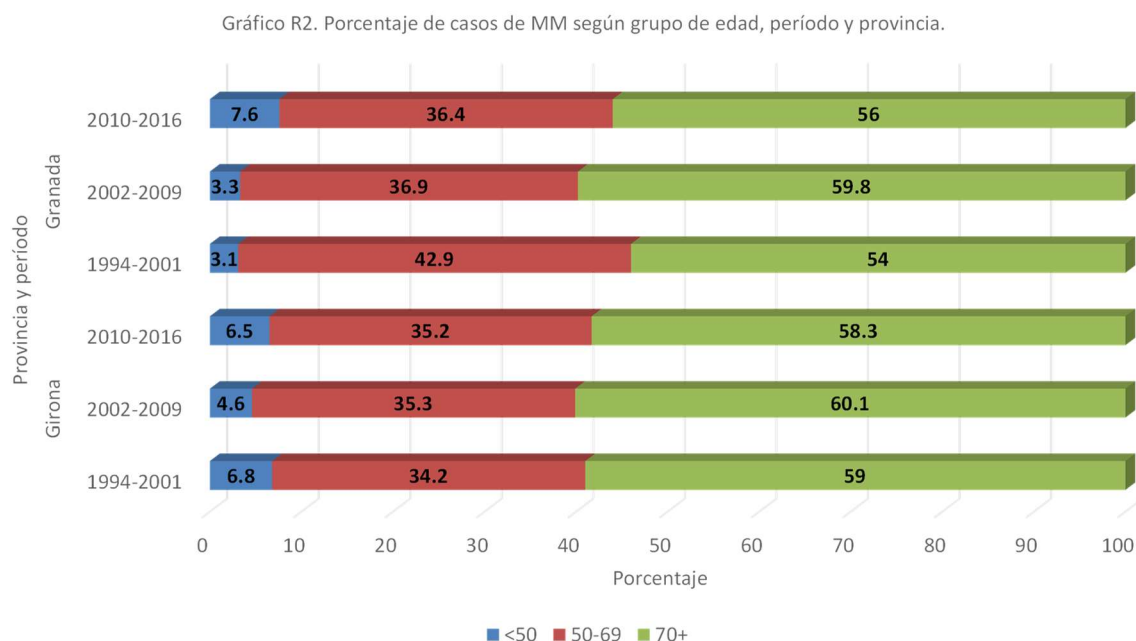
| | Mujeres | % | Hombres | % | Total |
|---------|---------|----|---------|----|-------|
| Girona | 432 | 46 | 506 | 54 | 938 |
| Granada | 527 | 52 | 492 | 48 | 1,019 |
| Total | 959 | 49 | 998 | 51 | 1,957 |

La tabla R2 resume las características demográficas de los casos de MM diagnosticados en ambos RCBP entre 1994 y 2016.

Tabla R2. Resumen de las características demográficas de los casos de MM 1994-2016

| | N | % | Edad mediana (años) | Rango intercuartílico |
|--------------------|-------|-------|---------------------|-----------------------|
| Total | 1,957 | 100% | 72 | [63-79] |
| Sexo | | | | |
| Hombres | 998 | 51% | 71 | [62-78] |
| Mujeres | 959 | 49% | 73 | [65-79] |
| Edad | | | | |
| 15-49 años | 102 | 5.2% | – | |
| 50-69 años | 722 | 36.9% | – | |
| 70-99 años | 1,133 | 57.9% | – | |
| Período de estudio | | | | |
| 1994-2001 | 592 | 30.3% | 71 | [64-77] |
| 2002-2009 | 711 | 36.3% | 73 | [64-79] |
| 2010-2016 | 654 | 33.4% | 72 | [61-79] |

Los mayores de 70 años representaron el mayor porcentaje de casos (1,133) con un 57.9% y la edad media general de toda la serie se sitúa en los 72 años. Granada presentó un mayor porcentaje de casos en este grupo de edad en el período 2002-2009 (60.1%). (Gráfico R2)



En el Anexo 1 se detalla la distribución de casos por grupos quinquenales, provincia, período y sexo.

La Tabla R3 muestra las tasas brutas y ajustadas de la incidencia, según los tres grupos de edad y los tres períodos calendario.

3. Resultados objetivo 1: Determinar la incidencia del MM, según sexo y edad durante el período 1994-2016.

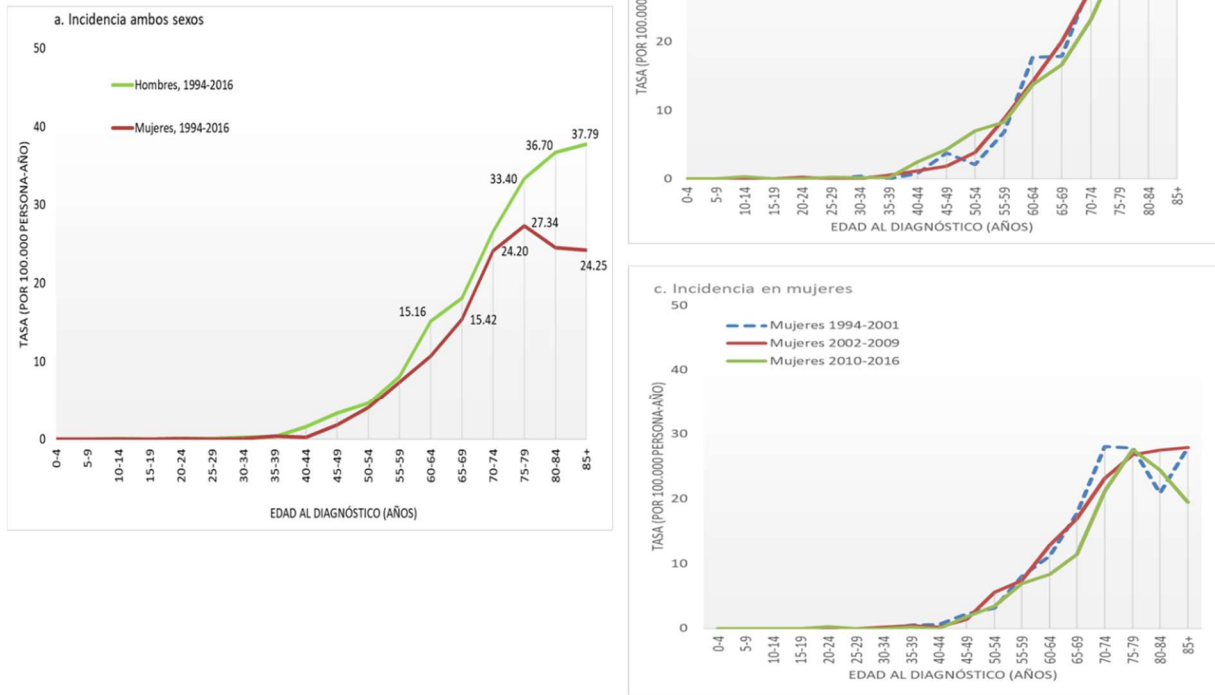
Granada presenta tasas más bajas en relación con Girona en todos los períodos (Tabla R4). La TEEe más alta en Granada se observó en el período 1994-2001 (4.20 por 100,000 habitantes) en cambio, Girona la presentó en el período 2002-2009 (4.90 por 100,000 habitantes).

Tabla R4. Incidencia del MM 1994-2016: Tasa bruta y estandarizada (población europea y mundial) por 100,000 habitantes. Girona y Granada.

| | Período | Número de casos | Tasa bruta | Tasa estandarizada (pob. Europea) | Tasa estandarizada (pob. Mundial) |
|-------------------------|-----------|-----------------|------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Granada | 1994-2001 | 326 | 5.02 | 4.20 | 2.82 |
| | 2002-2009 | 363 | 5.21 | 4.09 | 2.72 |
| | 2010-2016 | 330 | 5.13 | 3.77 | 2.55 |
| Girona | 1994-2001 | 266 | 6.17 | 4.58 | 3.08 |
| | 2002-2009 | 348 | 6.53 | 4.90 | 3.29 |
| | 2010-2016 | 324 | 6.21 | 4.46 | 2.98 |
| Ambas provincias | 1994-2001 | 592 | 5.48 | 4.37 | 2.94 |
| | 2002-2009 | 711 | 5.78 | 4.44 | 2.96 |
| | 2010-2016 | 654 | 5.61 | 4.09 | 2.75 |

Las TEEe son más altas en hombres y muestran un marcado aumento con la edad, presentando una tendencia al alza durante los tres períodos calendario consecutivos solo para los hombres. (Figura R2).

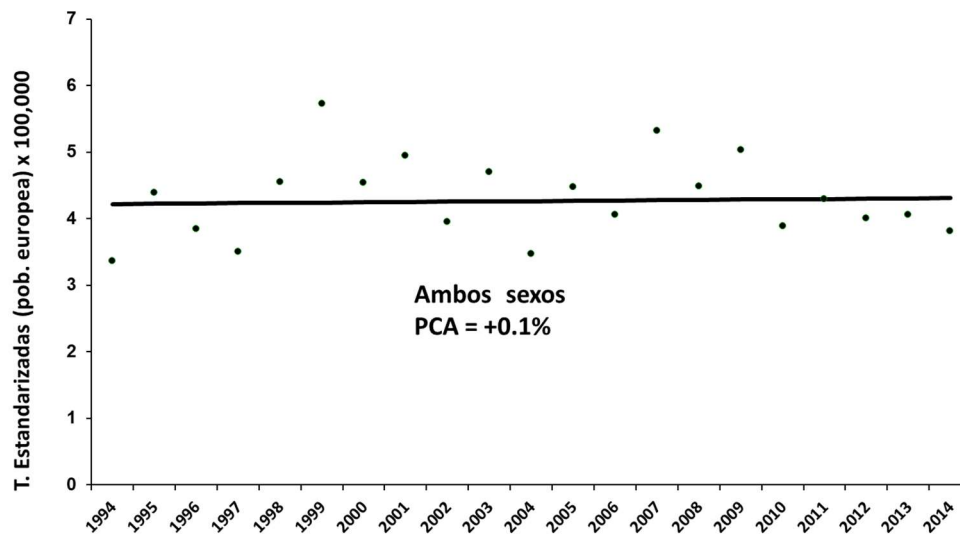
Figura R2. Tasas de incidencia estandarizadas por edad del MM por sexo (a), por período en hombres (b) y en mujeres (c)



4. Resultados objetivo 2: Analizar las tendencias temporales de la incidencia del MM en el período 1994-2016.

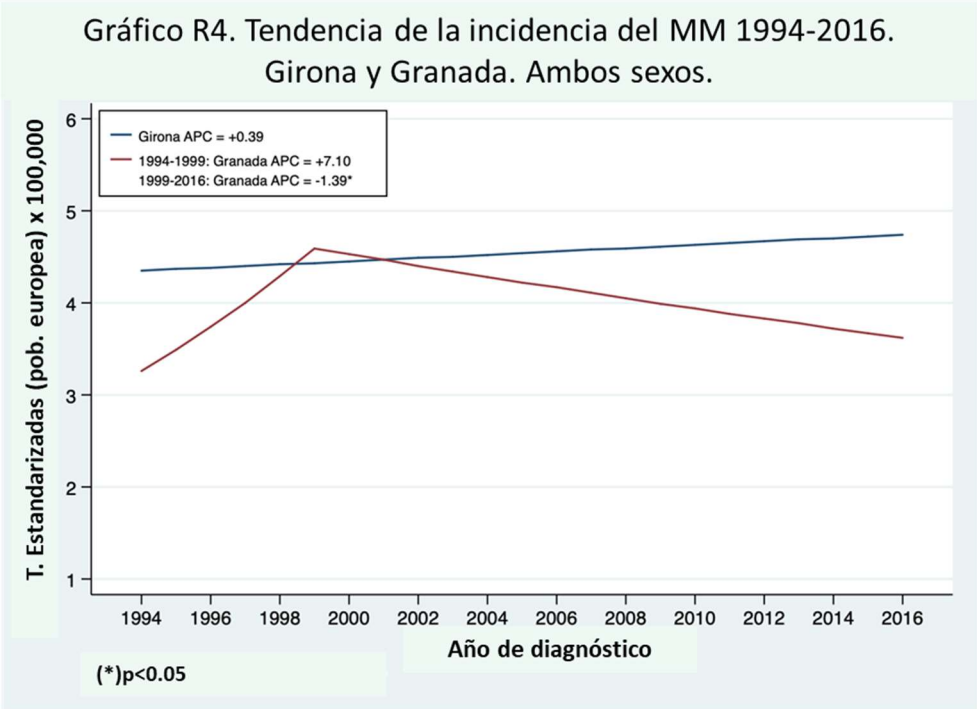
En general, durante el período 1994-2016 se observa un cambio positivo en la incidencia del MM con un PCA del +0.1% aunque no estadísticamente significativo. (Gráfico R3)

Gráfico R3. Tendencia de la Incidencia de MM. 1994-2016

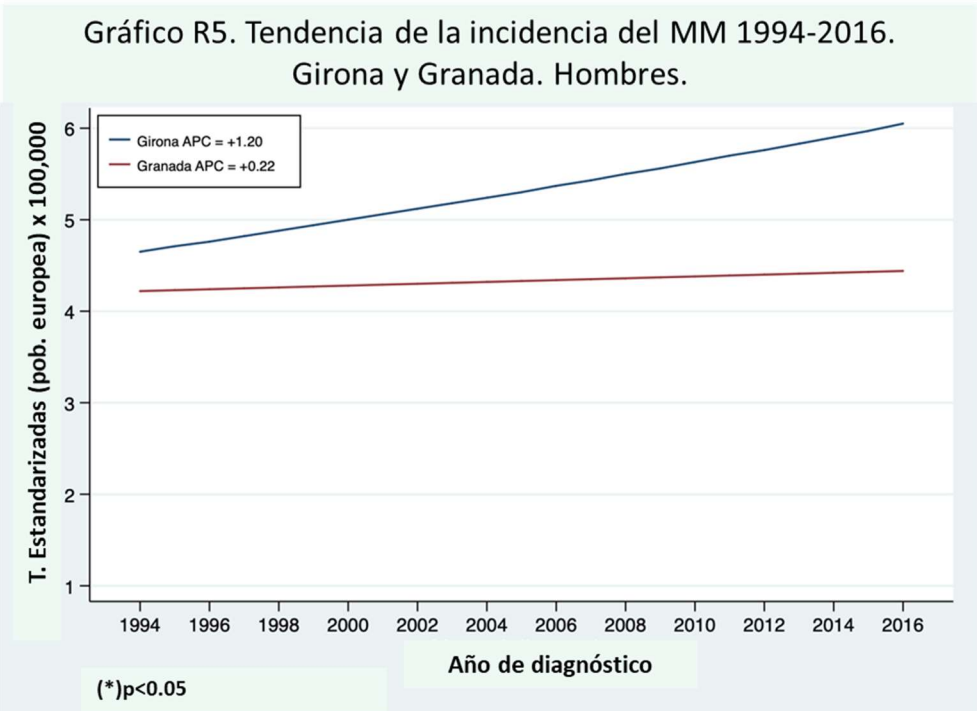


*p < 0.05

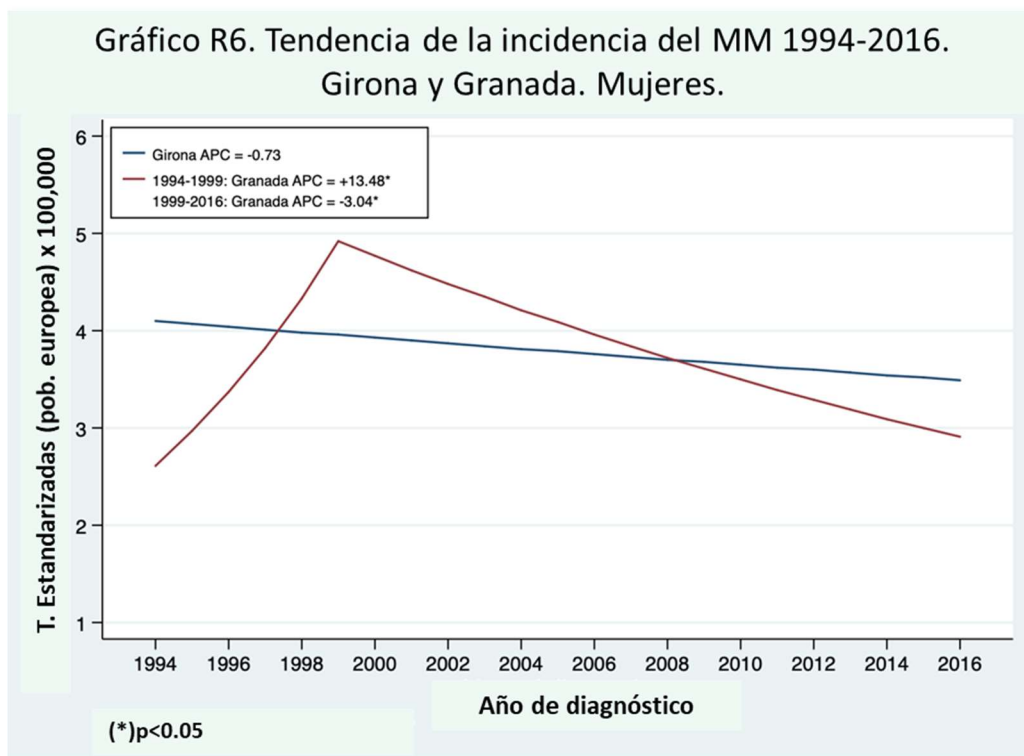
A partir de 1994 Granada presenta una tendencia bifásica en la incidencia con un PCA positivo en el período 1994-1999 de +7.10 (aunque no estadísticamente significativo) y un PCA negativo de -1.39 (estadísticamente significativo) en el período 1999-2016. En cambio, Girona presenta una tendencia lineal con un PCA positivo de +0.39 en todo el período 1994-2016. (Gráfico R4)



En ambas provincias, los hombres presentan un PCA positivo de +1.20 en Girona y +0.22 en Granada, aunque ninguno es estadísticamente significativo. (Gráfico R5)



En las mujeres, Granada presenta una tendencia bifásica con un PCA positivo en el período 1994-1999 de +13.48 y un PCA negativo en el período 1999-2016 de -3.04 (ambos estadísticamente significativo). En cambio, Girona presenta una tendencia más lineal con un PCA negativo de -0.73(no estadísticamente significativo). (Gráfico R6).



En el Anexo 2 se detallan los resultados del análisis de las tendencias temporales con el modelo de regresión loglineal (*Joinpoint regression*).

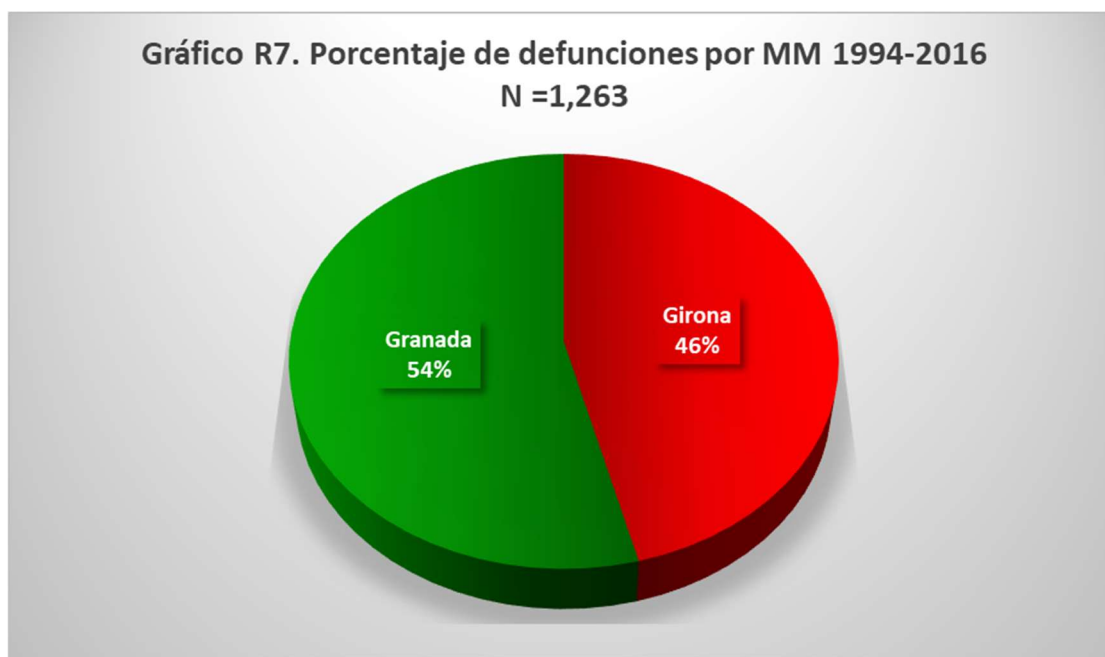
Tabla R3. Incidencia y mortalidad de los casos de MM en España, 1994-2016

| | 1994-2001 | | | 2002-2009 | | | 2010-2016 | | |
|-------------------|-----------|-------|---------------------------|-----------|-------|---------------------------|-----------|-------|---------------------------|
| | N | Bruta | Tasa* Ajustada (IC95%) | N | Bruta | Tasa* Ajustada (IC95%) | N | Bruta | Tasa* Ajustada (IC95%) |
| Incidencia | | | | | | | | | |
| Total | 592 | 5.48 | 4.37 [IC 4.01-4.74] | 711 | 5.78 | 4.44 [IC 4.09-4.78] | 654 | 5.61 | 4.09 [IC 3.76-4.41] |
| Sexo | | | | | | | | | |
| Hombres | 286 | 5.38 | 4.77 [IC 4.20-5.33] | 353 | 5.77 | 4.89 [IC 4.36-5.41] | 359 | 6.17 | 4.95 [IC 4.42-5.47] |
| Mujeres | 306 | 5.57 | 4.08 [IC 3.60-4.56] | 358 | 5.79 | 4.09 [IC 3.63-4.55] | 295 | 5.05 | 3.31 [IC 2.91-3.72] |
| Edad | | | | | | | | | |
| 15-49 años | 28 | 0.38 | — | 28 | 0.33 | — | 46 | 0.61 | — |
| 50-69 años | 231 | 10.53 | — | 257 | 10.51 | — | 234 | 8.88 | — |
| 70 + años | 333 | 28.70 | — | 426 | 29.04 | — | 374 | 26.38 | — |
| Mortalidad | | | | | | | | | |
| Total | 393 | 3.64 | 2.83 [IC 2.54-3.12] | 471 | 3.83 | 2.76 [IC 2.50-3.02] | 399 | 3.42 | 2.16 [IC 1.93-2.34] |
| Sexo | | | | | | | | | |
| Hombres | 196 | 3.69 | 3.27 [IC 2.81-3.74] | 234 | 3.82 | 3.15 [IC 2.73-3.57] | 196 | 3.37 | 2.52 [IC 2.16-2.89] |
| Mujeres | 197 | 3.59 | 2.48 [IC 2.12-2.84] | 237 | 3.84 | 2.45 [IC 2.11-2.79] | 203 | 3.48 | 1.85 [IC 1.57-2.13] |
| Edad | | | | | | | | | |
| 15-49 años | 11 | 0.15 | — | 6 | 0.07 | — | 3 | 0.04 | — |
| 50-69 años | 151 | 6.88 | — | 146 | 5.97 | — | 100 | 3.79 | — |
| 70 + años | 231 | 19.91 | — | 319 | 21.75 | — | 296 | 20.87 | — |

* por 100.000 persona-año

5. Resultados objetivo 3: Analizar las tasas de mortalidad (incluida la mortalidad temprana o precoz) del MM en el período 1994-2016, según sexo y edad.

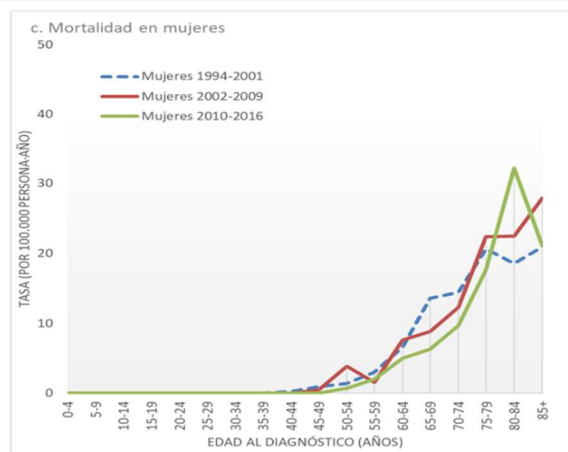
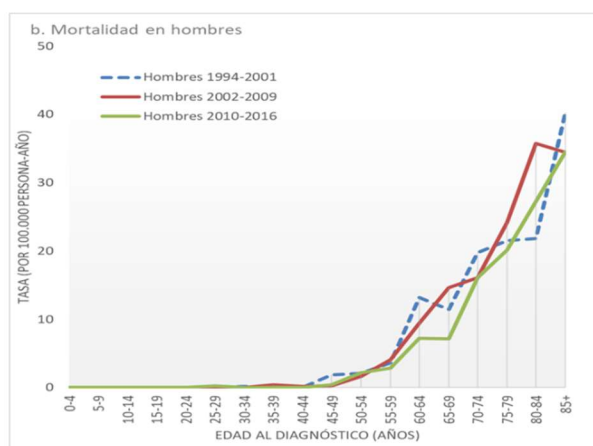
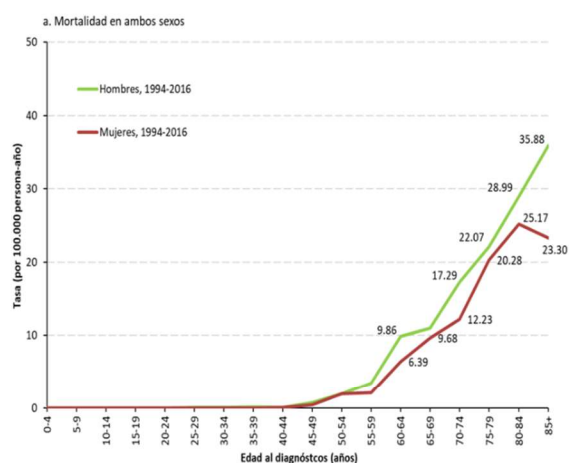
Durante el período 1994-2016 ocurrieron 1,263 defunciones con causa de muerte por MM (C90). El porcentaje de defunciones en Granada es mayor que en Girona (54% y 46%, respectivamente). (Gráfico R7)



Las TMEEm son más altas en los hombres (35.88 por 100,000 persona/año) en comparación con las mujeres (23.30 por 100,000 persona/año) y muestran un marcado aumento con la edad. La Tabla R3 muestra las tasas brutas y ajustadas de mortalidad, según los tres grupos de edad y los tres períodos calendario.

A lo largo del estudio las TMEEm disminuyeron progresivamente en ambos sexos, pasando de 3.64 en el primer período a 3.42 por 100,000 persona/año hacia el último período. El patrón de TMEEm a lo largo del tiempo, según la edad, destaca una disminución constante para los pacientes menores de 70 años, pero el TMEEm permanece alta sin cambios significativos para el grupo de mayor edad. La mortalidad de MM por sexo, provincia y período de tiempo se muestra en la Figura R3.

Figura R3. Tasas de mortalidad específicas por edad del MM por sexo (a), por período en hombres (b) y en mujeres (c)



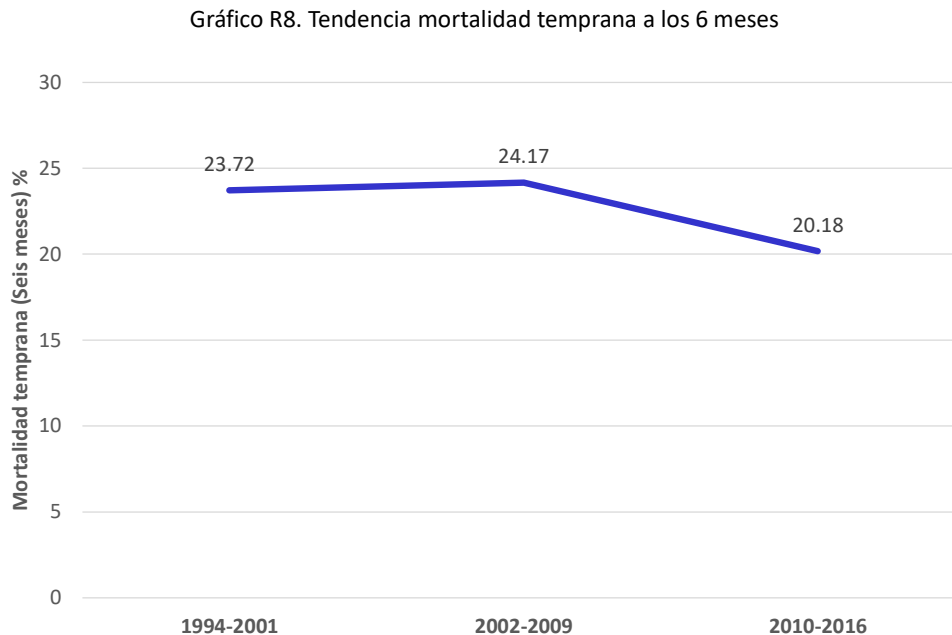
Por provincias, Granada presentó una TMEEe más alta en el período 2002-2009 (2.92 por 100,000 habitantes) en cambio, en Girona, se observó en el período 1994-2001 (2.89 por 100,000 habitantes). (Tabla R5)

Tabla R5. Mortalidad del MM 1994-2016: Tasa bruta y estandarizada (población europea y mundial) por 100.000 habitantes. Girona y Granada.

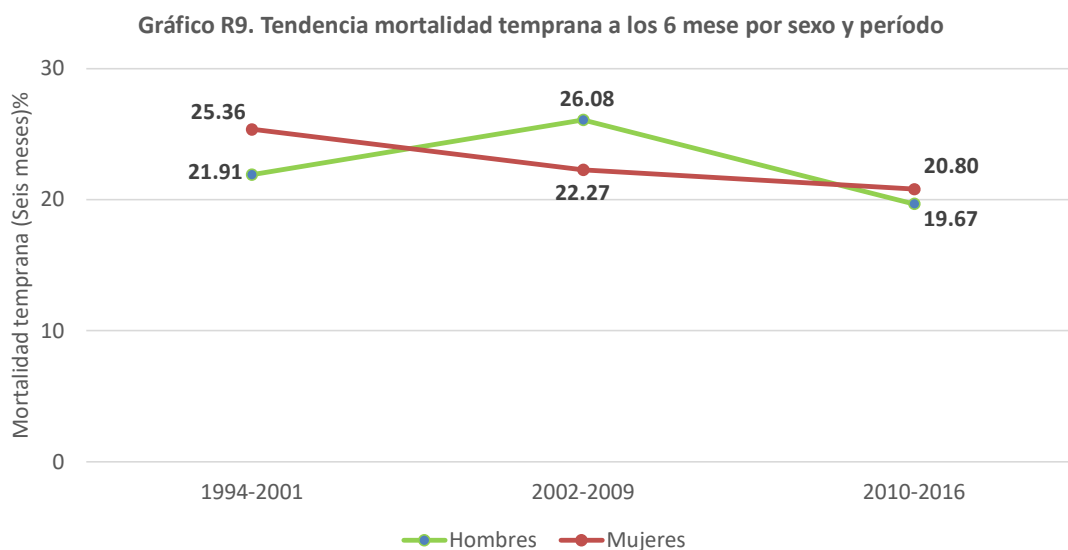
| | Período | Número de casos | Tasa bruta | Tasa estandarizada (pob. Europea) | Tasa estandarizada (pob. Mundial) |
|-------------------------|-----------|-----------------|------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Granada | 1994-2001 | 222 | 3.42 | 2.77 | 1.83 |
| | 2002-2009 | 270 | 3.88 | 2.92 | 1.90 |
| | 2010-2016 | 196 | 3.04 | 1.98 | 1.26 |
| Girona | 1994-2001 | 171 | 3.97 | 2.89 | 1.92 |
| | 2002-2009 | 201 | 3.77 | 2.56 | 1.63 |
| | 2010-2016 | 203 | 3.89 | 2.37 | 1.47 |
| Ambas provincias | 1994-2001 | 393 | 3.64 | 2.83 | 1.87 |
| | 2002-2009 | 471 | 3.83 | 2.76 | 1.78 |
| | 2010-2016 | 399 | 3.42 | 2.16 | 1.36 |

Mortalidad temprana o precoz 6-m.

La mortalidad a los 6 meses (M 6-m) durante los tres períodos de tiempo fue de 23.72% (IC95%= 20.3-27.6), 24.17% (IC95%= 21-27.7) y 20.18% (IC95%= 17.2-23.6), respectivamente. (Gráfico R8).



Se observó una MT en hombres de 21.91% (IC95%= 17.23-27.64) en el período 1994-2001 que asciende a 26.08% (IC95%= 21.60-31.29) en el período 2002-2009 para luego disminuir hacia el último período (2010-2016) a 19.67% (IC95%= 15.73-24.45). (Gráfico R9).



Sin embargo, las mujeres presentan una MT a inicios del período (1994-2001) un poco más elevada que los hombres de 25.36% (IC95%= 20.64-30.92) a partir de la cual desciende en los

períodos siguientes a 22.27% (IC95%= 18.10-27.22) y 20.80% (IC95%= 16.46-26.09) en 2002-2009 y 2010-2016 respectivamente. (Gráfico R9).

En el anexo 3 se detalla la distribución de la mortalidad por grupos quinquenales, provincia y sexo.

6. Resultados objetivo 4: Estimar las tasas de supervivencia neta a 5 años para los pacientes con MM diagnosticados en el período 1994-2016 según edad y sexo.

En general, TSNEE mostró una mejora significativa durante el período de estudio en ambos sexos. La TSNEE-5 fue de 27.4% (IC95%= 22.8-32.2), 38.8% (IC95% 34.6-42.9) y 47.4% (IC95%= 42.2-52.5), respectivamente, durante los tres períodos calendario.

Por sexo, las mujeres aumentaron del 29.7% (IC95%= 23.3-36.4) al 43.3% (IC95%= 37.9-48.6) y el 48.6% (IC95%= 41.2-55.6), mientras que los hombres tuvieron un resultado más bajo, del 24.8 % (IC95%= 18.3-31.7) a 35.6% (IC95%= 29.9-41.4) y 47.9% (IC95%= 40.7-54.7), respectivamente.

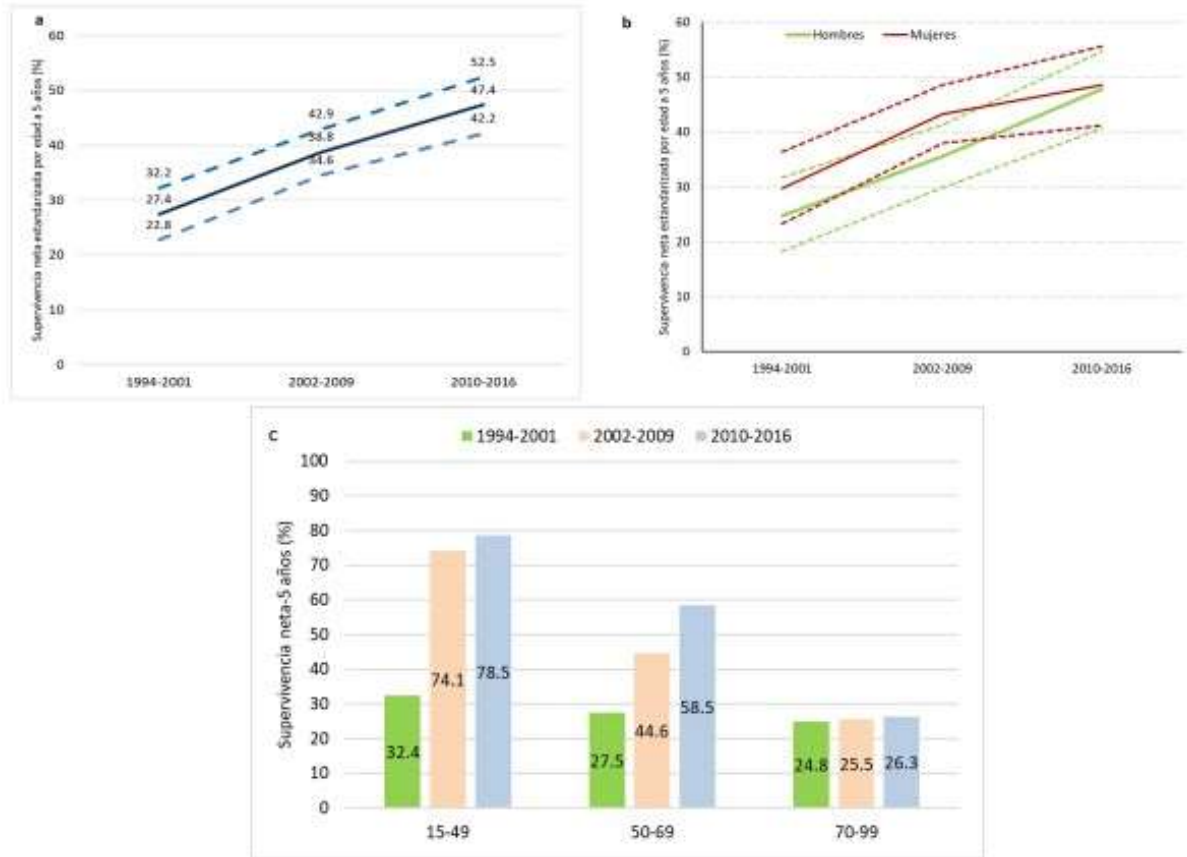
En cuanto a los grupos de edad, la evolución de los pacientes de 15-49 y 50-69 años, señala una marcada mejoría. El grupo de 15-49 años pasa del 32.4% (IC95%= 15.4-50.7) en el primer período, al 74.1% (IC95%= 52.3-87.1) en el segundo período y finalmente al 78.5% (IC95%= 58.2-89.8) hacia el último período.

En el grupo de 50-69 se observa que de 27.5% (IC95%= 21.5-33.7) en el primer período, pasa al 44.6% (IC95%= 38.1-50.8) hacia el segundo período y al 58.5% (IC95%= 49.6-66.3) en el último período.

Los datos sobre el grupo de mayor edad (70 a +) también revelaron una mejoría progresiva, pero en menor medida que los grupos anteriores pasando del 24.8% (IC95%= 19.0-31) en el primer período al 25.5% (IC95%= 20.6-30.6) y 26.3% (IC95%= 19.7-33.3) en el segundo y tercer período, respectivamente.

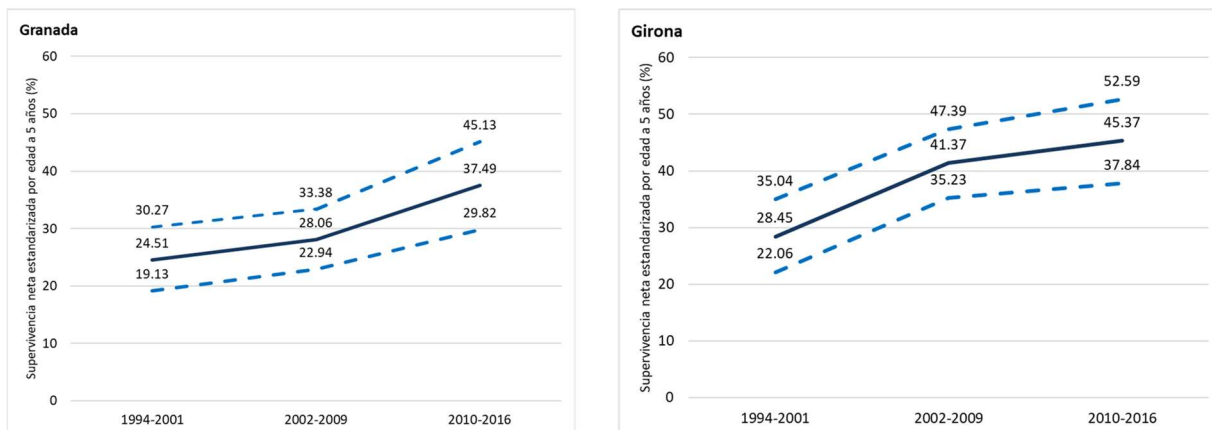
Las tendencias a cinco años para la TSNEE, por sexo, grupo de edad y período calendario se representan en la Figura R4.

Figura R4. Supervivencia neta estandarizada por edad a cinco años, general (a), por sexo (b) y por grupo de edad y periodo de tiempo (c)



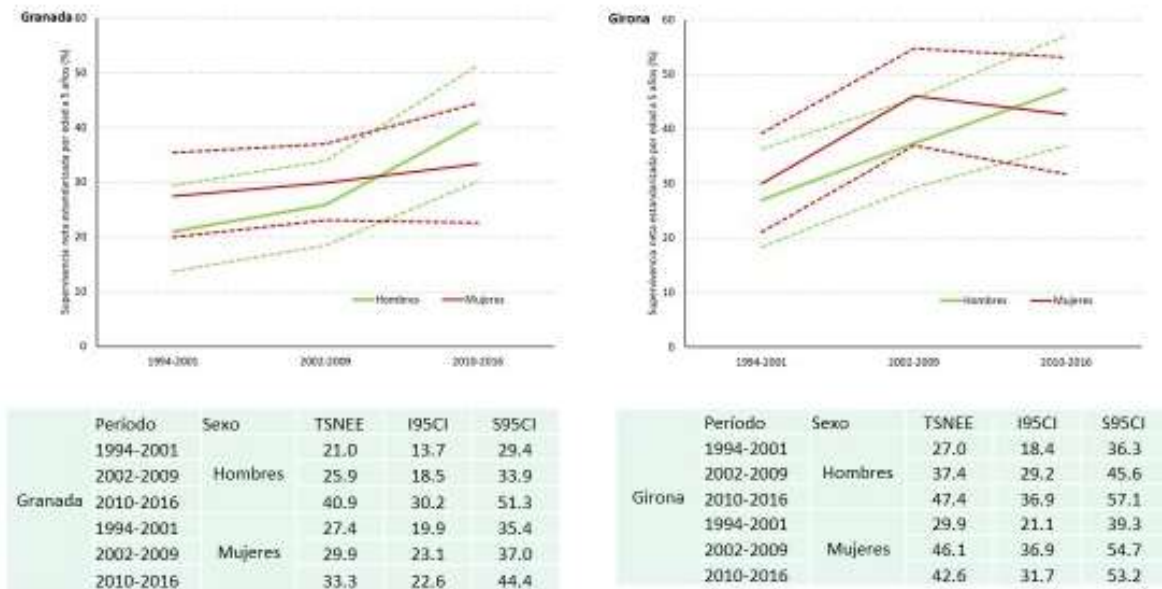
La provincia de Girona presenta una supervivencia a 5 años mucho mejor que las de la provincia de Granada en todos los períodos calendarios. (Figura R5)

Figura R5. Supervivencia neta estandarizada por edad a cinco años, general por provincia y período



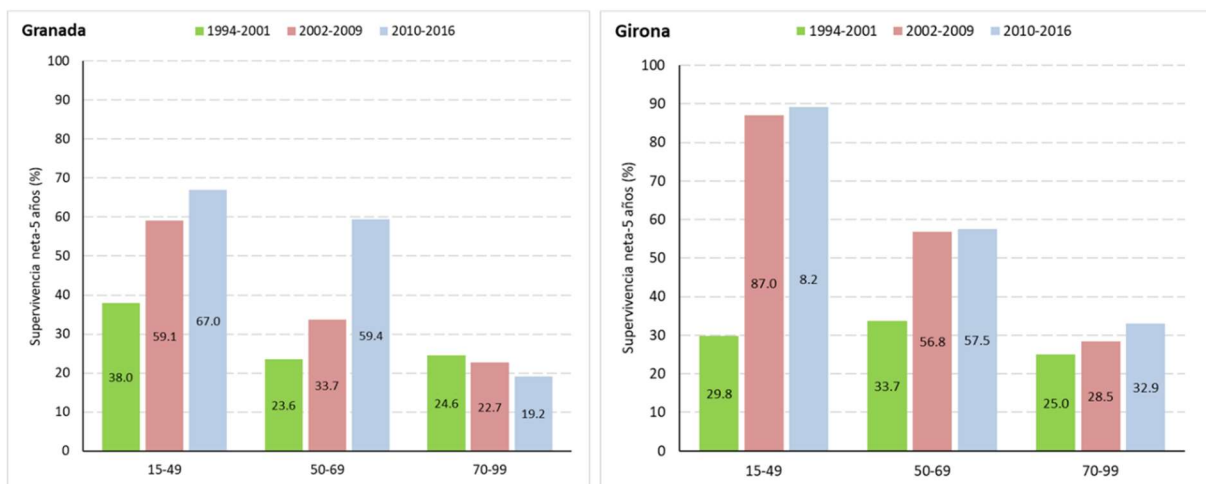
Por sexo, los hombres de Girona presentan una TSNEE relativamente más alta que los hombres de Granada (47.4% (IC95%= 36.9-57.1) y 40.9% (IC95%= 30.2-51.3) respectivamente). Sin embargo, se observa una marcada diferencia entre las mujeres de Granada y Girona (33.3% (IC95%= 22.6-44.4) y 42.6% (IC95%= 31.7-53.2) respectivamente). (Figura R6).

Figura R6. Supervivencia neta estandarizada por edad a cinco años, por provincia, sexo y período



En cuanto a los grupos de edad, los mayores de 70 años de la provincia de Granada presentan las TNEE más bajas en el último período en comparación con el mismo grupo de edad de Girona. (Figura R7)

Figura R7. Supervivencia neta estandarizada por edad a cinco años, por provincia, grupo de edad y período



En el anexo 4 se detalla la distribución de la supervivencia (neta y observada) por grupos de edad, provincia, período y sexo a 1, 3 y 5 años con sus intervalos de confianza y en el anexo 5 la supervivencia estandarizada por edad.

Discusión

DISCUSIÓN

1. Introducción.

A pesar de los importantes avances en el campo, el MM sigue siendo una enfermedad incurable (94). Eventualmente, la mayoría de los pacientes recaen y se vuelven refractarios a todas las clases de fármacos.

El pronóstico del MM depende de cuatro factores: características del paciente, carga tumoral (estadio), biología y respuesta al tratamiento. Mientras que el nivel epidemiológico de heterogeneidad se asocia principalmente a características del huésped, como la edad, el sexo, las comorbilidades, la fragilidad, etc.; el nivel biológico de heterogeneidad está ligado a la agresividad que, a su vez, se relaciona con anomalías citogenéticas y moleculares. Aunque el MM se considera una enfermedad única, en realidad es una colección de diferentes neoplasias malignas de células plasmáticas citogenéticamente distintas.

La estratificación del riesgo en el MM cambia continuamente (95), así como el enfoque terapéutico basado en la evidencia (96). El resultado en MM varía según la fuente de datos. La brecha entre los resultados de los ensayos clínicos (pacientes altamente seleccionados) y los de los RCBP (pacientes de la vida real no seleccionados) está bien establecida (97). El mejor enfoque para estimar la verdadera incidencia, mortalidad y supervivencia en MM es el uso de datos de RCBP consolidados, que recopilen todos los casos de MM en un área geográfica determinada durante un período de tiempo dado de manera estandarizada.

Nuestro estudio informa sobre datos sólidos sobre incidencia, mortalidad y supervivencia en MM durante un período de tiempo de 23 años. Se destacan los datos de dos RCBP independientes y consolidados de REDECAN y ENCR/IACR/IARC, que presentan diferencias geográficas, demográficas y económicas en sus poblaciones de referencia.

La terapia en MM está cada vez más estandarizada en la mayoría de los países desarrollados. En España, el Grupo Español de Mieloma ayuda a armonizar el tratamiento en todo el país. Aunque puede haber ciertas diferencias por comunidades autónomas, no es previsible que sean significativas. Se han informado anteriormente las combinaciones de fármacos más utilizadas, así como las tasas de TAD / TAPH (29).

2. Discusión de los resultados.

MM es una enfermedad que durante mucho tiempo se ha definido como un cáncer incurable. Sin embargo, en las últimas décadas han ocurrido cambios en el diagnóstico, la estadificación (95) y la evaluación de la respuesta que se han hecho necesarios por los rápidos avances en el tratamiento del MM como el TAPH (100) y alogénico (101) en la década de 1990, así como las nuevas terapias inmunomoduladoras (85,86,102) y dirigidas (103,104) con la llegada de varios fármacos nuevos (carfilzomib, pomalidomida, daratumumab, isatuximab, elotuzumab, panobinostat, ixazomib y selinexor, entre otros) (96) que han contribuido a que la supervivencia a 5 años haya superado el 50% y continúe mejorando, lo que llevado a algunos autores a calificar el MM como potencialmente curable. Sin embargo, a pesar de los avances, aún queda mucho camino para considerar al MM como un “cáncer curable” (94,105–108).

Numerosos ensayos clínicos proporcionan datos sobre las mejores prácticas a lo largo del espectro de la enfermedad ya que la elección de la terapia específica se ve afectada por muchas variables, incluida la edad, el estado funcional, las comorbilidades y la elegibilidad para el TAPH. Además, otra variable clave que afecta la estrategia de tratamiento es la estratificación del riesgo de los pacientes en MM estándar y de alto riesgo (96).

En una actualización de los ensayos de "terapia total" en la Universidad de Arkansas en 2014, se observó una "fracción de curación" de casi el 50% entre todos los pacientes tratados con el protocolo TT3a (105); permitiendo llegar a la conclusión de que el MM se había sumado al “club de las neoplasias curables”. A pesar de ello, se debe mencionar que los pacientes con MM menores de 50 años pierden un promedio de más de 25 años de vida en comparación con los controles de población sana (109) debido a que el tratamiento del MM incorpora un período prolongado de quimioterapia de mantenimiento en contraste con otras NH, en el que la terapia se limita a un número definido de ciclos, sin evidencia de un beneficio de supervivencia derivado de la terapia adyuvante o del mantenimiento (94).

Sin embargo, múltiples aspectos, incluidos factores relacionados con el paciente, la enfermedad y con el tratamiento, así como las diferencias geográficas en las poblaciones de pacientes y en la disponibilidad del tratamiento (110) pueden influir en los resultados de los ensayos clínicos y dar lugar a diferencias entre los estudios que pueden confundir las comparaciones directas entre los datos (97).

Además de estas diferencias, también ocurre que la presentación clínica puede diferir entre las distintas regiones. Por ejemplo, los pacientes chinos con MM tienen una enfermedad en estadio mucho más avanzado en el momento del diagnóstico en comparación con los pacientes con MM occidentales (111). Otras diferencias que pueden influir en los resultados se dan por la variación regional en las terapias a las que están expuestos los pacientes, por ejemplo, el uso de regímenes basados en melfalán-prednisona ha sido, hasta hace poco, relativamente común en Europa (actualmente ya en desuso), pero raro en América del Norte (112,113).

Tanto los ensayos clínicos como los estudios observacionales proporcionan información complementaria de importancia en la toma de decisiones sobre el tratamiento. Los estudios observacionales, como el nuestro, proporcionan información sobre la eficacia del tratamiento en poblaciones de pacientes heterogéneas en forma de tasas de supervivencia y/o mortalidad (incluida la mortalidad temprana o precoz).

2.1. Incidencia

La incidencia de MM es altamente variable a nivel mundial. Los estudios mundiales (64,114) muestran que las regiones con los TEE más altos son América del Norte, Australia y Europa Occidental, mientras que las regiones con los valores más bajos son Asia, Oceanía y África subsahariana. Incluso en Europa, parece existir una diferencia Norte-Sur con las TEE más altas, como Escandinavia (115,116), y las más bajas en algunos países del sur (117).

Nuestro estudio muestra una TEE global de 4.37, 4.44 y 4.09 para los tres períodos; respectivamente, utilizando la población estándar europea de 1976, que es similar a la de Suiza, pero menor que la de Escandinavia. Sin embargo, se debe prestar atención en relación con la población de referencia elegida. Para la mayoría de los países europeos, el uso de la población estándar mundial en lugar de la estándar nacional o europea, conduce a tasas significativamente más bajas. Aunque nuestros datos de incidencia muestran una tasa de aumento lento para los hombres, en general, se demuestra una tasa de incidencia estable. Sin embargo, la prevalencia de MM está aumentando debido a una mayor supervivencia y envejecimiento de la población.

En la siguiente tabla (Tabla D1) se destacan algunos estudios recientes sobre la incidencia de MM a nivel mundial (27,47,62,64,66,90,114–120).

Tabla D1. Estudios recientes sobre la incidencia de Mieloma Múltiple a nivel mundial.

| Autor(a/as/es) (referencias) | Año | País | Período de estudio | N | TEE ambos sexos | TEE hombres | TEE mujeres | Ref. pob. |
|---------------------------------|------|----------------|--------------------|---------|-----------------|-------------|-------------|-------------------|
| Costa L.J et al. | 2017 | Estados Unidos | 1993-2012 | 34,505 | 5.52-6.08 | - | - | NR |
| Blimark CH. et al. | 2017 | Suecia | 2008-2015 | 4,904 | 6.8 | 8.2 | 5.3 | S |
| Galceran J. et al. | 2017 | España | 2015 | 2,729 | - | 4.6 | 3.0 | E |
| Cowan AJ. et al. | 2018 | Mundial | 2016 | 138,509 | 2.1 | 2.4 | 1.8 | M |
| Andres M. et al. | 2018 | Suiza | 1994-2013 | 5,770 | 4.70-5.00 | 5.50-6.20 | 3.70-4.20 | E |
| Ferlay J et al. | 2019 | Mundial | 2018 | 160,000 | 1.7 | 2.1 | 1.4 | M |
| Sneyd M.J. et al. | 2019 | Nueva Zelanda | 1985-2016 | 7,826 | 5.29 | 6.57-8.81 | 3.64-6.81 | M |
| Solans M. et al. | 2019 | España | 1996-2015 | 771 | 6.79 | 8.63 | 5.81 | E ₂₀₁₃ |
| Bora K. | 2019 | India | 2012-2014 | 1,916 | - | 1.13 | 0.81 | A |
| Tsang MT. et al. | 2019 | Canadá | 1992-2015 | 32,065 | 5.43* | - | - | - |
| Latifi-Pupovei H. et al. | 2020 | Kosovo | 2011-2016 | 189 | 1.13 | 1.55 | 1.13 | E |
| Wang S. et al. | 2020 | China | 2012-2016 | 24,759 | 1.15 | 1.84 | 1.30 | M |
| Langseth Ø O. et al. | 2020 | Noruega | 1982-2017 | 10,524 | 7.30-8.40 | - | - | Nor |

TEE Tasa estandarizada por edad (casos por 100,000 habitantes). A Asia, E Europa (1976), E₂₀₁₃ Europa (2013), N Número, Nor Noruega, NR No reportado, Ref. pob. Población de referencia, S Suecia, M Mundial.

* Incidencia bruta.

Las diferencias en las tasas de incidencia entre las diferentes provincias españolas (entre ellas, Granada y Girona) ya han sido evidenciadas en el informe sobre incidencia de las NH para el período 2002-2013 de REDECAN (23), atribuyéndolo a problemas de exhaustividad en lugar de factores etiológicos, propiamente dichos. Esta situación, podría también explicar la tendencia bifásica de la incidencia en Granada, sobre todo con relación a las mujeres en comparación con la provincia de Girona.

2.2. Mortalidad

Ya hemos mencionado que la introducción de la TAD/TAPH, así como los nuevos fármacos, han mejorado la supervivencia en el MM (121,122); sin embargo, la mayoría de los pacientes con MM recaen o presentan progresión tumoral y fallecen por afecciones relacionadas con la enfermedad, como infecciones graves, insuficiencia renal o toxicidad (123,124). No obstante, el aumento de la esperanza de vida de la población con MM podría traducirse en un aumento de las causas de muerte no relacionadas con MM (125).

Una de las dificultades encontradas a la hora de evaluar la mortalidad del MM ha sido la clasificación de la causa de muerte de los pacientes, a su vez, pocos estudios se centran en la mortalidad por MM. El primero en describir una clasificación sistemática y basada en reglas validadas para la causa de muerte mostró que el 80.7% de las muertes eran dependientes de MM. Los segundos tumores primarios y la enfermedad de injerto contra huésped fueron las

causas de muerte más comunes relacionadas con la terapia (125). Otro estudio de progresión real de MM (126), demostró que la progresión de la enfermedad fue la principal causa de muerte (67%), seguida de la infección y la insuficiencia renal.

Además, las tasas de mortalidad también son heterogéneas en los estudios de base poblacional. Un estudio realizado en China demostró un rápido aumento de las tasas de mortalidad por linfoma y MM en las zonas rurales (127). Otro estudio realizado en Puerto Rico y en el SEER *program* de Estados Unidos con más de 70 mil pacientes observó que el MM representó el 72% de todas las causas de muertes reportadas entre las personas diagnosticadas con MM. Así mismo, la proporción de pacientes que murieron por MM disminuyó con el tiempo desde el diagnóstico, las tendencias temporales estandarizadas por edad mostraron una disminución de la tasa de mortalidad específica de MM entre los pacientes de Estados Unidos y los puertorriqueños con PCA= -1.8 y -5.0, respectivamente (128), particularmente después del 2003 en pacientes no hispanos lo que sugiere una posible influencia de las terapias de MM desarrolladas más recientemente.

También se observó una disminución temporal en las causas de muerte no relacionadas con el MM entre las poblaciones de EE.UU. (PCA= -2.1) y puertorriqueña (PCA= -0.1). La mortalidad específica por MM disminuyó, pero siguió siendo la causa predominante de muerte para las personas diagnosticadas con MM durante un período de 26 años.

Nuestro estudio actual enfatiza una disminución progresiva de TMEE durante los tres períodos calendario, particularmente en el último. Se puede encontrar una tendencia similar en la mayoría de los registros de países desarrollados.

Como era de esperar, la mortalidad es mayor en los hombres, pero ambos sexos tienen un patrón de mejora similar. La edad es un factor pronóstico clave en el MM y está estrechamente relacionada con la mortalidad. La mediana de edad de los pacientes de nuestro estudio es de 72 años, superior a la mayoría de los estudios y este hecho podría repercutir en la mortalidad.

Estos datos son similares a los reportados por Liu et al. que observaron tasas de mortalidad más altas en hombres y en personas mayores que residen en áreas urbanas y un rápido aumento de las tasas de mortalidad en las zonas rurales; aunque en nuestro estudio no hemos realizado un análisis estratificado por área geográfica.

2.3. Mortalidad temprana

La mortalidad temprana o precoz refleja la primera fase de la curva en el análisis de supervivencia y las variables implicadas no necesariamente son las mismas que inciden en la supervivencia global, lo cual es particularmente cierto para la comorbilidad; ya que se ha demostrado el impacto que tiene ésta (independiente sobre la mortalidad temprana) y que es diferencial y dependiente del tiempo.

La MT sigue siendo un serio obstáculo para seguir mejorando la tendencia hacia una mayor supervivencia demostrada en los últimos años. Sin embargo, la definición de mortalidad temprana aún no está estandarizada (76). Con frecuencia se utilizan puntos de cortes que van desde los 2 (MT2)(129,130), 3 (MT3) (131), 6 (MT6)(132,133) hasta los 12 meses (MT12) (80,122).

El impacto clínico de la MT se ha evaluado principalmente en ensayos clínicos, en el contexto de estudios multicéntricos. Sin embargo, se sabe poco acerca de la MT en pacientes con MM de la vida real no seleccionados y los datos a nivel de población son escasos (76).

La MT6 y la mortalidad muy temprana (dos primeros meses) son un tema desafiante. En 2016 un estudio de base poblacional sobre mortalidad temprana llevada a cabo en Granada (76) mostró un 22.2% de MT6 para toda la cohorte y un 20% excluyendo a los pacientes “*unfit*” (considerados no aptos para terapia estándar), con una tendencia a la mejora en las últimas tres décadas. No obstante, esta tendencia fue lenta, lo que puso de relieve la necesidad de seguir avanzando.

Respecto a la MT6, nuestro estudio avala los datos del estudio de Ríos-Tamayo et al. 2016, con porcentajes superiores al 20% para los tres periodos de tiempo, pero también mostrando una tendencia a la mejora en el último periodo.

Aunque la MT6 podría estar potencialmente asociada con un retraso en el diagnóstico, esto se analizó previamente en un subgrupo del RCBP-Granada (134) que muestra una mediana de tiempo desde el primer síntoma hasta el diagnóstico de 4 meses, que es similar a otros estudios europeos más grandes (135), lo que hace que esta hipótesis sea poco probable.

Algunos estudios informan que la principal causa de muerte en pacientes con MM dentro de los primeros 6 meses es la infección (67.86%), específicamente, la neumonía (73.68%) (131).

2.4. Supervivencia

La supervivencia a cinco años ha aumentado para muchas neoplasias hematológicas en el siglo XXI. Sin embargo, se desconoce si esto se ha traducido en una mayor supervivencia a largo plazo (136). Afortunadamente, la mayoría de los RCBP han mostrado en los últimos años un aumento de la supervivencia general y relativa del MM (137–142). Los estudios de supervivencia más antiguos se analizaron previamente en otro lugar (29).

Recientemente Pulte et al. en el 2020 reportó una clara mejoría en la SR estandarizada por edad a diez y veinte años en pacientes con MM, la cual aumentó de 18.1% y 8.0%, respectivamente, para el período de estudio de 2002-2006 a 34.9% y 19.3%, respectivamente, en el período de 2012-16 (136).

Nuestro estudio destaca una clara tendencia hacia la mejora de las TSNEE-5 a lo largo del tiempo, llegando casi al 50% en el último período. Aunque la supervivencia se ha duplicado en el período más reciente en comparación con el primero para los pacientes menores de 70 años, solo se puede observar un cambio positivo menor en el grupo de pacientes mayores que representan la mayoría de la población (57.9%).

Varios estudios han demostrado que la presentación clínica del MM tiene un impacto en la supervivencia. Un factor pronóstico negativo es la presencia de enfermedad extramedular en el momento del diagnóstico, la cual se produce aproximadamente en uno de cada cinco casos (76,143) y repercute negativamente en la supervivencia (143). Por tanto, debe tenerse en cuenta en los estudios de supervivencia en pacientes con MM aptos o no para trasplante.

El grupo de pacientes con MM mayores de 70 años sigue siendo un gran desafío, ya que este grupo acumula más comorbilidades, fragilidad y discapacidad. Además, estos pacientes no suelen ser candidatos a TAPH. Más aún cuando este grupo se beneficia de participar en ensayos clínicos con menos frecuencia. De hecho, la edad avanzada es un factor pronóstico independiente muy relevante en el MM. Obviamente, hay margen de mejora, clave en este grupo de edad. Los ensayos clínicos recientes, en particular los que utilizan combinaciones de cuatro fármacos, muestran una alta relación de riesgo/ beneficio, baja toxicidad y altas tasas de respuesta. Más importante aún, las altas tasas de enfermedad residual medible nunca antes vistas, se traducen en una supervivencia general más prolongada sin progresión y una mejor calidad de vida (144). Por otro lado, el envejecimiento incesante de la población señala la necesidad de centrarse en nuevas estrategias para implementar un enfoque estandarizado

basado en la evidencia y adaptado al riesgo en este entorno que cambia rápidamente y que requiere una actualización constante.

En los pacientes aptos para trasplante, el papel de la inducción también influye en el resultado (145). Deben abordarse estrategias para superar el fracaso de la movilización de células madre (146,147), siempre que el TAPH siga siendo un estándar de atención en el MM.

A pesar de las mejoras generales en la supervivencia al cáncer debido a un diagnóstico más temprano y un mejor tratamiento, las personas en desventaja socioeconómica tienen una supervivencia al cáncer más baja que las personas más favorecidas socioeconómicamente. La identificación de las razones subyacentes de estas desigualdades es importante, ya que puede ayudar a identificar intervenciones eficaces para aumentar la supervivencia de los pacientes con cáncer desfavorecidos (99,148).

Algunos estudios han observado diferencias en el acceso a ciertos tratamientos, diagnósticos y cribados del cáncer en España (149–151), sobre todo en los de mayor incidencia como mama, colon, pulmón y melanoma; esto explicaría las diferencias encontradas en nuestro estudio entre la supervivencia de Granada y Girona (37.49% vs 45.37%), siendo más marcada entre las mujeres residentes de dichas provincias con relación a los hombres. Lamentablemente no existen estudios de desigualdades basados en los IPriv sobre MM en España.

Por otro lado, la falta de información clínica y de laboratorio, así como la inclusión de pacientes con MM *smoldering*, son comunes en los estudios de RCBP. No obstante, ya hemos informado de estudios clínicos de base poblacional en una única institución en Granada cuyas estimaciones, como es el caso de MT6, coinciden con las de toda la cohorte de ambos registros.

Además de los ensayos clínicos, nuestros datos de RCBP sobre las tendencias en la incidencia, mortalidad y supervivencia de los pacientes reales diagnosticados con MM en España proporcionan información útil para los pacientes, los cuidadores y los administradores clínicos. Adaptar nuestro sistema de salud a cargas de trabajo cambiantes, brindar atención eficiente a grupos con necesidades especiales, guiar la mejor toma de decisiones clínicas y lograr el compromiso de las partes interesadas, son pasos obligatorios para hacer realidad la esperanza de los avances recientes.

3. Fortalezas y limitaciones del estudio.

Nuestro estudio tiene fortalezas y debilidades. Este es el primer informe completo de incidencia, mortalidad y supervivencia en dos RCBP consolidados e independientes en España, con casi dos mil pacientes y un seguimiento de 23 años, que permite estimar los indicadores epidemiológicos de los pacientes con MM en la vida real en España.

A continuación, se detallan brevemente las fortalezas y limitaciones del estudio:

3.1. Fortalezas del estudio:

Los RCBP proporcionan información epidemiológica y datos sobre la incidencia del cáncer en un área geográfica determinada, lo cual permite establecer comparaciones entre distintos ámbitos geográficos determinando el riesgo que tienen las diferentes poblaciones de desarrollar la enfermedad y definir grupos de riesgo en cuanto a criterios de edad, sexo, etnia, ocupación, etc.

Así mismo, el conocimiento de las tendencias temporales de la incidencia del cáncer contribuye a la monitorización de los efectos de la prevención primaria (modificación en los estilos de vida, etc.) y secundaria (programas de detección precoz). Por otro lado, conocer la supervivencia, así como la mortalidad (incluida la mortalidad precoz o temprana) de los pacientes con cáncer residentes en el área del Registro contribuye indirectamente a hacer una valoración de la calidad de la asistencia y plantea interrogantes del porqué de las diferencias de la supervivencia observada entre distintos países o entre regiones del mismo país.

Los estudios basados en los RCBP deben desarrollarse prospectiva y retrospectivamente en registros de cáncer bien establecidos que cuenten con la infraestructura necesaria para garantizar la fiabilidad de los resultados a través del uso de estándares internacionales en su metodología (IARC-ENCR-SEER *program*) ya que juegan un papel esencial, por la posibilidad de realizar la extracción directa de la información de los casos de las historias clínicas y de las fichas de un número elevado de pacientes que confiere a los resultados obtenidos una mayor validez que los realizados con tamaños muestrales más pequeños.

Por otro lado, el cruce con la base de datos de los sujetos de la cohorte del registro de cáncer nos permite estudiar el riesgo de los sujetos con unas características determinadas (exposición ocupacional, tabaco, dieta, etc.) de desarrollar un determinado tipo de cáncer a lo largo del tiempo de seguimiento, de esta manera, la cooperación y coordinación de los RCBP con los distintos departamentos de hematología de Granada y Girona, en especial con unidades

específicas como la Unidad de Gammapatía Monoclonales y el Registro Clínico de MM, ha permitido compartir información y base de datos de los pacientes sobre los factores pronósticos del MM.

Los RCBP de Granada y Girona con una amplia y validada experiencia (iniciaron su actividad en 1985 y 1994 respectivamente) cuentan con un volumen de información muy importante para cada tipo de cáncer en sus áreas de cobertura. Se encuentran regidos por las normas y estándares internacionales de la IARC y ENCR lo que les confieren una alta fiabilidad a sus datos y ambos publican su información en *Cáncer en 5 Continentes* (IARC/OMS). Utilizan la Clasificación Internacional de Enfermedades-10 (CIE-10) y la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas-3 (CIE-O-3) para garantizar la comparabilidad de los datos a nivel global con un sistema de códigos estándar.

Para los períodos de nuestros estudios, ambos registros presentaron indicadores de calidad por encima del 95% en casos con verificación microscópica y menos del 5% de diagnóstico sólo con certificado de defunción para todos los cánceres en general y en el MM en particular.

3.2. Limitaciones del estudio:

Los RCBP no recogen de manera sistemática información clínica como la comorbilidad, el estadio, etc., excepto en estudios de alta resolución y tampoco recoge información de enfermedades o estadios premalignos y/o latentes como la GMSI y el MS; esto, aunado con la complejidad de los criterios de diagnóstico del MM con la ampliación de los biomarcadores de malignidad, puede contribuir a sesgar la incidencia; ya que en los RCBP se desconoce el número de casos clasificados como MS y dependiendo de la intensidad diagnóstica, su proporción puede ser diferente entre las áreas geográficas y puede modificar la supervivencia del MM a nivel de los RCBP.

La heterogeneidad en la calidad de las historias clínicas de los diferentes centros asistenciales y fuentes de los RCBP, así como los diferentes soportes (electrónico, papel) para el almacenamiento de la información de estas, sobre todo a información del siglo pasado (1985-1999), pueden contribuir a la existencia de datos faltantes o incompletos que podrían conllevar cierta dificultad para validar la información; lo cual, implicaría una mayor limitación para la interpretación correcta de los resultados. Sin embargo, esta falta de información o de datos incompletos resalta la necesidad de mejorar los sistemas de información no sólo de los RCBP, sino que de todos los centros asistenciales públicos y privados.

Por otro lado, hubiera sido de interés realizar un análisis por áreas geográficas según los niveles de desigualdades socioeconómicas basadas en los Índices de Privación (IPriv) (98) en cada una de las provincias de cobertura de los RCBP de Girona y Granada y de esta manera investigar el grado en que la incidencia, el exceso de mortalidad y la supervivencia general y neta a 1, 2,3 y 5 años, así como la mortalidad a 1, 3 y 6 meses del diagnóstico del MM varía geográficamente según los niveles de desigualdades socioeconómicas teniendo en cuenta factores individuales (edad y sexo) y factores de nivel ecológico (contaminación industrial y prevalencia del tabaquismo)(99).

Conclusiones

CONCLUSIONES

1. Conclusión objetivos 1 y 2

El MM es una enfermedad heterogénea y compleja. Nuestras estimaciones sobre las tasas de incidencia de MM en España muestran una estabilidad en general con una mínima tendencia al aumento en los hombres, mientras que las tasas de mortalidad, incluida la mortalidad precoz, están disminuyendo progresivamente.

La TEE del MM en nuestro medio es $>4/100,000$ personas/año y presenta una tendencia estable, con ligera tendencia al aumento en hombres, muy similar al resto de países de nuestro entorno.

2. Conclusión objetivo 3

La mortalidad, incluida la MT, muestra una disminución progresiva. Sin embargo, sería deseable determinar la influencia del área geográfica y las desigualdades socioeconómicas que puedan influir en la supervivencia y la mortalidad (incluida la mortalidad precoz) de los pacientes con MM, resultando la necesidad de realizar más estudios multicéntricos con datos detallados a nivel individual para investigar más a fondo y que abarquen las posibles asociaciones entre los cambios temporales de los factores de riesgo individuales y los patrones de tratamiento, entre otros factores con el tiempo de supervivencia y la causa de muerte en pacientes con MM.

3. Conclusión objetivo 4

La mejora en la supervivencia es impresionante, pero solo en pacientes menores de 70 años. Por el contrario, solo se puede demostrar un beneficio menor en los mayores de 70 años, que representa más de la mitad de todos los pacientes. Los grupos más jóvenes presentan unas tasas de supervivencia mucho más elevadas que en los mayores de 70 años.

Es de esperar que a medida que los pacientes con MM continúen sobreviviendo más tiempo, el manejo de otras comorbilidades será de creciente importancia en esta población de pacientes, y que la distribución de tales condiciones variará entre las diferentes poblaciones de pacientes, por tanto esto justifica la necesidad de estudios futuros para aclarar aún más las tendencias en la comorbilidad y la causa de muerte, para dilucidar áreas potenciales de mejora en la atención y mejorar la supervivencia de los pacientes con MM.

Enfrentarse a una atención moderna del MM requiere un abordaje multidisciplinario y eficiente con la integración permanente de los avances clínicos provenientes de ensayos clínicos con datos de alta calidad derivados de RCBPs. El conocimiento y seguimiento de las tendencias en incidencia, mortalidad y supervivencia es una contribución importante de los RCBP que deben conocer los médicos y toda la comunidad de MM.

La atención actual del MM requiere un enfoque multidisciplinario y eficiente, con integración permanente de los avances clínicos provenientes de los ensayos clínicos (pacientes seleccionados), junto con los datos epidemiológicos de alta calidad derivados de los RCBP (pacientes de la vida real).

Obtener información sobre la carga de morbilidad del MM y realizar un seguimiento de las tendencias temporales de la mortalidad en la población de cobertura de los RCBP, será útil para la formulación de políticas con respecto al desarrollo de estrategias de manejo en circunstancias de medidas de prevención limitadas.

Recomendaciones

Los resultados obtenidos en este estudio nos permiten formular las siguientes sugerencias:

- a. Realizar un estudio de incidencia/supervivencia del MM basado en comorbilidades (diabetes, obesidad...) y hábitos de vida (sedentarismo, dieta inadecuada...) por género.
- b. Incluir/identificar en los RCBP los MM *“smoldering”*, que tienen sus propios criterios de clasificación y que pueden influir en el análisis de supervivencia.
- c. Analizar la incidencia/supervivencia del MM por municipios (o por áreas de gestión sanitaria) en las provincias de Granada y Girona (rural/urbana) con indicadores o Índices de Privación (Geocodificación).
- d. Realizar un Estudio de Alta Resolución en MM, cuya factibilidad está dada por los siguientes aspectos:
 1. Existencia en España de 16 Registros de Cáncer de base poblacional.
 2. Proyecto EPIC (multicéntrico)
 3. Unidad de Gammapatía y departamentos de hematología en los hospitales españoles.

Bibliografía

BIBLIOGRAFIA

1. DeVita JVT., Lawrence TS., Rosenberg SA. Cancer : Principles and Practice of Oncology. 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins (LWW). Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2018. ISBN: 978-1-49-639463-7.
2. Moraleda Jiménez J. Pregrado de Hematología. 4ª ed. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia; 2017. ISBN: 978-84-7989-874-8.
3. Sant. M, Karjalainen-Lindsberg. M-L, Manaydié. M, Raphael. M, Giacomini. A, Tereanu. C, Giraldo. P, Marcos-Gragera. R, Maros. M.C, Lutz. J.M VO, Group HW. Manual for coding and reporting haematological malignancies. [Internet]. Vol. 96, Tumori. 2010 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20968151>
4. 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 Oct;131 Suppl 1:72-7. Spanish. doi: 10.1016/s0025-7753(08)76438-8. PMID: 19080820.
5. Harris NL, Campo E, Jaffe ES. Introduction to the WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. En: Swerdlow, Steven H; Campo EHNL et al., editor. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4ª ed. IARC, Lyon, France; 2008. p. 14-5.
6. Marcos-Gragera R, Vilardell L, Izquierdo A, Masuet C, Gardella S, Bernado L, Sanjosé Sd, Moreno V. Incidencia poblacional de las neoplasias linfoides según el subtipo histológico (Clasificación de la OMS) en Girona, 1994-2001. *Med Clin (Barc)*. 2006 Jan 14;126(1):5-12. Spanish. doi: 10.1157/13083323. PMID: 16409944.
7. Longo DL. eds. *Harrison's Hematology and Oncology*, 2e. McGraw Hill; 2013. ISBN 13: 9780071814904.
8. Tyczynski J, Demarét E, Parkin D. *Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe*. Vol. I, N°. Lyon, Francia: The ENCR Recommendations. IARC Technical Publication; 2003.
9. Jensen O, Parkin D, Maclennan R, Muir C, Skeet R. *Registros de Cáncer. Principios y Métodos*. Parkin DM et al., editor. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 1995. 7-23; 77-98;99-172 p. ISBN-13: 978-92-832-0403-9.
10. Decreto 297/2007, de 18 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro de Cáncer de Andalucía. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/boja/2008/3/1>
11. Decreto 586/2019, de 29 de octubre, por el que se regula el Registro de Cáncer de Andalucía. [Internet]. [citado 2 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/boja/2019/212/2>
12. Parkin DM, Chen VW, Ferlay J. *Comparabilidad y control de calidad en los registros de cancer*. N° 19. Lyon, Francia: IARC Informe Técnico; 1995. ISBN-13: 978-92-832-0402-2.

13. Swerdlow SH et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Vol. 2, World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon: IARC; 2008. ISBN-13 9789283244943.
14. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Vol. II. 10th ed. Elsevier Health Sciences; July 27, 2011. ISBN: 9788131229842.
15. Jakić-Razumović J, Aurer I. The World Health Organization classification of lymphomas. *Croat Med J.* 2002 Oct;43(5):527-34. PMID: 12402390. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12402390/>
16. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011 May 12;117(19):5019-32. doi: 10.1182/blood-2011-01-293050. Epub 2011 Feb 7. PMID: 21300984; PMCID: PMC3109529. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21300984/>
17. 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 May;96(5):720-8. doi: 10.3324/haematol.2010.034264. Epub 2011 Feb 17. PMID: 21330324; PMCID: PMC3084919. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21330324/>
18. Cogliatti SB, Schmid U. Who is WHO and what was REAL? *Swiss Med Wkly.* 2002 Dec 14;132(43-44):607-17. PMID: 12587044. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12587044/>
19. Meusers P, Brittinger G. R.E.A.L.-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome aus klinisch-onkologischer Sicht [R.E.A.L. classification of non-Hodgkin lymphoma from the clinico-oncologic viewpoint]. *Praxis (Bern 1994).* 1998 Jun 3;87(23):793-800. German. PMID: 9654985. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654985>
20. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood [Internet].* 11 de diciembre de 2010;116(19):3724-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9654985/>
21. Turner JJ, Morton LM, Linet MS, Clarke CA, 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 Nov 18;116(20):e90-8. doi: 10.1182/blood-2010-06-289561. Epub 2010 Aug 10. PMID: 20699439; PMCID: PMC2993636. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20699439/>
22. D.M Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay et. al. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII. IARC Scientific Publication No. 155. Lyon: IAR; 2002. ISBN-13 (PDF) 978-92-832-2155-5.

23. Marcos-Gragera, R; Ameijide, A; Solans, M; Sanvisens, A; de Castro, V; Chirlaque M et al. Incidence and trends of haematological malignancies in Spain, 2002-2013. Spain; 2021. Disponible en: <https://redecana.org/storage/documents/61ad123d-aa03-43db-b96a-b4e22d1837fb.pdf>
24. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010 Mar;46(4):765-81. doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.014. Epub 2010 Jan 29. PMID: 20116997. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20116997/>
25. Sant M, Allemani C, De Angelis R, Carbone A, de Sanjosé S, Gianni AM, Giraldo P, Marchesi F, Marcos-Gragera R, Martos-Jiménez C, Maynadié M, Raphael M, Berrino F; EURO CARE-3 Working Group. Influence of morphology on survival for non-Hodgkin lymphoma in Europe and the United States. *Eur J Cancer*. 2008 Mar;44(4):579-87. doi: 10.1016/j.ejca.2007.12.016. Epub 2008 Jan 31. PMID: 18242077. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242077/>
26. Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2013 Feb 1;119(3):629-38. doi: 10.1002/cncr.27773. Epub 2012 Aug 14. PMID: 22893605. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22893605/>
27. Tsang M, Le M, Ghazawi FM, Cyr J, Alakel A, Rahme E, Lagacé F, Netchiporouk E, Moreau L, Zubarev A, Roshdy O, Glassman SJ, Sasseville D, Popradi G, Litvinov IV. Multiple myeloma epidemiology and patient geographic distribution in Canada: A population study. *Cancer*. 2019 Jul 15;125(14):2435-2444. doi: 10.1002/cncr.32128. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30951209. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30951209/>
28. Huang SY, Yao M, Tang JL, Lee WC, Tsay W, Cheng AL, Wang CH, Chen YC, Shen MC, Tien HF. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan: increasing incidence for the past 25 years and higher prevalence of extramedullary myeloma in patients younger than 55 years. *Cancer*. 2007 Aug 15;110(4):896-905. doi: 10.1002/cncr.22850. PMID: 17594697. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17594697/>
29. Ríos-Tamayo R, Sánchez MJ, Puerta JM, Sáinz J, Chang DY, Rodríguez T, López P, de Pablos JM, Navarro P, de Veas JL, Romero A, Garrido P, Moratalla L, Alarcón-Payer C, López-Fernández E, González PA, Jiménez-Moleón JJ, Calleja-Hernández MÁ, Jurado M. Trends in survival of multiple myeloma: a thirty-year population-based study in a single institution. *Cancer Epidemiol*. 2015 Oct;39(5):693-9. doi: 10.1016/j.canep.2015.08.002. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26277330. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26277330/>
30. Maura F, Rustad EH, Boyle EM, Morgan GJ. Reconstructing the evolutionary history of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2020 Mar;33(1):101145. doi: 10.1016/j.beha.2020.101145. Epub 2020 Jan 11. PMID: 32139011; PMCID: PMC7389821. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139011/>

31. 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 JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):e538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5. Epub 2014 Oct 26. PMID: 25439696. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439696/>
32. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2004 Oct 28;351(18):1860-73. doi: 10.1056/NEJMra041875. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15509819/>
33. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, Joao C, Anderson KC, García-Sanz R, Riva E, Du J, van de Donk N, Berdeja JG, Terpos E, Zamagni E, Kyle RA, San Miguel J, Goldschmidt H, Giralto S, Kumar S, Raje N, Ludwig H, Ocio E, Schots R, Einsele H, Schjesvold F, Chen WM, Abildgaard N, Lipe BC, Dytfeld D, Wirk BM, Drake M, Cavo M, Lahuerta JJ, Lentzsch S. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019 Jun;20(6):e302-e312. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30309-2. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2019 Jul;20(7):e346. PMID: 31162104. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31162104/>
34. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003 Jun;121(5):749-57. PMID: 12780789. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12780789/>
35. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, Dispenzieri A, Kumar S, Clark RJ, Baris D, Hoover R, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 2009 May 28;113(22):5412-7. doi: 10.1182/blood-2008-12-194241. Epub 2009 Jan 29. PMID: 19179464; PMCID: PMC2689042. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19179464/>
36. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006 May;81(5):693-703. doi: 10.4065/81.5.693. Erratum in: *Mayo Clin Proc.* 2006 Nov;81(11):1509. PMID: 16706268. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16706268/>
37. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, Larson DR, Plevak MF, Jelinek DF, Fonseca R, Melton LJ 3rd, Rajkumar SV. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007 Jun 21;356(25):2582-90. doi: 10.1056/NEJMoa070389. PMID: 17582068. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17582068/>

38. Ríos-Tamayo R, Sánchez Rodríguez D, Chang- Chan Y-L, Sánchez Pérez M-J. Epidemiology of Multiple Myeloma. En: Update on Multiple Myeloma. Published: November 5th 2018. DOI: 10.5772/intechopen.75396. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/update-on-multiple-myeloma/epidemiology-of-multiple-myeloma>
39. Kunacheewa C, Manasanch EE. High-risk smoldering myeloma versus early detection of multiple myeloma: Current models, goals of therapy, and clinical implications. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2020 Mar;33(1):101152. doi: 10.1016/j.beha.2020.101152. Epub 2020 Jan 25. PMID: 32139017; PMCID: PMC7069728. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139017/>
40. B Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, Van Loo P, Alexandrov LB, Martincorena I, Dawson KJ, Iorio F, Nik-Zainal S, Bignell GR, Hinton JW, Li Y, Tubio JM, McLaren S, O' Meara S, Butler AP, Teague JW, Mudie L, Anderson E, Rashid N, Tai YT, Shamma MA, Sperling AS, Fulciniti M, Richardson PG, Parmigiani G, Magrangeas F, Minvielle S, Moreau P, Attal M, Facon T, Futreal PA, Anderson KC, Campbell PJ, Munshi NC. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun*. 2014;5:2997. doi: 10.1038/ncomms3997. PMID: 24429703; PMCID: PMC3905727. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429703/>
41. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 10;23(26):6333-8. doi: 10.1200/JCO.2005.05.021. PMID: 16155016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16155016/>
42. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2015 May 14;125(20):3069-75. doi: 10.1182/blood-2014-09-568899. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25838344; PMCID: PMC4432003. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25838344/>
43. Tuscano JM. Multiple myeloma: epidemiology and therapeutic options. *Manag Care*. 2008 Jul;17(7 Suppl 6):9-15. PMID: 19093334. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19093334/>
44. Mitsiades CS, Mitsiades NS, Richardson PG, Munshi NC, Anderson KC. Multiple myeloma: a prototypic disease model for the characterization and therapeutic targeting of interactions between tumor cells and their local microenvironment. *J Cell Biochem*. 2007 Jul 1;101(4):950-68. doi: 10.1002/jcb.21213. PMID: 17546631. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17546631/>
45. Migkou M, Avivi I, Gavriatopoulou M, Cohen YC, Fotiou D, Kanellias N, Ziogas D, Eleutherakis-Papaiakevou E, Terpos E, Roussou M, Kastritis E, Dimopoulos MA. Clinical characteristics and outcomes of oligosecretory and non-secretory multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2020 Jun;99(6):1251-1255. doi: 10.1007/s00277-020-03984-w. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32307566. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32307566/>

46. Ludwig H, Novis Durie S, Meckl A, Hinke A, Durie B. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. *Oncologist*. 2020 Sep;25(9):e1406-e1413. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0141. Epub 2020 May 7. PMID: 32335971; PMCID: PMC7485361. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335971/>
47. Wang S, Xu L, Feng J, Liu Y, Liu L, Wang J, Liu J, Huang X, Gao P, Lu J, Zhan S. Prevalence and Incidence of Multiple Myeloma in Urban Area in China: A National Population-Based Analysis. *Front Oncol*. 2020 Jan 24;9:1513. doi: 10.3389/fonc.2019.01513. PMID: 32039008; PMCID: PMC6993203. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32039008/>
48. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27069254. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069254/>
49. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, Trichopoulos D. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007;120 Suppl 12:40-61. doi: 10.1002/ijc.22718. PMID: 17405120. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17405120/>
50. Perrotta C, Staines A, Cocco P. Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next? *J Occup Med Toxicol*. 2008 Nov 17;3:27. doi: 10.1186/1745-6673-3-27. PMID: 19014617; PMCID: PMC2628921. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19014617/>
51. Lope V, Pérez-Gómez B, Aragonés N, López-Abente G, Gustavsson P, Plato N, Zock JP, Pollán M. Occupation, exposure to chemicals, sensitizing agents, and risk of multiple myeloma in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Nov;17(11):3123-7. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0343. PMID: 18990753. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18990753/>
52. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, Beane Freeman LE, Cerhan JR, Katzmann JA, Rajkumar SV, Alavanja MC. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood*. 2009 Jun 18;113(25):6386-91. doi: 10.1182/blood-2009-02-203471. Epub 2009 Apr 22. PMID: 19387005; PMCID: PMC2710931. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19387005/>
53. Fritschi L, Johnson KC, Kliewer EV, Fry R; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Animal-related occupations and the risk of leukemia, myeloma, and non-Hodgkin's lymphoma in Canada. *Cancer Causes Control*. 2002 Aug;13(6):563-71. doi: 10.1023/a:1016331128897. PMID: 12195646. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12195646/>
54. Vélez R, Turesson I, Landgren O, Kristinsson SY, Cuzick J. Incidence of multiple myeloma in Great Britain, Sweden, and Malmö, Sweden: the impact of differences in case ascertainment on observed incidence trends. *BMJ Open*. 2016 Jan 21;6(1):e009584. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009584. PMID: 26801465; PMCID: PMC4735168. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26801465/>

55. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW). Cancer in Australia 2017. Cancer series no. 101. Cat. No. CAN 100. 2017. Published by the Australian Institute of Health and Welfare. ISBN 978-1-76054-075-3 (PDF).
56. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):410-427. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00135-5. PMID: 33516340. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33516340/>
57. Marinac CR, Ghobrial IM, Birman BM, Soiffer J, Rebeck TR. Dissecting racial disparities in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2020 Feb 17;10(2):19. doi: 10.1038/s41408-020-0284-7. PMID: 32066732; PMCID: PMC7026439. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32066732/>
58. Landgren O, Weiss BM. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia*. 2009 Oct;23(10):1691-7. doi: 10.1038/leu.2009.134. Epub 2009 Jul 9. PMID: 19587704. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19587704/>
59. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, McGlynn KA, Landgren O. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010 Dec 16;116(25):5501-6. doi: 10.1182/blood-2010-07-298760. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20823456; PMCID: PMC3031400. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20823456/>
60. Baker A, Braggio E, Jacobus S, Jung S, Larson D, Therneau T, Dispenzieri A, Van Wier SA, Ahmann G, Levy J, Perkins L, Kim S, Henderson K, Vesole D, Rajkumar SV, Jelinek DF, Carpten J, Fonseca R. Uncovering the biology of multiple myeloma among African Americans: a comprehensive genomics approach. *Blood*. 2013 Apr 18;121(16):3147-52. doi: 10.1182/blood-2012-07-443606. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23422747; PMCID: PMC3630830. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23422747/>
61. Samy EF, Ross J, Bolton E, Morris EJ, Oliver SE. Variation in incidence and survival by ethnicity for patients with myeloma in England (2002-2008). *Leuk Lymphoma*. 2015;56(9):2660-7. doi: 10.3109/10428194.2014.1003060. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25651425. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25651425/>
62. Bora K. Distribution of multiple myeloma in India: Heterogeneity in incidence across age, sex and geography. *Cancer Epidemiol*. 2019 Apr;59:215-220. doi: 10.1016/j.canep.2019.02.010. Epub 2019 Mar 2. PMID: 30831554. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30831554/>
63. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version) [Internet]. IARC Scien. Vol. XI, International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC Scientific Publication N°. 166. ISBN-13 (PDF): 978-92-832-2218-7.
64. Ferlay J, Colombet 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 Apr 15;144(8):1941-1953. doi: 10.1002/ijc.31937. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30350310. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350310/>

65. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25220842. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25220842/>
66. 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 Jul;19(7):799-825. doi: 10.1007/s12094-016-1607-9. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28093701. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28093701/>
67. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, Dimitrova N, Jakab Z, Kaatsch P, Lacour B, Mallone S, Marcos-Gragera R, Minicozzi P, Sánchez-Pérez MJ, Sant M, Santaquilani M, Stiller C, Tavilla A, Trama A, Visser O, Peris-Bonet R; EUROCORE Working Group. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCORE-5--a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):35-47. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70548-5. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24314616. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24314616/>
68. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E, Terpos E, Nahi H, Goldschmidt H, Hillengass J, Leleu X, Beksac M, Alsina M, Oriol A, Cavo M, Ocio EM, Mateos MV, O'Donnell EK, Vij R, Lokhorst HM, van de Donk NWCJ, Min C, Mark T, Turesson I, Hansson M, Ludwig H, Jagannath S, Delforge M, Kyriakou C, Hari P, Mellqvist U, Usmani SZ, Dytfeld D, Badros AZ, Moreau P, Kim K, Otero PR, Lee JH, Shustik C, Waller D, Chng WJ, Ozaki S, Lee JJ, de la Rubia J, Eom HS, Rosinol L, Lahuerta JJ, Sureda A, Kim JS, Durie BGM. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*. 2017 Nov;31(11):2443-2448. doi: 10.1038/leu.2017.138. Epub 2017 May 12. PMID: 28620163. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28620163/>
69. Tacchetti P, Dozza L, Di Raimondo F, Crippa C, Zamagni E, Bringhen S, et al. Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Versus Thalidomide-Dexamethasone before and after Double Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Analysis of Phase 3 Gimema-MMY-3006 Study and Prognostic Score for Survival Outcomes. *Blood*. Volume 132, Supplement 1, 29 November 2018, Page 125. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497119361749#!>
70. Rosinol Dachs L, Oriol A, Teruel AI, López de la Guía A, Blanchard MJ, Jarque I, et al. VTD (Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone) As Pretransplant Induction Therapy for Multiple Myeloma: Definitive Results of a Randomized Phase 3 Pethema/GEM Study *Blood* Volume 132, Supplement 1, 29 November 2018, Page 126. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497119361750#!>
71. Chan HSH, Milne RJ. Impact of age, sex, ethnicity, socio-economic deprivation and novel pharmaceuticals on the overall survival of patients with multiple myeloma in New Zealand. *Br J Haematol*. 2020 Mar;188(5):692-700. doi: 10.1111/bjh.16238. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31584720. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31584720/>

72. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R; EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):23-34. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24314615. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24314615/>
73. Akizuki K, Matsuoka H, Toyama T, Kamiunten A, Sekine M, Shide K, Kameda T, Kawano N, Maeda K, Takeuchi M, Kawano H, Sato S, Ishizaki J, Tahira Y, Shimoda H, Hidaka T, Yamashita K, Kubuki Y, Shimoda K. Real-World Data on Clinical Features, Outcomes, and Prognostic Factors in Multiple Myeloma from Miyazaki Prefecture, Japan. *J Clin Med*. 2020 Dec 30;10(1):105. doi: 10.3390/jcm10010105. PMID: 33396800; PMCID: PMC7795356. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33396800/>
74. REDECAN. Supervivencia de cáncer en España, 2002-2013 [Internet]. 2020. Disponible en: https://redecn.org/redecn.org/es/Informe_Supervivencia_REDECAN_2020.pdf
75. Gruen RL, Pitt V, Green S, Parkhill A, Campbell D, Jolley D. The effect of provider case volume on cancer mortality: systematic review and meta-analysis. *CA Cancer J Clin*. 2009 May-Jun;59(3):192-211. doi: 10.3322/caac.20018. PMID: 19414631. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19414631/>
76. 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 Jul;91(7):700-4. doi: 10.1002/ajh.24389. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27074204. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27074204/>
77. Lindqvist EK, Landgren O, Lund SH, Turesson I, Hultcrantz M, Goldin L, Björkholm M, Kristinsson SY. History of autoimmune disease is associated with impaired survival in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Ann Hematol*. 2017 Feb;96(2):261-269. doi: 10.1007/s00277-016-2859-8. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27807648; PMCID: PMC5226986. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27807648/>
78. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan;70(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21590. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31912902. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912902/>
79. Usui Y, Ito H, Koyanagi Y, Shibata A, Matsuda T, Katanoda K, Maeda Y, Matsuo K. Changing trend in mortality rate of multiple myeloma after introduction of novel agents: A population-based study. *Int J Cancer*. 2020 Dec 1;147(11):3102-3109. doi: 10.1002/ijc.33135. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32506433. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32506433/>
80. Costa LJ, Gonsalves WI, Kumar SK. Early mortality in multiple myeloma. *Leukemia*. 2015 Jul;29(7):1616-8. doi: 10.1038/leu.2015.33. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25673239. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25673239/>

81. Kumar V, Ailawadhi M, Dutta N, Abdulazeez M, Aggarwal CS, Quintero G, Baksh M, Roy V, Sher T, Alegria V, Paulus A, Chanan-Khan A, Ailawadhi S. Trends in Early Mortality From Multiple Myeloma: A Population-Based Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021 May;21(5):e449-e455. doi: 10.1016/j.clml.2020.12.023. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33485835. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33485835/>
82. Zhong H, Xie X, Xu G. Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma with Renal Failure: Friend or Foe? *Stem Cells Int.* 2019 Oct 29;2019:9401717. doi: 10.1155/2019/9401717. PMID: 31781250; PMCID: PMC6875020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31781250/>
83. Conté L G, Figueroa M G, Lois V V, Cabrera C ME, León R A, García L H, Rojas R H. Mieloma múltiple en Chile: Características clínicas y sobrevida. *Rev Med Chil.* 2007 Sep;135(9):1111-7. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872007000900003. Epub 2007 Nov 15. PMID: 18064364. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18064364/>
84. Gonsalves WI, Godby K, Kumar SK, Costa LJ. Limiting early mortality: Do's and don'ts in the management of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2016 Jan;91(1):101-8. doi: 10.1002/ajh.24129. PMID: 26214377. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26214377/>
85. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, Bolejack V, Moore DF Sr, Whittenberger BF, Abidi MH, Durie BG, Barlogie B. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood.* 2010 Dec 23;116(26):5838-41. doi: 10.1182/blood-2010-08-303487. Epub 2010 Sep 27. PMID: 20876454; PMCID: PMC3031379. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20876454/>
86. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008 Aug 28;359(9):906-17. doi: 10.1056/NEJMoa0801479. PMID: 18753647. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18753647/>
87. Maynadié M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Visser O, Allemani C, Tereanu C, Capocaccia R, Giacomin A, Lutz JM, Martos C, Sankila R, Johannesen TB, Simonetti A, Sant M; HAEMACARE Working Group. Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: a HAEMACARE study. *Haematologica.* 2013 Feb;98(2):230-8. doi: 10.3324/haematol.2012.064014. Epub 2012 Sep 14. PMID: 22983589; PMCID: PMC3561430. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22983589/>
88. Waterhouse D, Carman WJ, Schottenfeld D, Gridley G, McLean S. Cancer incidence in the rural community of Tecumseh, Michigan: a pattern of increased lymphopietic neoplasms. *Cancer.* 1996 Feb 15;77(4):763-70. doi: 10.1002/cncr.1996.2820770402. PMID: 8616770. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8616770/>
89. Rajabli N, Naeimi-Tabaei M, Jahangirrad A, Sedaghat SM, Semnani S, Roshandel G. Epidemiology of leukemia and multiple myeloma in Golestan, Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(4):2333-6. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.4.2333. PMID: 23725136. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23725136/>

90. 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 Feb;58:8-11. doi: 10.1016/j.canep.2018.11.001. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30423540. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423540/>
91. International Agency for Research on Cancer (IARC), International Association of Cancer Registries (IACR), World Health Organization (WHO). *Cancer Incidence in Five Continents Volume III*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 1976. ISBN: 9789283211150.
92. Visser O, Trama A, Maynadié M, Stiller C, Marcos-Gragera R, De Angelis R, Mallone S, Tereanu C, Allemani C, Ricardi U, Schouten HC; RARECARE Working Group. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer.* 2012 Nov;48(17):3257-66. doi: 10.1016/j.ejca.2012.05.024. Epub 2012 Jul 4. PMID: 22770878. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22770878/>
93. M. P. Curado, B. Edwards, H. R. Shin, H. Storm, J. Ferlay MH and PB. *Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX*. IARC Scientific Publication No. 160 [Internet]. Lyon: IAR; 2007. ISBN-13 (PDF): 978-92-832-2160-9.
94. Ravi P, Kumar SK, Cerhan JR, Maurer MJ, Dingli D, Ansell SM, Rajkumar SV. Defining cure in multiple myeloma: a comparative study of outcomes of young individuals with myeloma and curable hematologic malignancies. *Blood Cancer J.* 2018 Feb 28;8(3):26. doi: 10.1038/s41408-018-0065-8. PMID: 29531285; PMCID: PMC5849889. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29531285/>
95. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020 May;95(5):548-567. doi: 10.1002/ajh.25791. Erratum in: *Am J Hematol.* 2020 Nov;95(11):1444. PMID: 32212178. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212178/>
96. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 2020 Sep 28;10(9):94. doi: 10.1038/s41408-020-00359-2. PMID: 32989217; PMCID: PMC7523011. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32989217/>
97. Richardson PG, San Miguel JF, Moreau P, Hajek R, Dimopoulos MA, Laubach JP, Palumbo A, Luptakova K, Romanus D, Skacel T, Kumar SK, Anderson KC. Interpreting clinical trial data in multiple myeloma: translating findings to the real-world setting. *Blood Cancer J.* 2018 Nov 9;8(11):109. doi: 10.1038/s41408-018-0141-0. PMID: 30413684; PMCID: PMC6226527. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413684/>
98. Coleman MP, Forman D, Bryant H, Butler J, Rachet B, Maringe C, Nur U, Tracey E, Coory M, Hatcher J, McGahan CE, Turner D, Marrett L, Gjerstorff ML, Johannesen TB, Adolfsson J, Lambe M, Lawrence G, Meechan D, Morris EJ, Middleton R, Steward J, Richards MA; ICBP Module 1 Working Group. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet.* 2011 Jan 8;377(9760):127-38. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62231-3. Epub 2010 Dec 21. PMID: 21183212; PMCID: PMC3018568. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21183212/>

99. Luque-Fernández MÁ, Redondo-Sánchez D, Fernández P, Salamanca-Fernández E, Marcos-Gragera R, Guevara M, Carulla Aresté M, Jiménez R, Núñez O, Sabater C, López de Munain Marqués A, Chirlaque MD, Mateos A, Rodríguez-Barranco M, Espín Balbino J, Pollán M, Sánchez MJ. Protocolo del Estudio Poblacional Multinivel de las Desigualdades Socioeconómicas en la Distribución Geográfica de la Incidencia, la Mortalidad y la Supervivencia Neta del Cáncer en España: Estudio DESOCANES. *Gac Sanit.* 2021 Mar-Apr;35(2):199-203. Spanish. doi: 10.1016/j.gaceta.2020.02.015. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32674866. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32674866/>
100. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med.* 1996 Jul 11;335(2):91-7. doi: 10.1056/NEJM199607113350204. PMID: 8649495. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8649495/>
101. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, Belanger C, Brandt L, Cavo M, Facon T, Granena A, Gore M, Gratwohl A, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. European Group for Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med.* 1991 Oct 31;325(18):1267-73. doi: 10.1056/NEJM199110313251802. PMID: 1922221. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1922221/>
102. 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 Nov 22;357(21):2123-32. doi: 10.1056/NEJMoa070594. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009 Jul 30;361(5):544. PMID: 18032762. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18032762/>
103. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, Walter-Croneck A, Moreau P, Mateos MV, Magen H, Belch A, Reece D, Beksac M, Spencer A, Oakervee H, Orlowski RZ, Taniwaki M, Röhlig C, Einsele H, Wu KL, Singhal A, San-Miguel J, Matsumoto M, Katz J, Bleickardt E, Poulart V, Anderson KC, Richardson P; ELOQUENT-2 Investigators. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015 Aug 13;373(7):621-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505654. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26035255. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26035255/>
104. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schechter J, Amin H, Qin X, Deraedt W, Ahmadi T, Spencer A, Sonneveld P; CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038. PMID: 27557302. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27557302/>
105. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, Epstein J, Morgan GJ, Crowley J. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood.* 2014 Nov 13;124(20):3043-51. doi: 10.1182/blood-2014-07-552059. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25293776; PMCID: PMC4231416. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25293776/>

106. Su CT, Ye JC. Emerging therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: CAR-T and beyond. *J Hematol Oncol*. 2021 Jul 23;14(1):115. doi: 10.1186/s13045-021-01109-y. PMID: 34301270; PMCID: PMC8299593. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34301270/>
107. Rodriguez-Otero P, Paiva B, San-Miguel JF. Roadmap to cure multiple myeloma. *Cancer Treat Rev*. 2021 Nov;100:102284. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102284. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34597912. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34597912/>
108. Mohty M, Avet-Loiseau H, Harousseau JL. Requirements for operational cure in multiple myeloma. *Blood*. 2021 Oct 21;138(16):1406-1411. doi: 10.1182/blood.2021012854. PMID: 34324647. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34324647/>
109. Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, Bladé J, Miguel JS, Kyle RA, Rajkumar SV, Shimizu K, Turesson I, Westin J, Sonneveld P, Cavo M, Boccadoro M, Palumbo A, Tosi P, Harousseau JL, Attal M, Barlogie B, Stewart AK, Durie B. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 20;28(9):1599-605. doi: 10.1200/JCO.2009.25.2114. Epub 2010 Feb 22. PMID: 20177027. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20177027/>
110. Phan VH, Moore MM, McLachlan AJ, Piquette-Miller M, Xu H, Clarke SJ. Ethnic differences in drug metabolism and toxicity from chemotherapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009 Mar;5(3):243-57. doi: 10.1517/17425250902800153. PMID: 19331590. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19331590/>
111. Lu J, Lu J, Chen W, Huo Y, Huang X, Hou J; Chinese Medical Doctor Association Hematology Branch. Clinical features and treatment outcome in newly diagnosed Chinese patients with multiple myeloma: results of a multicenter analysis. *Blood Cancer J*. 2014 Aug 15;4(8):e239. doi: 10.1038/bcj.2014.55. PMID: 25127393; PMCID: PMC4219472. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25127393/>
112. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos MV, Raab MS, Schoen P, Cavo M. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol*. 2016 Oct;175(2):252-264. doi: 10.1111/bjh.14213. Epub 2016 Jul 13. PMID: 27411022; PMCID: PMC5096152. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27411022/>
113. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Teruel AI, López de la Guía A, López J, Bengoechea E, Pérez M, Martínez R, Palomera L, de Arriba F, González Y, Hernández JM, Granell M, Bello JL, Bargay J, Peñalver FJ, Martín-Mateos ML, Paiva B, Montalbán MA, Bladé J, Lahuerta JJ, San-Miguel JF. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? *Blood*. 2014 Sep 18;124(12):1887-93. doi: 10.1182/blood-2014-05-573733. PMID: 25102853. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25102853/>

114. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, Foreman K, Gupta R, Harvey J, Hosgood HD, Jakovljevic M, Khader Y, Linn S, Lad D, Mantovani L, Nong VM, Mokdad A, Naghavi M, Postma M, Roshandel G, Shackelford K, Sisay M, Nguyen CT, Tran TT, Xuan BT, Ukwaja KN, Vollset SE, Weiderpass E, Libby EN, Fitzmaurice C. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.* 2018 Sep 1;4(9):1221-1227. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128. PMID: 29800065; PMCID: PMC6143021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29800065/>
115. Blimark CH, Turesson I, Genell A, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, Forsberg K, Juliusson G, Linder O, Mellqvist UH, Nahi H, Kristinsson SY; Swedish Myeloma Registry. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica.* 2018 Mar;103(3):506-513. doi: 10.3324/haematol.2017.178103. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29217784; PMCID: PMC5830385. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217784/>
116. Langseth ØO, Myklebust TÅ, Johannesen TB, Hjertner Ø, Waage A. Incidence and survival of multiple myeloma: a population-based study of 10 524 patients diagnosed 1982-2017. *Br J Haematol.* 2020 Nov;191(3):418-425. doi: 10.1111/bjh.16674. Epub 2020 May 5. PMID: 32367512. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32367512/>
117. Latifi-Pupovci H, Selmonaj M, Ahmetaj-Shala B, Dushi M, Grajqevci V. Incidence of haematological malignancies in Kosovo-A post "uranium war" concern. *PLoS One.* 2020 May 4;15(5):e0232063. doi: 10.1371/journal.pone.0232063. PMID: 32365107; PMCID: PMC7197787. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32365107/>
118. Costa LJ, Brill IK, Omel J, Godby K, Kumar SK, Brown EE. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. *Blood Adv.* 2017 Jan 4;1(4):282-287. doi: 10.1182/bloodadvances.2016002493. PMID: 29296944; PMCID: PMC5727774. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29296944/>
119. 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 Apr;53:105-110. doi: 10.1016/j.canep.2018.01.015. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29414629. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29414629/>
120. Sneyd MJ, Cox B, Morison IM. Trends in myeloma incidence, mortality and survival in New Zealand (1985-2016). *Cancer Epidemiol.* 2019 Jun;60:55-59. doi: 10.1016/j.canep.2019.03.006. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30921701. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30921701/>
121. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Björkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol.* 2007 May 20;25(15):1993-9. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0100. Epub 2007 Apr 9. PMID: 17420512. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17420512/>

122. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, Kapoor P, Dingli D, Hayman SR, Leung N, Lust J, McCurdy A, Russell SJ, Zeldenrust SR, Kyle RA, Rajkumar SV. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014 May;28(5):1122-8. doi: 10.1038/leu.2013.313. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24157580; PMCID: PMC4000285. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24157580/>
123. Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, Larocca A, Falcone AP, Oriol A, Rossi D, Cavalli M, Wijermans P, Ria R, Offidani M, Lahuerta JJ, Liberati AM, Mina R, Callea V, Schaafsma M, Cerrato C, Marasca R, Franceschini L, Evangelista A, Teruel AI, van der Holt B, Montefusco V, Ciccone G, Boccadoro M, San Miguel J, Sonneveld P, Palumbo A. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica*. 2013 Jun;98(6):980-7. doi: 10.3324/haematol.2012.075051. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23445873; PMCID: PMC3669456. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23445873/>
124. Thomas A, Mailankody S, Korde N, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s. *Blood*. 2012 Mar 22;119(12):2731-7. doi: 10.1182/blood-2011-12-381426. Epub 2012 Feb 6. PMID: 22310913; PMCID: PMC3327452. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22310913/>
125. Mai EK, Haas EM, Lücke S, Löprrich M, Kunz C, Pritsch M, Knaup-Gregori P, Raab MS, Schlenzka J, Bertsch U, Hillengass J, Goldschmidt H. A systematic classification of death causes in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2018 Mar 8;8(3):30. doi: 10.1038/s41408-018-0068-5. PMID: 29520024; PMCID: PMC5843652. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520024/>
126. Mohty M, Cavo M, Fink L, Gonzalez-McQuire S, Leleu H, Mateos MV, Raab MS, Schoen P, Yong K. Understanding mortality in multiple myeloma: Findings of a European retrospective chart review. *Eur J Haematol*. 2019 Aug;103(2):107-115. doi: 10.1111/ejh.13264. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31112311; PMCID: PMC6851592. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112311/>
127. Liu W, Liu J, Song Y, Wang X, Zhou M, Wang L, Ma J, Zhu J; Union for China Leukemia Investigators of the Chinese Society of Clinical Oncology, Union for China Lymphoma Investigators of the Chinese Society of Clinical Oncology. Mortality of lymphoma and myeloma in China, 2004-2017: an observational study. *J Hematol Oncol*. 2019 Mar 4;12(1):22. doi: 10.1186/s13045-019-0706-9. PMID: 30832702; PMCID: PMC6399942. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30832702/>
128. Castañeda-Avila MA, Ortiz-Ortiz KJ, Torres-Cintrón CR, Birmann BM, Epstein MM. Trends in cause of death among patients with multiple myeloma in Puerto Rico and the United States SEER population, 1987-2013. *Int J Cancer*. 2020 Jan 1;146(1):35-43. doi: 10.1002/ijc.32232. Epub 2019 Mar 30. PMID: 30802944; PMCID: PMC6708774. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30802944/>

129. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, Behrens J, Smith A, Child JA, Drayson MT. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9219-26. doi: 10.1200/JCO.2005.03.2086. Epub 2005 Nov 7. PMID: 16275935. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16275935/>
130. Hsu P, Lin TW, Gau JP, Yu YB, Hsiao LT, Tzeng CH, Chen PM, Chiou TJ, Liu JH, Liu YC, Liu CJ. Risk of Early Mortality in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(50):e2305. doi: 10.1097/MD.0000000000002305. Erratum in: *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(6):e762a. Erratum in: *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb 12;95(6):e762a. PMID: 26683968; PMCID: PMC5058940. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26683968/>
131. Chen YK, Han SM, Yang Y, Lin TH, Tzeng HE, Chang KH, Hwang WL, Teng CL. Early mortality in multiple myeloma: Experiences from a single institution. *Hematology*. 2016 Aug;21(7):392-8. doi: 10.1080/10245332.2015.1101969. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26868131. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26868131/>
132. Holmström MO, Gimsing P, Abildgaard N, Andersen NF, Helleberg C, Clausen NA, Klausen TW, Frederiksen M, Kristensen DL, Larsen H, Pedersen PT, Andersen KT, Pedersen RS, Jensen BA, Gregersen H, Vangsted AJ. Causes of early death in multiple myeloma patients who are ineligible for high-dose therapy with hematopoietic stem cell support: A study based on the nationwide Danish Myeloma Database. *Am J Hematol*. 2015 Apr;90(4):E73-4. doi: 10.1002/ajh.23932. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25561348. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25561348/>
133. Terebelo HR, Shah JJ, Durie BG, Abonour R, Gasparetto C, Mehta J, et al. Early mortality (EM) for newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) in the Connect MM U.S. registry. May 2013. *Journal of Clinical Oncology* 31(15_suppl):8596-8596. DOI:10.1200/jco.2013.31.15_suppl.8596. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.8596
134. Ríos-Tamayo R, Sániz J, Puerta J, Romer A, González P, López P et al. The role of diagnostic delay in multiple myeloma: "A delay paradox". *Haematologica [Internet]*. 2015;(100(s1)):510. Disponible en: <https://haematologica.org/issue/view/284>
135. Graziani G, Herget GW, Ihorst G, Zeissig M, Chaidos A, Auner HW, Duyster J, Wäsch R, Engelhardt M. Time from first symptom onset to the final diagnosis of multiple myeloma (MM) - possible risks and future solutions: retrospective and prospective 'Deutsche Studiengruppe MM' (DSMM) and 'European Myeloma Network' (EMN) analysis. *Leuk Lymphoma*. 2020 Apr;61(4):875-886. doi: 10.1080/10428194.2019.1695051. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31779510. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31779510/>
136. Pulte D, Jansen L, Brenner H. Changes in long term survival after diagnosis with common hematologic malignancies in the early 21st century. *Blood Cancer J*. 2020 May 13;10(5):56. doi: 10.1038/s41408-020-0323-4. PMID: 32404891; PMCID: PMC7221083. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32404891/>

137. Pulte D, Jansen L, Castro FA, Brenner H. Changes in the survival of older patients with hematologic malignancies in the early 21st century. *Cancer*. 2016 Jul 1;122(13):2031-40. doi: 10.1002/cncr.30003. Epub 2016 May 10. PMID: 27163715. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27163715/>
138. Thorsteinsdottir S, Dickman PW, Landgren O, Blimark C, Hultcrantz M, Turesson I, Björkholm M, Kristinsson SY. Dramatically improved survival in multiple myeloma patients in the recent decade: results from a Swedish population-based study. *Haematologica*. 2018 Sep;103(9):e412-e415. doi: 10.3324/haematol.2017.183475. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29567776; PMCID: PMC6119139. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567776/>
139. Turesson I, Bjorkholm M, Blimark CH, Kristinsson S, Velez R, Landgren O. Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: Increased incidence, older patients, and longer survival. *Eur J Haematol*. 2018 Apr 20;10.1111/ejh.13083. doi: 10.1111/ejh.13083. Epub ahead of print. PMID: 29676004; PMCID: PMC6195866. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676004/>
140. Howell D, Smith A, Appleton S, Bagguley T, Macleod U, Cook G, Patmore R, Roman E. Multiple myeloma: routes to diagnosis, clinical characteristics and survival - findings from a UK population-based study. *Br J Haematol*. 2017 Apr;177(1):67-71. doi: 10.1111/bjh.14513. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28146275; PMCID: PMC5396308. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28146275/>
141. Hsieh RW, Go RS, Abeykoon JP, Kapoor P, Kumar SK, Gertz MA, Buadi FK, Leung N, Gonsalves WI, Kourelis TV, Warsame RM, Dispenzieri A, Lacy MQ, Kyle RA, Rajkumar SV, Paludo J. Characteristics of long-term survivors with multiple myeloma: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer*. 2019 Oct 15;125(20):3574-3581. doi: 10.1002/cncr.32357. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31251390. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31251390/>
142. Weil C, Gelerstein S, Sharman Moser S, Chodick G, Barit Ben-David N, Shalev V, Shofaniyeh I, Kamalov R, Meytes D. Real-world epidemiology, treatment patterns and survival of multiple myeloma patients in a large nationwide health plan. *Leuk Res*. 2019 Oct;85:106219. doi: 10.1016/j.leukres.2019.106219. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31473468. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31473468/>
143. Çiftçiler R, Göker H, Demiroğlu H, Aksu S, Sayınalp N, Haznedaroğlu İC, Malkan ÜY, Büyükaşık Y, Özcebe O. Evaluation of the Survival Outcomes of Multiple Myeloma Patients According to Their Plasmacytoma Presentation at Diagnosis. *Turk J Haematol*. 2020 Nov 19;37(4):256-262. doi: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0061. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31833716; PMCID: PMC7702647. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31833716/>

144. Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, Doyen C, Lucio P, Nagy Z, Pour L, Cook M, Grosicki S, Crepaldi A, Liberati AM, Campbell P, Shelekhova T, Yoon SS, Iosava G, Fujisaki T, Garg M, Krevvata M, Chen Y, Wang J, Kudva A, Ukropec J, Wroblewski S, Qi M, Kobos R, San-Miguel J. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Jan 11;395(10218):132-141. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32956-3. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31836199. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836199/>
145. Ciftçiler R, Goker H, Buyukasik Y, Sayinalp N, Haznedaroglu IC, Aksu S, Ozcebe O, Demiroglu H. Comparison of bortezomibcyclophosphamide- dexamethasone versus bortezomib-dexamethasone based regimens in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Hematol Rep*. 2020 May 6;12(1):8267. doi: 10.4081/hr.2020.8267. PMID: 32399162; PMCID: PMC7212206. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32399162/>
146. Goker H, Ciftçiler R, Demiroglu H, Turgut M, Sayinalp N, Haznedaroglu IC, Okay M, Tekin F, Buyukasik Y. Predictive factors for stem cell mobilization failure in multiple myeloma patients: A single center experience. *Transfus Apher Sci*. 2020 Feb;59(1):102595. doi: 10.1016/j.transci.2019.06.023. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31492570. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492570/>
147. Demiroğlu H, Çiftçiler R, Büyükaşık Y, Göker H. Prediction of Stem Cell Mobilization Failure in Patients with Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Turk J Haematol*. 2021 Aug 25;38(3):204-210. doi: 10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0409. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33161684; PMCID: PMC8386314. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33161684/>
148. Afshar N, English DR, Blakely T, Thursfield V, Farrugia H, Giles GG, Milne RL. Differences in cancer survival by area-level socio-economic disadvantage: A population-based study using cancer registry data. *PLoS One*. 2020 Jan 30;15(1):e0228551. doi: 10.1371/journal.pone.0228551. PMID: 31999795; PMCID: PMC6992207. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31999795/>
149. Guedea F, Hoskin P, Mazon JJ, Ventura M, Londres B, Bilbao P, López Torrecilla J. Brachytherapy in the United Kingdom and Spain: a subset analysis of a European pattern of care survey. *Clin Transl Oncol*. 2009 Aug;11(8):534-8. doi: 10.1007/s12094-009-0398-7. PMID: 19661028. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19661028/>
150. Guevara M, Rodríguez-Barranco M, Puigdemont M, Minicozzi P, Yanguas-Bayona I, Porrás-Povedano M, Rubió-Casadevall J, Sánchez Pérez MJ, Marcos-Gragera R, Ardanaz E. Disparities in the management of cutaneous malignant melanoma. A population-based high-resolution study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019 Jul;28(4):e13043. doi: 10.1111/ecc.13043. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30993764. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30993764/>

151. Salvador J, Aparicio J, Baron FJ, Garcia-Campelo R, Garcia-Carbonero R, Lianes P, Llombart A, Isla D, Piera JM, Munoz M, Puente J, Rivera F, Rodriguez CA, Virizuela JA, Martin M, Garrido P. Equity, barriers and cancer disparities: study of the Spanish Society of Medical Oncology on the access to oncologic drugs in the Spanish Regions. *Clin Transl Oncol*. 2017 Mar;19(3):341-356. doi: 10.1007/s12094-016-1535-8. Epub 2016 Aug 25. Erratum in: *Clin Transl Oncol*. 2017 Apr;19(4):525. multiple author names corrected. PMID: 27562312; PMCID: PMC5306184. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27562312/>

Anexos

Anexo 1. Distribución de casos por grupos quinquenales, provincia, período y sexo.

| PROVINCIA | PERIODO | SEXO | QUINQUENIO | CASOS | POB. REFERENCIA | Teur | Tmun | Tesp |
|-----------|-----------|-------------|------------|-------|-----------------|------|-------|-------|
| Girona | 1994-2001 | Ambos sexos | 0-4 | 0 | 210596 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 214054 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 236309 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 294618 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 331391 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 335554 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 1 | 344440 | 0,07 | 0,06 | 0,29 |
| | | | 35-39 | 1 | 338037 | 0,07 | 0,06 | 0,30 |
| | | | 40-44 | 3 | 309809 | 0,07 | 0,06 | 0,97 |
| | | | 45-49 | 13 | 279560 | 0,07 | 0,06 | 4,65 |
| | | | 50-54 | 6 | 246844 | 0,07 | 0,05 | 2,43 |
| | | | 55-59 | 17 | 206549 | 0,06 | 0,04 | 8,23 |
| | | | 60-64 | 31 | 220579 | 0,05 | 0,04 | 14,05 |
| | | | 65-69 | 37 | 227317 | 0,04 | 0,03 | 16,28 |
| | | | 70-74 | 56 | 200440 | 0,03 | 0,02 | 27,94 |
| | | | 75-79 | 47 | 148043 | 0,02 | 0,01 | 31,75 |
| | | | 80-84 | 29 | 94675 | 0,01 | 0,005 | 30,63 |
| | | | 85+ | 25 | 71929 | 0,01 | 0,005 | 34,76 |
| | | Hombres | 0-4 | 0 | 107737 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 109268 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 120271 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 149790 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 167558 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 169953 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 1 | 174902 | 0,07 | 0,06 | 0,57 |
| | | | 35-39 | 0 | 171632 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 40-44 | 1 | 158418 | 0,07 | 0,06 | 0,63 |
| | | | 45-49 | 7 | 143528 | 0,07 | 0,06 | 4,88 |
| | | | 50-54 | 4 | 126459 | 0,07 | 0,05 | 3,16 |
| | | | 55-59 | 8 | 103592 | 0,06 | 0,04 | 7,72 |
| | | | 60-64 | 19 | 107732 | 0,05 | 0,04 | 17,64 |
| | | | 65-69 | 19 | 108602 | 0,04 | 0,03 | 17,50 |
| | | | 70-74 | 29 | 92804 | 0,03 | 0,02 | 31,25 |
| | | | 75-79 | 20 | 63042 | 0,02 | 0,01 | 31,72 |
| | | | 80-84 | 15 | 36252 | 0,01 | 0,005 | 41,38 |
| | | | 85+ | 13 | 24569 | 0,01 | 0,005 | 52,91 |
| | | Mujeres | 0-4 | 0 | 102859 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 104786 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 116038 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 144828 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 163833 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 165601 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 0 | 169538 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 35-39 | 1 | 166405 | 0,07 | 0,06 | 0,60 |

Anexo 1 continuación...

| PROVINCIA | PERIODO | SEXO | QUINQUENIO | CASOS | POB. REFERENCIA | Teur | Tmun | Tesp | |
|-----------|-----------|-------------|------------|--------|-----------------|--------|-------|-------|------|
| Girona | 1994-2001 | Mujeres | 40-44 | 2 | 151391 | 0,07 | 0,06 | 1,32 | |
| | | | 45-49 | 6 | 136032 | 0,07 | 0,06 | 4,41 | |
| | | | 50-54 | 2 | 120385 | 0,07 | 0,05 | 1,66 | |
| | | | 55-59 | 9 | 102957 | 0,06 | 0,04 | 8,74 | |
| | | | 60-64 | 12 | 112847 | 0,05 | 0,04 | 10,63 | |
| | | | 65-69 | 18 | 118715 | 0,04 | 0,03 | 15,16 | |
| | | | 70-74 | 27 | 107636 | 0,03 | 0,02 | 25,08 | |
| | | | 75-79 | 27 | 85001 | 0,02 | 0,01 | 31,76 | |
| | | | 80-84 | 14 | 58423 | 0,01 | 0,005 | 23,96 | |
| | | | 85+ | 12 | 47360 | 0,01 | 0,005 | 25,34 | |
| | 2002-2009 | Ambos sexos | 0-4 | 0 | 296550 | 0,08 | 0,12 | 0,00 | |
| | | | 5-9 | 0 | 263363 | 0,07 | 0,1 | 0,00 | |
| | | | 10-14 | 0 | 254088 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | |
| | | | 15-19 | 0 | 265538 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | |
| | | | 20-24 | 0 | 338372 | 0,07 | 0,08 | 0,00 | |
| | | | 25-29 | 0 | 447723 | 0,07 | 0,08 | 0,00 | |
| | | | 30-34 | 1 | 472433 | 0,07 | 0,06 | 0,21 | |
| | | | 35-39 | 2 | 449262 | 0,07 | 0,06 | 0,45 | |
| | | | 40-44 | 4 | 422897 | 0,07 | 0,06 | 0,95 | |
| | | | 45-49 | 9 | 380927 | 0,07 | 0,06 | 2,36 | |
| | | | 50-54 | 12 | 331952 | 0,07 | 0,05 | 3,61 | |
| | | | 55-59 | 26 | 295353 | 0,06 | 0,04 | 8,80 | |
| | | | 60-64 | 39 | 246362 | 0,05 | 0,04 | 15,83 | |
| | | | 65-69 | 46 | 216867 | 0,04 | 0,03 | 21,21 | |
| | | | 70-74 | 65 | 220406 | 0,03 | 0,02 | 29,49 | |
| | | | 75-79 | 58 | 190465 | 0,02 | 0,01 | 30,45 | |
| | | | 80-84 | 54 | 135938 | 0,01 | 0,005 | 39,72 | |
| | | | 85+ | 32 | 104832 | 0,01 | 0,005 | 30,53 | |
| | | | Hombres | 0-4 | 0 | 152414 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | | 5-9 | 0 | 135604 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | 10-14 | | 0 | 130874 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | |
| | | 15-19 | | 0 | 136377 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | |
| | | 20-24 | | 0 | 173416 | 0,07 | 0,08 | 0,00 | |
| | | 25-29 | | 0 | 233759 | 0,07 | 0,08 | 0,00 | |
| | | 30-34 | | 0 | 249779 | 0,07 | 0,06 | 0,00 | |
| | | 35-39 | | 0 | 237414 | 0,07 | 0,06 | 0,00 | |
| | | 40-44 | | 3 | 220638 | 0,07 | 0,06 | 1,36 | |
| | | 45-49 | | 5 | 196181 | 0,07 | 0,06 | 2,55 | |
| | | 50-54 | 4 | 169633 | 0,07 | 0,05 | 2,36 | | |
| | | 55-59 | 20 | 149760 | 0,06 | 0,04 | 13,35 | | |
| 60-64 | 22 | 123048 | 0,05 | 0,04 | 17,88 | | | | |
| 65-69 | 27 | 105499 | 0,04 | 0,03 | 25,59 | | | | |
| 70-74 | 34 | 102922 | 0,03 | 0,02 | 33,03 | | | | |
| 75-79 | 31 | 83396 | 0,02 | 0,01 | 37,17 | | | | |

Anexo 1 continuación...

| PROVINCIA | PERIODO | SEXO | QUINQUENIO | CASOS | POB. REFERENCIA | Teur | Tmun | Tesp |
|-----------|-----------|-------------|------------|--------|-----------------|-------|-------|-------|
| Girona | 2002-2009 | Hombres | 80-84 | 30 | 53932 | 0,01 | 0,005 | 55,63 |
| | | | 85+ | 11 | 34008 | 0,01 | 0,005 | 32,35 |
| | | Mujeres | 0-4 | 0 | 144136 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 127759 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 123214 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 129161 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 164956 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 213964 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 1 | 222654 | 0,07 | 0,06 | 0,45 |
| | | | 35-39 | 2 | 211848 | 0,07 | 0,06 | 0,94 |
| | | | 40-44 | 1 | 202259 | 0,07 | 0,06 | 0,49 |
| | | | 45-49 | 4 | 184746 | 0,07 | 0,06 | 2,17 |
| | | | 50-54 | 8 | 162319 | 0,07 | 0,05 | 4,93 |
| | | | 55-59 | 6 | 145593 | 0,06 | 0,04 | 4,12 |
| | | | 60-64 | 17 | 123314 | 0,05 | 0,04 | 13,79 |
| | | | 65-69 | 19 | 111368 | 0,04 | 0,03 | 17,06 |
| | | | 70-74 | 31 | 117484 | 0,03 | 0,02 | 26,39 |
| | | | 75-79 | 27 | 107069 | 0,02 | 0,01 | 25,22 |
| | 80-84 | 24 | 82006 | 0,01 | 0,005 | 29,27 | | |
| | 85+ | 21 | 70824 | 0,01 | 0,005 | 29,65 | | |
| | 2010-2016 | Ambos sexos | 0-4 | 0 | 295922 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 296617 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 265974 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 253471 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 270991 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 319579 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 1 | 406352 | 0,07 | 0,06 | 0,25 |
| | | | 35-39 | 1 | 454582 | 0,07 | 0,06 | 0,22 |
| | | | 40-44 | 6 | 431234 | 0,07 | 0,06 | 1,39 |
| | | | 45-49 | 13 | 400005 | 0,07 | 0,06 | 3,25 |
| | | | 50-54 | 21 | 363135 | 0,07 | 0,05 | 5,78 |
| | | | 55-59 | 23 | 316293 | 0,06 | 0,04 | 7,27 |
| | | | 60-64 | 38 | 275269 | 0,05 | 0,04 | 13,80 |
| 65-69 | | | 32 | 236664 | 0,04 | 0,03 | 13,52 | |
| 70-74 | | | 46 | 184502 | 0,03 | 0,02 | 24,93 | |
| 75-79 | | | 54 | 168777 | 0,02 | 0,01 | 31,99 | |
| 80-84 | | | 47 | 143469 | 0,01 | 0,005 | 32,76 | |
| 85+ | | | 42 | 133888 | 0,01 | 0,005 | 31,37 | |
| Hombres | | 0-4 | 0 | 152977 | 0,08 | 0,12 | 0,00 | |
| | | 5-9 | 0 | 153351 | 0,07 | 0,1 | 0,00 | |
| | | 10-14 | 0 | 137618 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | |
| | 15-19 | 0 | 132736 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | | |
| | 20-24 | 0 | 138765 | 0,07 | 0,08 | 0,00 | | |
| | 25-29 | 0 | 159986 | 0,07 | 0,08 | 0,00 | | |
| | 30-34 | 1 | 207515 | 0,07 | 0,06 | 0,48 | | |

Anexo 1 continuación...

| PROVINCIA | PERIODO | SEXO | QUINQUENIO | CASOS | POB. REFERENCIA | Teur | Tmun | Tesp |
|-----------|-----------|-------------|------------|-------|-----------------|------|-------|-------|
| Girona | 2010-2016 | Hombres | 35-39 | 0 | 237430 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 40-44 | 6 | 226107 | 0,07 | 0,06 | 2,65 |
| | | | 45-49 | 9 | 207588 | 0,07 | 0,06 | 4,34 |
| | | | 50-54 | 14 | 185605 | 0,07 | 0,05 | 7,54 |
| | | | 55-59 | 11 | 159871 | 0,06 | 0,04 | 6,88 |
| | | | 60-64 | 24 | 137833 | 0,05 | 0,04 | 17,41 |
| | | | 65-69 | 19 | 116382 | 0,04 | 0,03 | 16,33 |
| | | | 70-74 | 29 | 88143 | 0,03 | 0,02 | 32,90 |
| | | | 75-79 | 28 | 75666 | 0,02 | 0,01 | 37,00 |
| | | | 80-84 | 24 | 58651 | 0,01 | 0,005 | 40,92 |
| | | | 85+ | 18 | 45020 | 0,01 | 0,005 | 39,98 |
| | | Mujeres | 0-4 | 0 | 142945 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 143266 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 128356 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 120735 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 132226 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 159593 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 0 | 198837 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 35-39 | 1 | 217152 | 0,07 | 0,06 | 0,46 |
| | | | 40-44 | 0 | 205127 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 45-49 | 4 | 192417 | 0,07 | 0,06 | 2,08 |
| | | | 50-54 | 7 | 177530 | 0,07 | 0,05 | 3,94 |
| | | | 55-59 | 12 | 156422 | 0,06 | 0,04 | 7,67 |
| | | | 60-64 | 14 | 137436 | 0,05 | 0,04 | 10,19 |
| | | | 65-69 | 13 | 120282 | 0,04 | 0,03 | 10,81 |
| | | | 70-74 | 17 | 96359 | 0,03 | 0,02 | 17,64 |
| | | | 75-79 | 26 | 93111 | 0,02 | 0,01 | 27,92 |
| | | | 80-84 | 23 | 84818 | 0,01 | 0,005 | 27,12 |
| | | | 85+ | 24 | 88868 | 0,01 | 0,005 | 27,01 |
| Granada | 1994-2001 | Ambos sexos | 0-4 | 0 | 364358,5 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 396429,5 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 438545 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 510652 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 550445 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 542221 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 1 | 529563,5 | 0,07 | 0,06 | 0,19 |
| | | | 35-39 | 1 | 479080 | 0,07 | 0,06 | 0,21 |
| | | | 40-44 | 2 | 402727,5 | 0,07 | 0,06 | 0,50 |
| | | | 45-49 | 6 | 348521,5 | 0,07 | 0,06 | 1,72 |
| | | | 50-54 | 9 | 326109,5 | 0,07 | 0,05 | 2,76 |
| | | | 55-59 | 21 | 303993,5 | 0,06 | 0,04 | 6,91 |
| | | | 60-64 | 48 | 332117,5 | 0,05 | 0,04 | 14,45 |
| | | | 65-69 | 62 | 329957,5 | 0,04 | 0,03 | 18,79 |
| | | | 70-74 | 77 | 268727 | 0,03 | 0,02 | 28,65 |
| 75-79 | 54 | 185339 | 0,02 | 0,01 | 29,14 | | | |

Anexo 1 continuación...

| PROVINCIA | PERIODO | SEXO | QUINQUENIO | CASOS | POB. REFERENCIA | Teur | Tmun | Tesp | |
|-----------|-----------|-------------|------------|----------|-----------------|----------|-------|-------|------|
| Granada | 1994-2001 | Ambos sexos | 80-84 | 21 | 112774 | 0,01 | 0,005 | 18,62 | |
| | | | 85+ | 24 | 78209,5 | 0,01 | 0,005 | 30,69 | |
| | | Hombres | 0-4 | 0 | 186901 | 0,08 | 0,12 | 0,00 | |
| | | | 5-9 | 0 | 203535 | 0,07 | 0,1 | 0,00 | |
| | | | 10-14 | 0 | 224476 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | |
| | | | 15-19 | 0 | 259907 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | |
| | | | 20-24 | 0 | 279013 | 0,07 | 0,08 | 0,00 | |
| | | | 25-29 | 0 | 273470,5 | 0,07 | 0,08 | 0,00 | |
| | | | 30-34 | 1 | 265049 | 0,07 | 0,06 | 0,38 | |
| | | | 35-39 | 0 | 238851,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 | |
| | | | 40-44 | 2 | 200608,5 | 0,07 | 0,06 | 1,00 | |
| | | | 45-49 | 5 | 171140,5 | 0,07 | 0,06 | 2,92 | |
| | | | 50-54 | 2 | 158151 | 0,07 | 0,05 | 1,26 | |
| | | | 55-59 | 9 | 145371,5 | 0,06 | 0,04 | 6,19 | |
| | | | 60-64 | 28 | 157663,5 | 0,05 | 0,04 | 17,76 | |
| | | | 65-69 | 28 | 154585 | 0,04 | 0,03 | 18,11 | |
| | | | 70-74 | 32 | 119949,5 | 0,03 | 0,02 | 26,68 | |
| | | | 75-79 | 27 | 76150 | 0,02 | 0,01 | 35,46 | |
| | | | 80-84 | 8 | 41585 | 0,01 | 0,005 | 19,24 | |
| | | | 85+ | 8 | 25041 | 0,01 | 0,005 | 31,95 | |
| | | | Mujeres | 0-4 | 0 | 177457,5 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | | 5-9 | 0 | 192894,5 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | 10-14 | | 0 | 214069 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | |
| | | 15-19 | | 0 | 250745 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | |
| | | 20-24 | | 0 | 271432 | 0,07 | 0,08 | 0,00 | |
| | | 25-29 | | 0 | 268750,5 | 0,07 | 0,08 | 0,00 | |
| | | 30-34 | | 0 | 264514,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 | |
| | | 35-39 | | 1 | 240228,5 | 0,07 | 0,06 | 0,42 | |
| | | 40-44 | | 0 | 202119 | 0,07 | 0,06 | 0,00 | |
| | | 45-49 | | 1 | 177381 | 0,07 | 0,06 | 0,56 | |
| | | 50-54 | | 7 | 167958,5 | 0,07 | 0,05 | 4,17 | |
| | | 55-59 | | 12 | 158622 | 0,06 | 0,04 | 7,57 | |
| | | 60-64 | | 20 | 174454 | 0,05 | 0,04 | 11,46 | |
| | 65-69 | 34 | | 175372,5 | 0,04 | 0,03 | 19,39 | | |
| | 70-74 | 45 | | 148777,5 | 0,03 | 0,02 | 30,25 | | |
| | 75-79 | 27 | | 109189 | 0,02 | 0,01 | 24,73 | | |
| | 80-84 | 13 | | 71189 | 0,01 | 0,005 | 18,26 | | |
| | 85+ | 16 | 53168,5 | 0,01 | 0,005 | 30,09 | | | |
| | 2002-2009 | Ambos sexos | 0-4 | 0 | 383161 | 0,08 | 0,12 | 0,00 | |
| | | | 5-9 | 0 | 373340 | 0,07 | 0,1 | 0,00 | |
| | | | 10-14 | 0 | 396841 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | |
| | | | 15-19 | 0 | 436686 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | |
| 20-24 | | | 1 | 500738,5 | 0,07 | 0,08 | 0,20 | | |
| 25-29 | | | 0 | 565672 | 0,07 | 0,08 | 0,00 | | |
| 30-34 | | | 0 | 562427,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 | | |

Anexo 1 continuación...

| PROVINCIA | PERIODO | SEXO | QUINQUENIO | CASOS | POB. REFERENCIA | Teur | Tmun | Tesp |
|-----------|-----------|-------------|------------|-------|-----------------|------|-------|-------|
| Granada | 2002-2009 | Ambos sexos | 35-39 | 3 | 559162,5 | 0,07 | 0,06 | 0,54 |
| | | | 40-44 | 3 | 541778,5 | 0,07 | 0,06 | 0,55 |
| | | | 45-49 | 5 | 474236,5 | 0,07 | 0,06 | 1,05 |
| | | | 50-54 | 22 | 391128 | 0,07 | 0,05 | 5,62 |
| | | | 55-59 | 26 | 348683,5 | 0,06 | 0,04 | 7,46 |
| | | | 60-64 | 37 | 316027,5 | 0,05 | 0,04 | 11,71 |
| | | | 65-69 | 49 | 299933,5 | 0,04 | 0,03 | 16,34 |
| | | | 70-74 | 68 | 307112,5 | 0,03 | 0,02 | 22,14 |
| | | | 75-79 | 74 | 249608,5 | 0,02 | 0,01 | 29,65 |
| | | | 80-84 | 43 | 156754 | 0,01 | 0,005 | 27,43 |
| | | | 85+ | 32 | 101866 | 0,01 | 0,005 | 31,41 |
| | | Hombres | 0-4 | 0 | 197154 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 192082,5 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 203759 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 224236 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 1 | 254516,5 | 0,07 | 0,08 | 0,39 |
| | | | 25-29 | 0 | 288905,5 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 0 | 286998 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 35-39 | 3 | 282153 | 0,07 | 0,06 | 1,06 |
| | | | 40-44 | 3 | 271338,5 | 0,07 | 0,06 | 1,11 |
| | | | 45-49 | 3 | 237016 | 0,07 | 0,06 | 1,27 |
| | | | 50-54 | 10 | 193352 | 0,07 | 0,05 | 5,17 |
| | | | 55-59 | 8 | 169064,5 | 0,06 | 0,04 | 4,73 |
| | | | 60-64 | 17 | 151092 | 0,05 | 0,04 | 11,25 |
| | | | 65-69 | 22 | 139828,5 | 0,04 | 0,03 | 15,73 |
| | | | 70-74 | 33 | 139374 | 0,03 | 0,02 | 23,68 |
| | | | 75-79 | 34 | 106598,5 | 0,02 | 0,01 | 31,90 |
| | | | 80-84 | 18 | 60600 | 0,01 | 0,005 | 29,70 |
| | | | 85+ | 14 | 32798 | 0,01 | 0,005 | 42,69 |
| | | Mujeres | 0-4 | 0 | 186007 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 181257,5 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 193082 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 212450 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 246222 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 276766,5 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 0 | 275429,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 35-39 | 0 | 277009,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 40-44 | 0 | 270440 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 45-49 | 2 | 237220,5 | 0,07 | 0,06 | 0,84 |
| | | | 50-54 | 12 | 197776 | 0,07 | 0,05 | 6,07 |
| | | | 55-59 | 18 | 179619 | 0,06 | 0,04 | 10,02 |
| | | | 60-64 | 20 | 164935,5 | 0,05 | 0,04 | 12,13 |
| 65-69 | 27 | 160105 | 0,04 | 0,03 | 16,86 | | | |
| 70-74 | 35 | 167738,5 | 0,03 | 0,02 | 20,87 | | | |
| 75-79 | 40 | 143010 | 0,02 | 0,01 | 27,97 | | | |

Anexo 1 continuación...

| PROVINCIA | PERIODO | SEXO | QUINQUENIO | CASOS | POB. REFERENCIA | Teur | Tmun | Tesp | |
|-----------|-----------|-------------|------------|----------|-----------------|----------|-------|-------|------|
| Granada | 2002-2009 | Mujeres | 80-84 | 25 | 96154 | 0,01 | 0,005 | 26,00 | |
| | | | 85+ | 18 | 69068 | 0,01 | 0,005 | 26,06 | |
| | | Ambos sexos | 0-4 | 0 | 332440,5 | 0,08 | 0,12 | 0,00 | |
| | 5-9 | | 0 | 359437 | 0,07 | 0,1 | 0,00 | | |
| | 10-14 | | 1 | 345745 | 0,07 | 0,09 | 0,29 | | |
| | 15-19 | | 0 | 348525 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | | |
| | 20-24 | | 1 | 383620,5 | 0,07 | 0,08 | 0,26 | | |
| | 25-29 | | 1 | 424102 | 0,07 | 0,08 | 0,24 | | |
| | 30-34 | | 0 | 486417,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 | | |
| | 35-39 | | 1 | 516197,5 | 0,07 | 0,06 | 0,19 | | |
| | 40-44 | | 6 | 506189,5 | 0,07 | 0,06 | 1,19 | | |
| | 45-49 | | 15 | 503660,5 | 0,07 | 0,06 | 2,98 | | |
| | 50-54 | | 22 | 458877,5 | 0,07 | 0,05 | 4,79 | | |
| | 55-59 | | 30 | 380757 | 0,06 | 0,04 | 7,88 | | |
| | 60-64 | | 27 | 317616,5 | 0,05 | 0,04 | 8,50 | | |
| | 65-69 | | 41 | 287082 | 0,04 | 0,03 | 14,28 | | |
| | 70-74 | | 48 | 240807 | 0,03 | 0,02 | 19,93 | | |
| | 75-79 | | 63 | 226412,5 | 0,02 | 0,01 | 27,83 | | |
| | 80-84 | | 48 | 181160 | 0,01 | 0,005 | 26,50 | | |
| | 85+ | | 26 | 138951,5 | 0,01 | 0,005 | 18,71 | | |
| | 2010-2016 | | Hombres | 0-4 | 0 | 172998,5 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | | 5-9 | 0 | 186163,5 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | | 10-14 | 1 | 179679,5 | 0,07 | 0,09 | 0,56 |
| | | | | 15-19 | 0 | 180022 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | | 20-24 | 0 | 196969,5 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | | 25-29 | 1 | 215566 | 0,07 | 0,08 | 0,46 |
| | | | | 30-34 | 0 | 249156 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | | 35-39 | 1 | 265350,5 | 0,07 | 0,06 | 0,38 |
| | | | | 40-44 | 6 | 257619,5 | 0,07 | 0,06 | 2,33 |
| | | 45-49 | | 11 | 253079 | 0,07 | 0,06 | 4,35 | |
| | | 50-54 | | 15 | 228809,5 | 0,07 | 0,05 | 6,56 | |
| | | 55-59 | | 18 | 188243,5 | 0,06 | 0,04 | 9,56 | |
| | | 60-64 | | 16 | 154017,5 | 0,05 | 0,04 | 10,39 | |
| | | 65-69 | | 23 | 136340,5 | 0,04 | 0,03 | 16,87 | |
| | | 70-74 | | 17 | 110200,5 | 0,03 | 0,02 | 15,43 | |
| | | 75-79 | | 28 | 98185,5 | 0,02 | 0,01 | 28,52 | |
| | | 80-84 | | 24 | 73204,5 | 0,01 | 0,005 | 32,78 | |
| | | 85+ | | 15 | 47619,5 | 0,01 | 0,005 | 31,50 | |
| | | Mujeres | | 0-4 | 0 | 159442 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | | 5-9 | 0 | 173273,5 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | | 10-14 | 0 | 166065,5 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | 15-19 | | 0 | 168503 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | | |
| 20-24 | 1 | | 186651 | 0,07 | 0,08 | 0,54 | | | |
| 25-29 | 0 | | 208536 | 0,07 | 0,08 | 0,00 | | | |
| 30-34 | 0 | | 237261,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 | | | |

Anexo 1 continuación...

| PROVINCIA | PERIODO | SEXO | QUINQUENIO | CASOS | POB. REFERENCIA | Teur | Tmun | Tesp |
|-----------|-----------|---------|------------|-------|--------------------|------|-------|-------|
| Granada | 2010-2016 | Mujeres | 35-39 | 0 | 250847 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 40-44 | 0 | 248570 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 45-49 | 4 | 250581,5 | 0,07 | 0,06 | 1,60 |
| | | | 50-54 | 7 | 230068 | 0,07 | 0,05 | 3,04 |
| | | | 55-59 | 12 | 192513,5 | 0,06 | 0,04 | 6,23 |
| | | | 60-64 | 11 | 163599 | 0,05 | 0,04 | 6,72 |
| | | | 65-69 | 18 | 150741,5 | 0,04 | 0,03 | 11,94 |
| | | | 70-74 | 31 | 130606,5 | 0,03 | 0,02 | 23,74 |
| | | | 75-79 | 35 | 128227 | 0,02 | 0,01 | 27,30 |
| | | | 80-84 | 24 | 107955,5 | 0,01 | 0,005 | 22,23 |
| | | | 85+ | 11 | 91332 | 0,01 | 0,005 | 12,04 |

Teur: Tasa europea. Tmun: Tasa mundial. Tesp: Tasa específica.

Anexo 2. Modelo de regresión loglineal (*Joinpoint regression*) para las tendencias temporales.

| PROVINCIA | SEXO | AÑO | Teur | MODEL | FLAG | Joinpoints | Final Selected Model |
|-----------|-------------|------|------|-------|------|------------|----------------------|
| Girona | Ambos sexos | 1994 | 3,71 | 4,35 | NA | 0 | 0 |
| | | 1995 | 5,33 | 4,37 | NA | 0 | 0 |
| | | 1996 | 3,59 | 4,38 | NA | 0 | 0 |
| | | 1997 | 3,48 | 4,4 | NA | 0 | 0 |
| | | 1998 | 5,05 | 4,42 | NA | 0 | 0 |
| | | 1999 | 6,08 | 4,43 | NA | 0 | 0 |
| | | 2000 | 5,01 | 4,45 | NA | 0 | 0 |
| | | 2001 | 4,15 | 4,47 | NA | 0 | 0 |
| | | 2002 | 3,79 | 4,49 | NA | 0 | 0 |
| | | 2003 | 5,23 | 4,5 | NA | 0 | 0 |
| | | 2004 | 2,72 | 4,52 | NA | 0 | 0 |
| | | 2005 | 4,2 | 4,54 | NA | 0 | 0 |
| | | 2006 | 4,75 | 4,56 | NA | 0 | 0 |
| | | 2007 | 6,16 | 4,58 | NA | 0 | 0 |
| | | 2008 | 5,55 | 4,59 | NA | 0 | 0 |
| | | 2009 | 6,49 | 4,61 | NA | 0 | 0 |
| | | 2010 | 4,48 | 4,63 | NA | 0 | 0 |
| | | 2011 | 5,27 | 4,65 | NA | 0 | 0 |
| | | 2012 | 4,29 | 4,67 | NA | 0 | 0 |
| | | 2013 | 4,67 | 4,69 | NA | 0 | 0 |
| | 2014 | 3,95 | 4,7 | NA | 0 | 0 | |
| | 2015 | 4,3 | 4,72 | NA | 0 | 0 | |
| | 2016 | 4,32 | 4,74 | NA | 0 | 0 | |
| | 1994 | 3,44 | 4,65 | NA | 0 | 0 | |
| | 1995 | 7,36 | 4,71 | NA | 0 | 0 | |
| | 1996 | 3,83 | 4,76 | NA | 0 | 0 | |
| | 1997 | 3,65 | 4,82 | NA | 0 | 0 | |
| | 1998 | 5,83 | 4,88 | NA | 0 | 0 | |
| | 1999 | 5,26 | 4,94 | NA | 0 | 0 | |
| | 2000 | 6,54 | 5 | NA | 0 | 0 | |
| | 2001 | 5,53 | 5,06 | NA | 0 | 0 | |
| | 2002 | 4,02 | 5,12 | NA | 0 | 0 | |
| | 2003 | 6,61 | 5,18 | NA | 0 | 0 | |
| | 2004 | 2,82 | 5,24 | NA | 0 | 0 | |
| | 2005 | 4,96 | 5,3 | NA | 0 | 0 | |
| 2006 | 5,74 | 5,37 | NA | 0 | 0 | | |
| 2007 | 7,07 | 5,43 | NA | 0 | 0 | | |
| 2008 | 6,73 | 5,5 | NA | 0 | 0 | | |
| 2009 | 7,66 | 5,56 | NA | 0 | 0 | | |
| 2010 | 4,76 | 5,63 | NA | 0 | 0 | | |
| 2011 | 5,89 | 5,7 | NA | 0 | 0 | | |
| 2012 | 5,95 | 5,76 | NA | 0 | 0 | | |
| 2013 | 5,18 | 5,83 | NA | 0 | 0 | | |
| 2014 | 4,57 | 5,9 | NA | 0 | 0 | | |
| 2015 | 6,47 | 5,97 | NA | 0 | 0 | | |

Anexo 2 continuación...

| PROVINCIA | SEXO | AÑO | Teur | MODEL | FLAG | Joinpoints | Final Selected Model |
|-----------|-------------|------|------|-------|-------------|------------|----------------------|
| Girona | Hombres | 2016 | 5,94 | 6,05 | NA | 0 | 0 |
| | Mujeres | 1994 | 3,78 | 4,1 | NA | 0 | 0 |
| | | 1995 | 3,59 | 4,07 | NA | 0 | 0 |
| | | 1996 | 3,5 | 4,04 | NA | 0 | 0 |
| | | 1997 | 3,38 | 4,01 | NA | 0 | 0 |
| | | 1998 | 4,29 | 3,98 | NA | 0 | 0 |
| | | 1999 | 6,96 | 3,96 | NA | 0 | 0 |
| | | 2000 | 3,67 | 3,93 | NA | 0 | 0 |
| | | 2001 | 3,3 | 3,9 | NA | 0 | 0 |
| | | 2002 | 3,67 | 3,87 | NA | 0 | 0 |
| | | 2003 | 3,96 | 3,84 | NA | 0 | 0 |
| | | 2004 | 2,54 | 3,81 | NA | 0 | 0 |
| | | 2005 | 3,49 | 3,79 | NA | 0 | 0 |
| | | 2006 | 4,13 | 3,76 | NA | 0 | 0 |
| | | 2007 | 5,38 | 3,73 | NA | 0 | 0 |
| | | 2008 | 4,27 | 3,7 | NA | 0 | 0 |
| | | 2009 | 5,57 | 3,68 | NA | 0 | 0 |
| | | 2010 | 4,29 | 3,65 | NA | 0 | 0 |
| | | 2011 | 4,81 | 3,62 | NA | 0 | 0 |
| | | 2012 | 2,54 | 3,6 | NA | 0 | 0 |
| 2013 | 4,16 | 3,57 | NA | 0 | 0 | | |
| 2014 | 3,36 | 3,54 | NA | 0 | 0 | | |
| 2015 | 2,37 | 3,52 | NA | 0 | 0 | | |
| 2016 | 2,87 | 3,49 | NA | 0 | 0 | | |
| Granada | Ambos sexos | 1994 | 3,13 | 3,26 | NA | 1 | 1 |
| | | 1995 | 3,72 | 3,49 | NA | 1 | 1 |
| | | 1996 | 3,99 | 3,74 | NA | 1 | 1 |
| | | 1997 | 3,56 | 4 | NA | 1 | 1 |
| | | 1998 | 4,2 | 4,29 | NA | 1 | 1 |
| | | 1999 | 5,41 | 4,59 | Joinpoint 1 | 1 | 1 |
| | | 2000 | 4,12 | 4,53 | NA | 1 | 1 |
| | | 2001 | 5,47 | 4,47 | NA | 1 | 1 |
| | | 2002 | 4,18 | 4,4 | NA | 1 | 1 |
| | | 2003 | 4,29 | 4,34 | NA | 1 | 1 |
| | | 2004 | 4,1 | 4,28 | NA | 1 | 1 |
| | | 2005 | 4,67 | 4,22 | NA | 1 | 1 |
| | | 2006 | 3,54 | 4,17 | NA | 1 | 1 |
| | | 2007 | 4,66 | 4,11 | NA | 1 | 1 |
| | | 2008 | 3,62 | 4,05 | NA | 1 | 1 |
| | | 2009 | 3,84 | 3,99 | NA | 1 | 1 |
| | | 2010 | 3,37 | 3,94 | NA | 1 | 1 |
| 2011 | 3,5 | 3,88 | NA | 1 | 1 | | |
| 2012 | 3,81 | 3,83 | NA | 1 | 1 | | |
| 2013 | 3,57 | 3,78 | NA | 1 | 1 | | |
| 2014 | 3,66 | 3,72 | NA | 1 | 1 | | |

Anexo 2 continuación...

| PROVINCIA | SEXO | AÑO | Teur | MODEL | FLAG | Joinpoints | Final Selected Model |
|-----------|-------------|---------|------|-------|-------------|------------|----------------------|
| Granada | Ambos sexos | 2015 | 4,28 | 3,67 | NA | 1 | 1 |
| | | 2016 | 4,23 | 3,62 | NA | 1 | 1 |
| | Hombres | 1994 | 3,96 | 4,22 | NA | 0 | 0 |
| | | 1995 | 4,26 | 4,23 | NA | 0 | 0 |
| | | 1996 | 4,59 | 4,24 | NA | 0 | 0 |
| | | 1997 | 3,5 | 4,25 | NA | 0 | 0 |
| | | 1998 | 5,02 | 4,26 | NA | 0 | 0 |
| | | 1999 | 4,92 | 4,27 | NA | 0 | 0 |
| | | 2000 | 3,49 | 4,28 | NA | 0 | 0 |
| | | 2001 | 5,61 | 4,29 | NA | 0 | 0 |
| | | 2002 | 4,17 | 4,3 | NA | 0 | 0 |
| | | 2003 | 4,52 | 4,31 | NA | 0 | 0 |
| | | 2004 | 4,27 | 4,32 | NA | 0 | 0 |
| | | 2005 | 4,83 | 4,33 | NA | 0 | 0 |
| | | 2006 | 3,86 | 4,34 | NA | 0 | 0 |
| | | 2007 | 3,97 | 4,35 | NA | 0 | 0 |
| | | 2008 | 3,84 | 4,36 | NA | 0 | 0 |
| | | 2009 | 4,36 | 4,37 | NA | 0 | 0 |
| | | 2010 | 3,51 | 4,38 | NA | 0 | 0 |
| | | 2011 | 4,33 | 4,39 | NA | 0 | 0 |
| | | 2012 | 5,22 | 4,4 | NA | 0 | 0 |
| | | 2013 | 4,42 | 4,41 | NA | 0 | 0 |
| | | 2014 | 3,68 | 4,42 | NA | 0 | 0 |
| | | 2015 | 4,6 | 4,43 | NA | 0 | 0 |
| | | 2016 | 5,56 | 4,44 | NA | 0 | 0 |
| | | Mujeres | 1994 | 2,5 | 2,61 | NA | 1 |
| | 1995 | | 3,22 | 2,97 | NA | 1 | 1 |
| | 1996 | | 3,47 | 3,37 | NA | 1 | 1 |
| | 1997 | | 3,69 | 3,82 | NA | 1 | 1 |
| | 1998 | | 3,76 | 4,33 | NA | 1 | 1 |
| | 1999 | | 5,71 | 4,92 | Joinpoint 1 | 1 | 1 |
| | 2000 | | 4,55 | 4,77 | NA | 1 | 1 |
| | 2001 | | 5,41 | 4,62 | NA | 1 | 1 |
| 2002 | 4,44 | | 4,48 | NA | 1 | 1 | |
| 2003 | 4,11 | | 4,35 | NA | 1 | 1 | |
| 2004 | 4,07 | | 4,21 | NA | 1 | 1 | |
| 2005 | 4,6 | | 4,09 | NA | 1 | 1 | |
| 2006 | 3,29 | | 3,96 | NA | 1 | 1 | |
| 2007 | 5,35 | | 3,84 | NA | 1 | 1 | |
| 2008 | 3,34 | | 3,72 | NA | 1 | 1 | |
| 2009 | 3,41 | | 3,61 | NA | 1 | 1 | |
| 2010 | 3,28 | | 3,5 | NA | 1 | 1 | |
| 2011 | 2,7 | 3,39 | NA | 1 | 1 | | |
| 2012 | 2,58 | 3,29 | NA | 1 | 1 | | |
| 2013 | 2,85 | 3,19 | NA | 1 | 1 | | |
| 2014 | 3,62 | 3,09 | NA | 1 | 1 | | |
| 2015 | 3,97 | 3 | NA | 1 | 1 | | |
| 2016 | 3,08 | 2,91 | NA | 1 | 1 | | |

Teur: Tasa europea.

Anexo 3. Distribución de la mortalidad por grupos quinquenales, provincia, período y sexo.

| PROVINCIA | PERIODO | SEXO | QUINQUENIO | CASOS | POB. REFERENCIA | Teur | Tmun | Tesp |
|-----------|-----------|----------------|------------|-------|--------------------|--------|-------|-------|
| Girona | 1994-2001 | Ambos sexos | 0-4 | 0 | 210596 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 214054 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 236309 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 294618 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 331391 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 335554 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 0 | 344440 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 35-39 | 0 | 338037 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 40-44 | 1 | 309809 | 0,07 | 0,06 | 0,32 |
| | | | 45-49 | 8 | 279560 | 0,07 | 0,06 | 2,86 |
| | | | 50-54 | 3 | 246844 | 0,07 | 0,05 | 1,22 |
| | | | 55-59 | 9 | 206549 | 0,06 | 0,04 | 4,36 |
| | | | 60-64 | 22 | 220579 | 0,05 | 0,04 | 9,97 |
| | | | 65-69 | 23 | 227317 | 0,04 | 0,03 | 10,12 |
| | | | 70-74 | 31 | 200440 | 0,03 | 0,02 | 15,47 |
| | | | 75-79 | 36 | 148043 | 0,02 | 0,01 | 24,32 |
| | | | 80-84 | 18 | 94675 | 0,01 | 0,005 | 19,01 |
| | | | 85+ | 20 | 71929 | 0,01 | 0,005 | 27,81 |
| | | | Hombres | 0-4 | 0 | 107737 | 0,08 | 0,12 |
| | | 5-9 | | 0 | 109268 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | 10-14 | | 0 | 120271 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | 15-19 | | 0 | 149790 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | 20-24 | | 0 | 167558 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | 25-29 | | 0 | 169953 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | 30-34 | | 0 | 174902 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | 35-39 | | 0 | 171632 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | 40-44 | | 0 | 158418 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | 45-49 | | 5 | 143528 | 0,07 | 0,06 | 3,48 |
| | | 50-54 | | 2 | 126459 | 0,07 | 0,05 | 1,58 |
| | | 55-59 | | 6 | 103592 | 0,06 | 0,04 | 5,79 |
| | | 60-64 | | 14 | 107732 | 0,05 | 0,04 | 13,00 |
| | | 65-69 | | 13 | 108602 | 0,04 | 0,03 | 11,97 |
| | | 70-74 | | 13 | 92804 | 0,03 | 0,02 | 14,01 |
| | | 75-79 | | 14 | 63042 | 0,02 | 0,01 | 22,21 |
| | | 80-84 | | 7 | 36252 | 0,01 | 0,005 | 19,31 |
| | | 85+ | | 12 | 24569 | 0,01 | 0,005 | 48,84 |
| | | Mujeres | | 0-4 | 0 | 102859 | 0,08 | 0,12 |
| | | | 5-9 | 0 | 104786 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 116038 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 144828 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 163833 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 165601 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 0 | 169538 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 35-39 | 0 | 166405 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 40-44 | 1 | 151391 | 0,07 | 0,06 | 0,66 |
| 45-49 | 3 | | 136032 | 0,07 | 0,06 | 2,21 | | |
| 50-54 | 1 | | 120385 | 0,07 | 0,05 | 0,83 | | |

Anexo 3 continuación...

| PROVINCIA | PERIODO | SEXO | QUINQUENIO | CASOS | POB. REFERENCIA | Teur | Tmun | Tesp |
|-----------|-----------|-------------|------------|--------|-----------------|--------|-------|-------|
| Girona | 1994-2001 | Mujeres | 55-59 | 3 | 102957 | 0,06 | 0,04 | 2,91 |
| | | | 60-64 | 8 | 112847 | 0,05 | 0,04 | 7,09 |
| | | | 65-69 | 10 | 118715 | 0,04 | 0,03 | 8,42 |
| | | | 70-74 | 18 | 107636 | 0,03 | 0,02 | 16,72 |
| | | | 75-79 | 22 | 85001 | 0,02 | 0,01 | 25,88 |
| | | | 80-84 | 11 | 58423 | 0,01 | 0,005 | 18,83 |
| | | | 85+ | 8 | 47360 | 0,01 | 0,005 | 16,89 |
| | 2002-2009 | Ambos sexos | 0-4 | 0 | 296550 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 263363 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 254088 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 265538 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 338372 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 447723 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 0 | 472433 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 35-39 | 0 | 449262 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 40-44 | 1 | 422897 | 0,07 | 0,06 | 0,24 |
| | | | 45-49 | 2 | 380927 | 0,07 | 0,06 | 0,53 |
| | | | 50-54 | 6 | 331952 | 0,07 | 0,05 | 1,81 |
| | | | 55-59 | 8 | 295353 | 0,06 | 0,04 | 2,71 |
| | | | 60-64 | 20 | 246362 | 0,05 | 0,04 | 8,12 |
| | | | 65-69 | 18 | 216867 | 0,04 | 0,03 | 8,30 |
| | | | 70-74 | 33 | 220406 | 0,03 | 0,02 | 14,97 |
| | | | 75-79 | 42 | 190465 | 0,02 | 0,01 | 22,05 |
| | | | 80-84 | 42 | 135938 | 0,01 | 0,005 | 30,90 |
| | | | 85+ | 29 | 104832 | 0,01 | 0,005 | 27,66 |
| | | | Hombres | 0-4 | 0 | 152414 | 0,08 | 0,12 |
| | | 5-9 | | 0 | 135604 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | 10-14 | | 0 | 130874 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | 15-19 | | 0 | 136377 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | 20-24 | | 0 | 173416 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | 25-29 | | 0 | 233759 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | 30-34 | | 0 | 249779 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | 35-39 | | 0 | 237414 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | 40-44 | | 1 | 220638 | 0,07 | 0,06 | 0,45 |
| | | 45-49 | | 1 | 196181 | 0,07 | 0,06 | 0,51 |
| | | 50-54 | | 1 | 169633 | 0,07 | 0,05 | 0,59 |
| | | 55-59 | | 6 | 149760 | 0,06 | 0,04 | 4,01 |
| | 60-64 | 14 | | 123048 | 0,05 | 0,04 | 11,38 | |
| | 65-69 | 12 | | 105499 | 0,04 | 0,03 | 11,37 | |
| | 70-74 | 20 | | 102922 | 0,03 | 0,02 | 19,43 | |
| | 75-79 | 22 | | 83396 | 0,02 | 0,01 | 26,38 | |
| | 80-84 | 25 | | 53932 | 0,01 | 0,005 | 46,35 | |
| | 85+ | 10 | | 34008 | 0,01 | 0,005 | 29,40 | |
| | Mujeres | 0-4 | 0 | 144136 | 0,08 | 0,12 | 0,00 | |
| | | 5-9 | 0 | 127759 | 0,07 | 0,1 | 0,00 | |
| | | 10-14 | 0 | 123214 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | |
| | | 15-19 | 0 | 129161 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | |

Anexo 3 continuación...

| PROVINCIA | PERIODO | SEXO | QUINQUENIO | CASOS | POB. REFERENCIA | Teur | Tmun | Tesp |
|-----------|-----------|-------------|------------|--------|-----------------|-------|-------|-------|
| Girona | 2002-2009 | Mujeres | 20-24 | 0 | 164956 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 213964 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 0 | 222654 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 35-39 | 0 | 211848 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 40-44 | 0 | 202259 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 45-49 | 1 | 184746 | 0,07 | 0,06 | 0,54 |
| | | | 50-54 | 5 | 162319 | 0,07 | 0,05 | 3,08 |
| | | | 55-59 | 2 | 145593 | 0,06 | 0,04 | 1,37 |
| | | | 60-64 | 6 | 123314 | 0,05 | 0,04 | 4,87 |
| | | | 65-69 | 6 | 111368 | 0,04 | 0,03 | 5,39 |
| | | | 70-74 | 13 | 117484 | 0,03 | 0,02 | 11,07 |
| | | | 75-79 | 20 | 107069 | 0,02 | 0,01 | 18,68 |
| | | | 80-84 | 17 | 82006 | 0,01 | 0,005 | 20,73 |
| | | | 85+ | 19 | 70824 | 0,01 | 0,005 | 26,83 |
| | 2010-2016 | Ambos sexos | 0-4 | 0 | 295922 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 296617 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 265974 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 253471 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 270991 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 319579 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 0 | 406352 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 35-39 | 0 | 454582 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 40-44 | 0 | 431234 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 45-49 | 1 | 400005 | 0,07 | 0,06 | 0,25 |
| | | | 50-54 | 8 | 363135 | 0,07 | 0,05 | 2,20 |
| | | | 55-59 | 6 | 316293 | 0,06 | 0,04 | 1,90 |
| | | | 60-64 | 16 | 275269 | 0,05 | 0,04 | 5,81 |
| | | | 65-69 | 16 | 236664 | 0,04 | 0,03 | 6,76 |
| | | 70-74 | 27 | 184502 | 0,03 | 0,02 | 14,63 | |
| | | 75-79 | 34 | 168777 | 0,02 | 0,01 | 20,14 | |
| | | 80-84 | 50 | 143469 | 0,01 | 0,005 | 34,85 | |
| | | 85+ | 45 | 133888 | 0,01 | 0,005 | 33,61 | |
| | | Hombres | 0-4 | 0 | 152977 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 153351 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 137618 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 132736 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 138765 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| 25-29 | 0 | | 159986 | 0,07 | 0,08 | 0,00 | | |
| 30-34 | 0 | | 207515 | 0,07 | 0,06 | 0,00 | | |
| 35-39 | 0 | | 237430 | 0,07 | 0,06 | 0,00 | | |
| 40-44 | 0 | | 226107 | 0,07 | 0,06 | 0,00 | | |
| 45-49 | 1 | | 207588 | 0,07 | 0,06 | 0,48 | | |
| 50-54 | 5 | | 185605 | 0,07 | 0,05 | 2,69 | | |
| 55-59 | 3 | | 159871 | 0,06 | 0,04 | 1,88 | | |
| 60-64 | 9 | 137833 | 0,05 | 0,04 | 6,53 | | | |
| 65-69 | 9 | 116382 | 0,04 | 0,03 | 7,73 | | | |
| 70-74 | 19 | 88143 | 0,03 | 0,02 | 21,56 | | | |

Anexo 3 continuación...

| PROVINCIA | PERIODO | SEXO | QUINQUENIO | CASOS | POB. REFERENCIA | Teur | Tmun | Tesp |
|-----------|-----------|-------------|------------|---------|-----------------|-------|-------|-------|
| Girona | 2010-2016 | Hombres | 75-79 | 16 | 75666 | 0,02 | 0,01 | 21,15 |
| | | | 80-84 | 18 | 58651 | 0,01 | 0,005 | 30,69 |
| | | | 85+ | 20 | 45020 | 0,01 | 0,005 | 44,42 |
| | | Mujeres | 0-4 | 0 | 142945 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 143266 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 128356 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 120735 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 132226 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 159593 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 0 | 198837 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 35-39 | 0 | 217152 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 40-44 | 0 | 205127 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 45-49 | 0 | 192417 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 50-54 | 3 | 177530 | 0,07 | 0,05 | 1,69 |
| | | | 55-59 | 3 | 156422 | 0,06 | 0,04 | 1,92 |
| | | | 60-64 | 7 | 137436 | 0,05 | 0,04 | 5,09 |
| | | | 65-69 | 7 | 120282 | 0,04 | 0,03 | 5,82 |
| | | | 70-74 | 8 | 96359 | 0,03 | 0,02 | 8,30 |
| | | | 75-79 | 18 | 93111 | 0,02 | 0,01 | 19,33 |
| | | | 80-84 | 32 | 84818 | 0,01 | 0,005 | 37,73 |
| 85+ | 25 | 88868 | 0,01 | 0,005 | 28,13 | | | |
| Granada | 1994-2001 | Ambos sexos | 0-4 | 0 | 364358,5 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 396429,5 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 438545 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 510652 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 550445 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 542221 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 1 | 529563,5 | 0,07 | 0,06 | 0,19 |
| | | | 35-39 | 0 | 479080 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 40-44 | 0 | 402727,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 45-49 | 1 | 348521,5 | 0,07 | 0,06 | 0,29 |
| | | | 50-54 | 7 | 326109,5 | 0,07 | 0,05 | 2,15 |
| | | | 55-59 | 8 | 303993,5 | 0,06 | 0,04 | 2,63 |
| | | | 60-64 | 32 | 332117,5 | 0,05 | 0,04 | 9,64 |
| | | | 65-69 | 47 | 329957,5 | 0,04 | 0,03 | 14,24 |
| | | | 70-74 | 48 | 268727 | 0,03 | 0,02 | 17,86 |
| | | | 75-79 | 34 | 185339 | 0,02 | 0,01 | 18,34 |
| | | | 80-84 | 23 | 112774 | 0,01 | 0,005 | 20,39 |
| | | 85+ | 21 | 78209,5 | 0,01 | 0,005 | 26,85 | |
| | | Hombres | 0-4 | 0 | 186901 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 203535 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 224476 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 259907 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 279013 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 273470,5 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 1 | 265049 | 0,07 | 0,06 | 0,38 |
| | | | 35-39 | 0 | 238851,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |

Anexo 3 continuación...

| PROVINCIA | PERIODO | SEXO | QUINQUENIO | CASOS | POB. REFERENCIA | Teur | Tmun | Tesp |
|-----------|-----------|---------|-------------|----------|-----------------|--------|-------|-------|
| Granada | 1994-2001 | Hombres | 40-44 | 0 | 200608,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 45-49 | 1 | 171140,5 | 0,07 | 0,06 | 0,58 |
| | | | 50-54 | 4 | 158151 | 0,07 | 0,05 | 2,53 |
| | | | 55-59 | 3 | 145371,5 | 0,06 | 0,04 | 2,06 |
| | | | 60-64 | 21 | 157663,5 | 0,05 | 0,04 | 13,32 |
| | | | 65-69 | 17 | 154585 | 0,04 | 0,03 | 11,00 |
| | | | 70-74 | 29 | 119949,5 | 0,03 | 0,02 | 24,18 |
| | | | 75-79 | 16 | 76150 | 0,02 | 0,01 | 21,01 |
| | | | 80-84 | 10 | 41585 | 0,01 | 0,005 | 24,05 |
| | | | 85+ | 8 | 25041 | 0,01 | 0,005 | 31,95 |
| | | Mujeres | 0-4 | 0 | 177457,5 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 192894,5 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 214069 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 250745 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 271432 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 268750,5 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 0 | 264514,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 35-39 | 0 | 240228,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 40-44 | 0 | 202119 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 45-49 | 0 | 177381 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 50-54 | 3 | 167958,5 | 0,07 | 0,05 | 1,79 |
| | 55-59 | | 5 | 158622 | 0,06 | 0,04 | 3,15 | |
| | 60-64 | | 11 | 174454 | 0,05 | 0,04 | 6,31 | |
| | 65-69 | | 30 | 175372,5 | 0,04 | 0,03 | 17,11 | |
| | 70-74 | | 19 | 148777,5 | 0,03 | 0,02 | 12,77 | |
| | 75-79 | | 18 | 109189 | 0,02 | 0,01 | 16,49 | |
| | 80-84 | | 13 | 71189 | 0,01 | 0,005 | 18,26 | |
| | 85+ | | 13 | 53168,5 | 0,01 | 0,005 | 24,45 | |
| | 2002-2009 | | Ambos sexos | 0-4 | 0 | 383161 | 0,08 | 0,12 |
| | | 5-9 | | 0 | 373340 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | 10-14 | | 0 | 396841 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | 15-19 | | 0 | 436686 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | 20-24 | | 0 | 500738,5 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | 25-29 | | 0 | 565672 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | 30-34 | | 0 | 562427,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | 35-39 | | 2 | 559162,5 | 0,07 | 0,06 | 0,36 |
| | | 40-44 | | 0 | 541778,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | 45-49 | | 1 | 474236,5 | 0,07 | 0,06 | 0,21 |
| | | 50-54 | | 14 | 391128 | 0,07 | 0,05 | 3,58 |
| | | 55-59 | | 10 | 348683,5 | 0,06 | 0,04 | 2,87 |
| | | 60-64 | | 28 | 316027,5 | 0,05 | 0,04 | 8,86 |
| | | 65-69 | | 42 | 299933,5 | 0,04 | 0,03 | 14,00 |
| 70-74 | | 41 | | 307112,5 | 0,03 | 0,02 | 13,35 | |
| 75-79 | | 60 | | 249608,5 | 0,02 | 0,01 | 24,04 | |
| 80-84 | | 39 | | 156754 | 0,01 | 0,005 | 24,88 | |
| 85+ | | 33 | | 101866 | 0,01 | 0,005 | 32,40 | |

Anexo 3 continuación...

| PROVINCIA | PERIODO | SEXO | QUINQUENIO | CASOS | POB. REFERENCIA | Teur | Tmun | Tesp |
|-----------|-------------|---------|------------|----------|-----------------|------|-------|-------|
| Granada | 2002-2009 | Hombres | 0-4 | 0 | 197154 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 192082,5 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 203759 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 224236 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 254516,5 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 288905,5 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 0 | 286998 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 35-39 | 2 | 282153 | 0,07 | 0,06 | 0,71 |
| | | | 40-44 | 0 | 271338,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 45-49 | 0 | 237016 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 50-54 | 5 | 193352 | 0,07 | 0,05 | 2,59 |
| | | | 55-59 | 7 | 169064,5 | 0,06 | 0,04 | 4,14 |
| | | | 60-64 | 12 | 151092 | 0,05 | 0,04 | 7,94 |
| | | | 65-69 | 24 | 139828,5 | 0,04 | 0,03 | 17,16 |
| | | | 70-74 | 19 | 139374 | 0,03 | 0,02 | 13,63 |
| | | | 75-79 | 24 | 106598,5 | 0,02 | 0,01 | 22,51 |
| | | | 80-84 | 16 | 60600 | 0,01 | 0,005 | 26,40 |
| | | | 85+ | 13 | 32798 | 0,01 | 0,005 | 39,64 |
| | 2010-2016 | Mujeres | 0-4 | 0 | 186007 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 181257,5 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 193082 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 212450 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 246222 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 276766,5 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 0 | 275429,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 35-39 | 0 | 277009,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 40-44 | 0 | 270440 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 45-49 | 1 | 237220,5 | 0,07 | 0,06 | 0,42 |
| | | | 50-54 | 9 | 197776 | 0,07 | 0,05 | 4,55 |
| | | | 55-59 | 3 | 179619 | 0,06 | 0,04 | 1,67 |
| | | | 60-64 | 16 | 164935,5 | 0,05 | 0,04 | 9,70 |
| | | | 65-69 | 18 | 160105 | 0,04 | 0,03 | 11,24 |
| | | | 70-74 | 22 | 167738,5 | 0,03 | 0,02 | 13,12 |
| | | | 75-79 | 36 | 143010 | 0,02 | 0,01 | 25,17 |
| | | | 80-84 | 23 | 96154 | 0,01 | 0,005 | 23,92 |
| | | | 85+ | 20 | 69068 | 0,01 | 0,005 | 28,96 |
| 2010-2016 | Ambos sexos | 0-4 | 0 | 332440,5 | 0,08 | 0,12 | 0,00 | |
| | | 5-9 | 0 | 359437 | 0,07 | 0,1 | 0,00 | |
| | | 10-14 | 0 | 345745 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | |
| | | 15-19 | 0 | 348525 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | |
| | | 20-24 | 0 | 383620,5 | 0,07 | 0,08 | 0,00 | |
| | | 25-29 | 1 | 424102 | 0,07 | 0,08 | 0,24 | |
| | | 30-34 | 0 | 486417,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 | |
| | | 35-39 | 0 | 516197,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 | |
| | | 40-44 | 0 | 506189,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 | |
| | | 45-49 | 1 | 503660,5 | 0,07 | 0,06 | 0,20 | |
| | | 50-54 | 4 | 458877,5 | 0,07 | 0,05 | 0,87 | |

Anexo 3 continuación...

| PROVINCIA | PERIODO | SEXO | QUINQUENIO | CASOS | POB. REFERENCIA | Teur | Tmun | Tesp |
|-----------|-----------|-------------|------------|---------|-----------------|-------|-------|-------|
| Granada | 2010-2016 | Ambos sexos | 55-59 | 11 | 380757 | 0,06 | 0,04 | 2,89 |
| | | | 60-64 | 20 | 317616,5 | 0,05 | 0,04 | 6,30 |
| | | | 65-69 | 19 | 287082 | 0,04 | 0,03 | 6,62 |
| | | | 70-74 | 27 | 240807 | 0,03 | 0,02 | 11,21 |
| | | | 75-79 | 40 | 226412,5 | 0,02 | 0,01 | 17,67 |
| | | | 80-84 | 48 | 181160 | 0,01 | 0,005 | 26,50 |
| | | | 85+ | 25 | 138951,5 | 0,01 | 0,005 | 17,99 |
| | | Hombres | 0-4 | 0 | 172998,5 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 186163,5 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 179679,5 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 180022 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 196969,5 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 1 | 215566 | 0,07 | 0,08 | 0,46 |
| | | | 30-34 | 0 | 249156 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 35-39 | 0 | 265350,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 40-44 | 0 | 257619,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 45-49 | 1 | 253079 | 0,07 | 0,06 | 0,40 |
| | | | 50-54 | 4 | 228809,5 | 0,07 | 0,05 | 1,75 |
| | | | 55-59 | 7 | 188243,5 | 0,06 | 0,04 | 3,72 |
| | | | 60-64 | 12 | 154017,5 | 0,05 | 0,04 | 7,79 |
| | | | 65-69 | 9 | 136340,5 | 0,04 | 0,03 | 6,60 |
| | | | 70-74 | 13 | 110200,5 | 0,03 | 0,02 | 11,80 |
| | | | 75-79 | 19 | 98185,5 | 0,02 | 0,01 | 19,35 |
| | | | 80-84 | 18 | 73204,5 | 0,01 | 0,005 | 24,59 |
| | | 85+ | 12 | 47619,5 | 0,01 | 0,005 | 25,20 | |
| | | Mujeres | 0-4 | 0 | 159442 | 0,08 | 0,12 | 0,00 |
| | | | 5-9 | 0 | 173273,5 | 0,07 | 0,1 | 0,00 |
| | | | 10-14 | 0 | 166065,5 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 15-19 | 0 | 168503 | 0,07 | 0,09 | 0,00 |
| | | | 20-24 | 0 | 186651 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 25-29 | 0 | 208536 | 0,07 | 0,08 | 0,00 |
| | | | 30-34 | 0 | 237261,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 35-39 | 0 | 250847 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 40-44 | 0 | 248570 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 45-49 | 0 | 250581,5 | 0,07 | 0,06 | 0,00 |
| | | | 50-54 | 0 | 230068 | 0,07 | 0,05 | 0,00 |
| | | | 55-59 | 4 | 192513,5 | 0,06 | 0,04 | 2,08 |
| | | | 60-64 | 8 | 163599 | 0,05 | 0,04 | 4,89 |
| | | | 65-69 | 10 | 150741,5 | 0,04 | 0,03 | 6,63 |
| | | | 70-74 | 14 | 130606,5 | 0,03 | 0,02 | 10,72 |
| | | | 75-79 | 21 | 128227 | 0,02 | 0,01 | 16,38 |
| | | | 80-84 | 30 | 107955,5 | 0,01 | 0,005 | 27,79 |
| | | 85+ | 13 | 91332 | 0,01 | 0,005 | 14,23 | |

Teur: Tasa europea. Tmun: Tasa mundial. Tesp: Tasa específica.

Anexo 4. Distribución de Superviencia Observada y Neta por provincia, período, grupo de edad y sexo a 1, 3 y 5 años

| PROVINCIA | PERÍODO | SEXO | GRUPO DE EDAD | n_risk | end | SO | SN | I95IC | S95IC |
|-----------|-----------|---------|---------------|--------|-----|-----|-----|-------|-------|
| Girona | 1994-2001 | Hombres | 15-49 | 8 | 1 | 63 | 63 | 23 | 86 |
| Girona | 1994-2001 | Hombres | 15-49 | 8 | 3 | 25 | 25 | 4 | 56 |
| Girona | 1994-2001 | Hombres | 15-49 | 8 | 5 | 25 | 25 | 4 | 56 |
| Girona | 1994-2001 | Hombres | 50-69 | 48 | 1 | 77 | 78 | 62 | 87 |
| Girona | 1994-2001 | Hombres | 50-69 | 48 | 3 | 47 | 49 | 33 | 62 |
| Girona | 1994-2001 | Hombres | 50-69 | 48 | 5 | 28 | 30 | 17 | 44 |
| Girona | 1994-2001 | Hombres | 70-99 | 65 | 1 | 69 | 73 | 59 | 83 |
| Girona | 1994-2001 | Hombres | 70-99 | 65 | 3 | 37 | 44 | 30 | 57 |
| Girona | 1994-2001 | Hombres | 70-99 | 65 | 5 | 18 | 25 | 14 | 39 |
| Girona | 1994-2001 | Mujeres | 15-49 | 9 | 1 | 89 | 89 | 43 | 98 |
| Girona | 1994-2001 | Mujeres | 15-49 | 9 | 3 | 67 | 67 | 28 | 88 |
| Girona | 1994-2001 | Mujeres | 15-49 | 9 | 5 | 33 | 34 | 8 | 62 |
| Girona | 1994-2001 | Mujeres | 50-69 | 38 | 1 | 84 | 84 | 68 | 93 |
| Girona | 1994-2001 | Mujeres | 50-69 | 38 | 3 | 54 | 55 | 37 | 69 |
| Girona | 1994-2001 | Mujeres | 50-69 | 38 | 5 | 38 | 39 | 23 | 54 |
| Girona | 1994-2001 | Mujeres | 70-99 | 72 | 1 | 57 | 59 | 46 | 70 |
| Girona | 1994-2001 | Mujeres | 70-99 | 72 | 3 | 32 | 35 | 24 | 48 |
| Girona | 1994-2001 | Mujeres | 70-99 | 72 | 5 | 21 | 25 | 14 | 37 |
| Girona | 2002-2009 | Hombres | 15-49 | 8 | 1 | 75 | 75 | 31 | 93 |
| Girona | 2002-2009 | Hombres | 15-49 | 8 | 3 | 75 | 76 | 31 | 93 |
| Girona | 2002-2009 | Hombres | 15-49 | 8 | 5 | 75 | 76 | 31 | 94 |
| Girona | 2002-2009 | Hombres | 50-69 | 73 | 1 | 81 | 82 | 70 | 89 |
| Girona | 2002-2009 | Hombres | 50-69 | 73 | 3 | 64 | 66 | 53 | 76 |
| Girona | 2002-2009 | Hombres | 50-69 | 73 | 5 | 50 | 53 | 40 | 65 |
| Girona | 2002-2009 | Hombres | 70-99 | 97 | 1 | 63 | 66 | 55 | 75 |
| Girona | 2002-2009 | Hombres | 70-99 | 97 | 3 | 34 | 39 | 28 | 50 |
| Girona | 2002-2009 | Hombres | 70-99 | 97 | 5 | 18 | 22 | 13 | 33 |
| Girona | 2002-2009 | Mujeres | 15-49 | 8 | 1 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Girona | 2002-2009 | Mujeres | 15-49 | 8 | 3 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Girona | 2002-2009 | Mujeres | 15-49 | 8 | 5 | 100 | 101 | 101 | 101 |
| Girona | 2002-2009 | Mujeres | 50-69 | 49 | 1 | 85 | 86 | 72 | 93 |
| Girona | 2002-2009 | Mujeres | 50-69 | 49 | 3 | 71 | 72 | 56 | 83 |
| Girona | 2002-2009 | Mujeres | 50-69 | 49 | 5 | 60 | 62 | 46 | 74 |
| Girona | 2002-2009 | Mujeres | 70-99 | 97 | 1 | 58 | 61 | 49 | 70 |
| Girona | 2002-2009 | Mujeres | 70-99 | 97 | 3 | 36 | 40 | 30 | 51 |
| Girona | 2002-2009 | Mujeres | 70-99 | 97 | 5 | 28 | 35 | 24 | 46 |
| Girona | 2010-2016 | Hombres | 15-49 | 16 | 1 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Girona | 2010-2016 | Hombres | 15-49 | 16 | 3 | 85 | 85 | 51 | 96 |
| Girona | 2010-2016 | Hombres | 15-49 | 16 | 5 | 85 | 86 | 50 | 97 |
| Girona | 2010-2016 | Hombres | 50-69 | 67 | 1 | 84 | 84 | 73 | 91 |
| Girona | 2010-2016 | Hombres | 50-69 | 67 | 3 | 61 | 63 | 48 | 75 |
| Girona | 2010-2016 | Hombres | 50-69 | 67 | 5 | 53 | 56 | 40 | 69 |
| Girona | 2010-2016 | Hombres | 70-99 | 93 | 1 | 62 | 66 | 54 | 75 |

Anexo 4 continuación...

| PROVINCIA | PERÍODO | SEXO | GRUPO DE EDAD | n_risk | end | SO | SN | I95IC | S95IC |
|-----------|-----------|---------|---------------|--------|-----|-----|-----|-------|-------|
| Girona | 2010-2016 | Hombres | 70-99 | 93 | 3 | 36 | 42 | 29 | 54 |
| Girona | 2010-2016 | Hombres | 70-99 | 93 | 5 | 28 | 36 | 22 | 51 |
| Girona | 2010-2016 | Mujeres | 15-49 | 5 | 1 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Girona | 2010-2016 | Mujeres | 15-49 | 5 | 3 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Girona | 2010-2016 | Mujeres | 15-49 | 5 | 5 | 100 | 101 | 101 | 101 |
| Girona | 2010-2016 | Mujeres | 50-69 | 46 | 1 | 89 | 89 | 76 | 96 |
| Girona | 2010-2016 | Mujeres | 50-69 | 46 | 3 | 79 | 80 | 63 | 89 |
| Girona | 2010-2016 | Mujeres | 50-69 | 46 | 5 | 58 | 60 | 39 | 75 |
| Girona | 2010-2016 | Mujeres | 70-99 | 88 | 1 | 64 | 66 | 54 | 75 |
| Girona | 2010-2016 | Mujeres | 70-99 | 88 | 3 | 41 | 44 | 32 | 56 |
| Girona | 2010-2016 | Mujeres | 70-99 | 88 | 5 | 26 | 30 | 18 | 43 |
| Granada | 1985-1993 | Hombres | 15-49 | 9 | 1 | 78 | 78 | 36 | 94 |
| Granada | 1985-1993 | Hombres | 15-49 | 9 | 3 | 33 | 34 | 8 | 63 |
| Granada | 1985-1993 | Hombres | 15-49 | 9 | 5 | 33 | 34 | 8 | 63 |
| Granada | 1985-1993 | Hombres | 50-69 | 52 | 1 | 71 | 72 | 58 | 83 |
| Granada | 1985-1993 | Hombres | 50-69 | 52 | 3 | 40 | 42 | 28 | 56 |
| Granada | 1985-1993 | Hombres | 50-69 | 52 | 5 | 29 | 32 | 19 | 45 |
| Granada | 1985-1993 | Hombres | 70-99 | 42 | 1 | 45 | 49 | 32 | 63 |
| Granada | 1985-1993 | Hombres | 70-99 | 42 | 3 | 29 | 37 | 21 | 54 |
| Granada | 1985-1993 | Hombres | 70-99 | 42 | 5 | 12 | 23 | 8 | 41 |
| Granada | 1985-1993 | Mujeres | 15-49 | 5 | 1 | 60 | 60 | 13 | 88 |
| Granada | 1985-1993 | Mujeres | 15-49 | 5 | 3 | 40 | 40 | 5 | 75 |
| Granada | 1985-1993 | Mujeres | 15-49 | 5 | 5 | 40 | 40 | 5 | 75 |
| Granada | 1985-1993 | Mujeres | 50-69 | 60 | 1 | 70 | 70 | 57 | 80 |
| Granada | 1985-1993 | Mujeres | 50-69 | 60 | 3 | 47 | 48 | 34 | 60 |
| Granada | 1985-1993 | Mujeres | 50-69 | 60 | 5 | 25 | 26 | 16 | 38 |
| Granada | 1985-1993 | Mujeres | 70-99 | 45 | 1 | 56 | 58 | 41 | 71 |
| Granada | 1985-1993 | Mujeres | 70-99 | 45 | 3 | 24 | 28 | 15 | 43 |
| Granada | 1985-1993 | Mujeres | 70-99 | 45 | 5 | 18 | 23 | 10 | 39 |
| Granada | 1994-2001 | Hombres | 15-49 | 6 | 1 | 83 | 84 | 27 | 98 |
| Granada | 1994-2001 | Hombres | 15-49 | 6 | 3 | 50 | 51 | 11 | 81 |
| Granada | 1994-2001 | Hombres | 15-49 | 6 | 5 | 33 | 34 | 5 | 68 |
| Granada | 1994-2001 | Hombres | 50-69 | 66 | 1 | 61 | 62 | 48 | 72 |
| Granada | 1994-2001 | Hombres | 50-69 | 66 | 3 | 33 | 35 | 23 | 47 |
| Granada | 1994-2001 | Hombres | 50-69 | 66 | 5 | 23 | 25 | 15 | 36 |
| Granada | 1994-2001 | Hombres | 70-99 | 73 | 1 | 49 | 52 | 39 | 64 |
| Granada | 1994-2001 | Hombres | 70-99 | 73 | 3 | 33 | 39 | 26 | 52 |
| Granada | 1994-2001 | Hombres | 70-99 | 73 | 5 | 12 | 17 | 7 | 29 |
| Granada | 1994-2001 | Mujeres | 15-49 | 2 | 1 | 50 | 50 | 1 | 90 |
| Granada | 1994-2001 | Mujeres | 15-49 | 2 | 3 | 50 | 50 | 1 | 90 |
| Granada | 1994-2001 | Mujeres | 15-49 | 2 | 5 | 50 | 50 | 1 | 90 |
| Granada | 1994-2001 | Mujeres | 50-69 | 73 | 1 | 63 | 63 | 51 | 73 |
| Granada | 1994-2001 | Mujeres | 50-69 | 73 | 3 | 36 | 36 | 25 | 47 |
| Granada | 1994-2001 | Mujeres | 50-69 | 73 | 5 | 22 | 23 | 14 | 33 |
| Granada | 1994-2001 | Mujeres | 70-99 | 99 | 1 | 61 | 64 | 53 | 73 |

Anexo 4 continuación...

| PROVINCIA | PERÍODO | SEXO | GRUPO DE EDAD | n_risk | end | SO | SN | I95IC | S95IC |
|-----------|-----------|---------|---------------|--------|-----|-----|-----|-------|-------|
| Granada | 1994-2001 | Mujeres | 70-99 | 99 | 3 | 33 | 39 | 28 | 50 |
| Granada | 1994-2001 | Mujeres | 70-99 | 99 | 5 | 20 | 30 | 19 | 42 |
| Granada | 2002-2009 | Hombres | 15-49 | 10 | 1 | 70 | 70 | 33 | 89 |
| Granada | 2002-2009 | Hombres | 15-49 | 10 | 3 | 60 | 60 | 25 | 83 |
| Granada | 2002-2009 | Hombres | 15-49 | 10 | 5 | 60 | 61 | 25 | 84 |
| Granada | 2002-2009 | Hombres | 50-69 | 57 | 1 | 70 | 71 | 57 | 81 |
| Granada | 2002-2009 | Hombres | 50-69 | 57 | 3 | 42 | 44 | 30 | 57 |
| Granada | 2002-2009 | Hombres | 50-69 | 57 | 5 | 26 | 28 | 17 | 41 |
| Granada | 2002-2009 | Hombres | 70-99 | 96 | 1 | 56 | 59 | 48 | 69 |
| Granada | 2002-2009 | Hombres | 70-99 | 96 | 3 | 28 | 34 | 23 | 44 |
| Granada | 2002-2009 | Hombres | 70-99 | 96 | 5 | 16 | 21 | 12 | 32 |
| Granada | 2002-2009 | Mujeres | 15-49 | 2 | 1 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Granada | 2002-2009 | Mujeres | 15-49 | 2 | 3 | 50 | 50 | 1 | 90 |
| Granada | 2002-2009 | Mujeres | 15-49 | 2 | 5 | 50 | 51 | 1 | 90 |
| Granada | 2002-2009 | Mujeres | 50-69 | 77 | 1 | 75 | 76 | 64 | 84 |
| Granada | 2002-2009 | Mujeres | 50-69 | 77 | 3 | 45 | 46 | 35 | 57 |
| Granada | 2002-2009 | Mujeres | 50-69 | 77 | 5 | 36 | 38 | 27 | 48 |
| Granada | 2002-2009 | Mujeres | 70-99 | 112 | 1 | 53 | 54 | 44 | 63 |
| Granada | 2002-2009 | Mujeres | 70-99 | 112 | 3 | 29 | 31 | 22 | 41 |
| Granada | 2002-2009 | Mujeres | 70-99 | 112 | 5 | 21 | 24 | 16 | 34 |
| Granada | 2010-2016 | Hombres | 15-49 | 19 | 1 | 95 | 95 | 67 | 99 |
| Granada | 2010-2016 | Hombres | 15-49 | 19 | 3 | 95 | 95 | 64 | 100 |
| Granada | 2010-2016 | Hombres | 15-49 | 19 | 5 | 75 | 76 | 38 | 92 |
| Granada | 2010-2016 | Hombres | 50-69 | 72 | 1 | 76 | 77 | 65 | 85 |
| Granada | 2010-2016 | Hombres | 50-69 | 72 | 3 | 65 | 67 | 54 | 77 |
| Granada | 2010-2016 | Hombres | 50-69 | 72 | 5 | 51 | 54 | 38 | 68 |
| Granada | 2010-2016 | Hombres | 70-99 | 84 | 1 | 55 | 58 | 46 | 69 |
| Granada | 2010-2016 | Hombres | 70-99 | 84 | 3 | 23 | 28 | 16 | 41 |
| Granada | 2010-2016 | Hombres | 70-99 | 84 | 5 | 13 | 22 | 9 | 38 |
| Granada | 2010-2016 | Mujeres | 15-49 | 5 | 1 | 80 | 80 | 21 | 97 |
| Granada | 2010-2016 | Mujeres | 15-49 | 5 | 3 | 80 | 80 | 20 | 97 |
| Granada | 2010-2016 | Mujeres | 15-49 | 5 | 5 | 40 | 40 | 2 | 82 |
| Granada | 2010-2016 | Mujeres | 50-69 | 48 | 1 | 85 | 86 | 72 | 93 |
| Granada | 2010-2016 | Mujeres | 50-69 | 48 | 3 | 80 | 81 | 65 | 90 |
| Granada | 2010-2016 | Mujeres | 50-69 | 48 | 5 | 66 | 67 | 46 | 82 |
| Granada | 2010-2016 | Mujeres | 70-99 | 99 | 1 | 59 | 60 | 50 | 70 |
| Granada | 2010-2016 | Mujeres | 70-99 | 99 | 3 | 26 | 29 | 18 | 40 |
| Granada | 2010-2016 | Mujeres | 70-99 | 99 | 5 | 14 | 17 | 8 | 31 |

SO: Supervivencia Observada. SN: Supervivencia Neta. I95IC: Intervalo de confianza límite inferior. S95IC: intervalo de confianza límite superior.

Anexo 5. Supervivencia Neta Estandarizada por Edad por provincia, período y sexo a 1, 3 y 5 años

| PROVINCIA | PERÍODO | SEXO | end | TSNEE | I95IC | S95IC |
|-----------|-----------|---------|-----|-------|-------|-------|
| Girona | 1994-2001 | Hombres | 1 | 77 | 34 | 94 |
| Girona | 1994-2001 | Hombres | 3 | 49 | 19 | 73 |
| Girona | 1994-2001 | Hombres | 5 | 33 | 9 | 60 |
| Girona | 1994-2001 | Mujeres | 1 | 74 | 66 | 81 |
| Girona | 1994-2001 | Mujeres | 3 | 49 | 40 | 58 |
| Girona | 1994-2001 | Mujeres | 5 | 33 | 23 | 42 |
| Girona | 2002-2009 | Hombres | 1 | 74 | 66 | 81 |
| Girona | 2002-2009 | Hombres | 3 | 55 | 47 | 63 |
| Girona | 2002-2009 | Hombres | 5 | 43 | 35 | 51 |
| Girona | 2002-2009 | Mujeres | 1 | 75 | 68 | 81 |
| Girona | 2002-2009 | Mujeres | 3 | 60 | 51 | 67 |
| Girona | 2002-2009 | Mujeres | 5 | 53 | 44 | 60 |
| Girona | 2010-2016 | Hombres | 1 | 77 | 70 | 83 |
| Girona | 2010-2016 | Hombres | 3 | 57 | 48 | 65 |
| Girona | 2010-2016 | Hombres | 5 | 52 | 42 | 61 |
| Girona | 2010-2016 | Mujeres | 1 | 83 | 77 | 88 |
| Girona | 2010-2016 | Mujeres | 3 | 69 | 61 | 76 |
| Girona | 2010-2016 | Mujeres | 5 | 56 | 46 | 65 |
| Granada | 1985-1993 | Hombres | 1 | 63 | 53 | 72 |
| Granada | 1985-1993 | Hombres | 3 | 40 | 28 | 51 |
| Granada | 1985-1993 | Hombres | 5 | 29 | 18 | 41 |
| Granada | 1985-1993 | Mujeres | 1 | 68 | 32 | 88 |
| Granada | 1985-1993 | Mujeres | 3 | 44 | 16 | 69 |
| Granada | 1985-1993 | Mujeres | 5 | 32 | 8 | 59 |
| Granada | 1994-2001 | Hombres | 1 | 59 | 49 | 67 |
| Granada | 1994-2001 | Hombres | 3 | 39 | 30 | 49 |
| Granada | 1994-2001 | Hombres | 5 | 24 | 15 | 33 |
| Granada | 1994-2001 | Mujeres | 1 | 67 | 32 | 87 |
| Granada | 1994-2001 | Mujeres | 3 | 45 | 17 | 70 |
| Granada | 1994-2001 | Mujeres | 5 | 34 | 9 | 61 |
| Granada | 2002-2009 | Hombres | 1 | 67 | 59 | 74 |
| Granada | 2002-2009 | Hombres | 3 | 42 | 33 | 50 |
| Granada | 2002-2009 | Hombres | 5 | 28 | 20 | 36 |
| Granada | 2002-2009 | Mujeres | 1 | 67 | 59 | 73 |
| Granada | 2002-2009 | Mujeres | 3 | 40 | 32 | 48 |
| Granada | 2002-2009 | Mujeres | 5 | 32 | 24 | 40 |
| Granada | 2010-2016 | Hombres | 1 | 71 | 64 | 78 |
| Granada | 2010-2016 | Hombres | 3 | 56 | 48 | 64 |
| Granada | 2010-2016 | Mujeres | 1 | 76 | 69 | 81 |
| Granada | 2010-2016 | Mujeres | 3 | 58 | 50 | 65 |
| Granada | 2010-2016 | Mujeres | 5 | 44 | 35 | 54 |

TSNEE: Tasa de supervivencia neta estandarizada por edad. I95IC: Intervalo de confianza límite inferior. S95IC: intervalo de confianza límite superior.