

Registro de trasplante de células progenitoras de la hematopoyesis

Informe 2000

 **OCATT**
Organització Catalana
de Trasplantaments

 **CatSalut**
Servei Català
de la Salut

 Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Índice

2	Introducción
3	Material y método
4	Datos globales
4	Descripción de la población
5	Edad y sexo
7	Lugar de residencia
7	Actividad de TPH por región sanitaria
9	Indicación terapéutica
13	Procedencia de las células progenitoras
15	Mortalidad
17	Supervivencia
23	Tumores sólidos
24	Cáncer de mama
24	Descripción de la población
24	Edad y sexo
25	Indicación
26	Mortalidad
27	Supervivencia

Introducción

La información que presentamos en este informe corresponde a la actividad de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) del año 2000 de los centros autorizados para realizar este tipo de tratamiento en Cataluña. No obstante, para analizar la evolución de la población y las indicaciones más frecuentes de TPH, así como la mortalidad y supervivencia de los enfermos, se ha tenido en cuenta el número total de trasplantes que constan en el registro desde el año 1988.

El retorno de esta información a los profesionales que notifican la actividad al registro contribuye a mejorar la calidad de los datos. Por otra parte, esperamos que el análisis de los mismos sea un instrumento útil para quienes deseen utilizarla en posibles trabajos científicos.

En la última parte de este informe presentamos un análisis de los datos que contiene el registro de los tumores sólidos y, más concretamente, del cáncer de mama. En este caso se ha analizado la actividad del periodo 1992-2000 para cada una de las indicaciones.

Material y método

El registro de trasplante de células progenitoras de la hematopoyesis (RTPH) tiene carácter poblacional, es de notificación obligatoria y recoge información de todos los enfermos que reciben este tipo de tratamiento.

Los datos se recopilan mediante un cuestionario de notificación individualizado que los centros autorizados para practicar TPH rellenan y envían con una periodicidad de tres meses. El seguimiento de los enfermos que han recibido un trasplante en años anteriores se recoge con fecha de cierre de 31 de diciembre.

Los datos se tratan mediante el gestor de base de datos Microsoft Access.

Las tasas de incidencia de las regiones sanitarias se expresan por millón de población y año, estando estandarizadas por edad y sexo mediante el método directo con objeto de hacerlas compatibles con la tasa global de Cataluña y evitar el efecto de la composición de las diferentes pirámides de población. La población de referencia es la correspondiente a Cataluña según el censo de 1996.

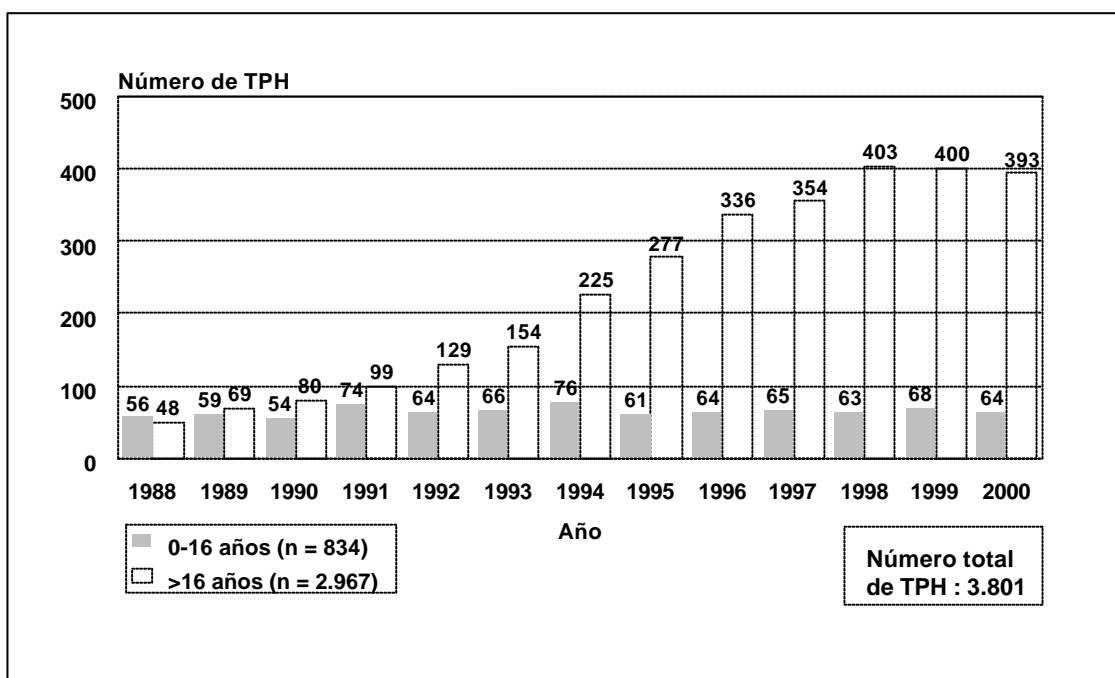
Para los análisis de supervivencia se ha empleado el programa estadístico SPSS.10, utilizándose los métodos Kaplan Meier y actuarial en función del número de casos y el tamaño de las series.

Datos globales

Descripción de la población

En el año 2000 se han efectuado 457 trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) en Cataluña, de los que 326 (71,3%) corresponden a trasplantes autólogos y 131 (28,7%) a trasplantes alogénicos. En Cataluña, desde el año 1988 hasta el 2000, se han practicado 3.801 TPH en 3.587 enfermos. De estos 3.801 trasplantes, 834 (21,9%) corresponden a niños de 0 a 16 años y 2.967 (78,1%) a adultos (figura 1). Las cifras tanto de la población infantil como de la adulta parecen haberse estabilizado. La tasa de TPH del año 2000 es de 75,0 por millón de población (pmp), 17,4 en 1988.

Figura 1. Evolución del número de TPH según la edad del enfermo. Periodo 1988-2000



Edad y sexo

La población del registro de TPH está formada por 1.787 hombres y 1.800 mujeres. En la distribución de los trasplantes del año 2000 se observa, por primera vez en los últimos cinco años, que se han efectuado más trasplantes en hombres (52,7%). Probablemente la causa ha sido el descenso de los enfermos con cáncer de mama que han recibido un TPH, lo que también ha determinado que la edad media de la población femenina sea inferior a la del año 1999.

Al analizar la edad de los enfermos según el año del trasplante se observa un envejecimiento de la población del registro, sobre todo en los últimos seis años, por esta razón en la figura 2 se compara la pirámide de edad del periodo 1996-2000 con la del año 2000.

La figura 2 nos muestra que en la población femenina los grupos de edad que acumulan más casos en el año 2000 son el de 45-54 años y el de 35-44 años, que representan el 31% y el 19%, respectivamente, del total de esta población; la media de edad es de 40,7 años (41,2 años en 1999), 40,9 años si tenemos en cuenta la totalidad del periodo.

En los hombres los grupos más frecuentes son el de 45-54 años y el de 55-64 años, que representan el 23% i el 19%, respectivamente, de los TPH practicados a esta población. La media de edad del año 2000 (38,2 años) ha aumentado respecto al periodo 1996-2000 (36,0 años), lo que podría explicarse por la aplicación de este tratamiento a personas cada vez más mayores. Actualmente, la edad máxima de trasplante puede llegar a los 70 años en el caso del trasplante autólogo y a los 60 años para al trasplante alogénico emparentado; en los alogénicos no emparentados, la edad máxima es de 55 años. Este rango de edad puede verse ampliado a partir de los resultados de un ensayo clínico multicéntrico, actualmente en fase de estudio, para el tratamiento de pacientes con hemopatías malignas mediante un TPH alogénico de sangre periférica después de acondicionamiento no mieloablativo. Este tipo de trasplante permite aumentar la edad de los sujetos hasta los 65 años.

En la figura 3 se muestra la evolución de la edad media de los enfermos que han recibido un TPH según el año del trasplante y de los casos vivos al final del año. Tanto en lo que respecta a la incidencia como a la prevalencia, la edad media de los enfermos en el año 2000 se ha doblado respecto al inicio del periodo. El año 1988 la edad media de los nuevos casos era de 19,7 años y la prevalencia de 18,4.

También podemos observar la evolución de la edad de los enfermos que han causado exitus a lo largo del periodo 1988-2000.

Figura 2. Distribución de los TPH por grupo de edad y sexo. Periodos 1996-2000 y 2000

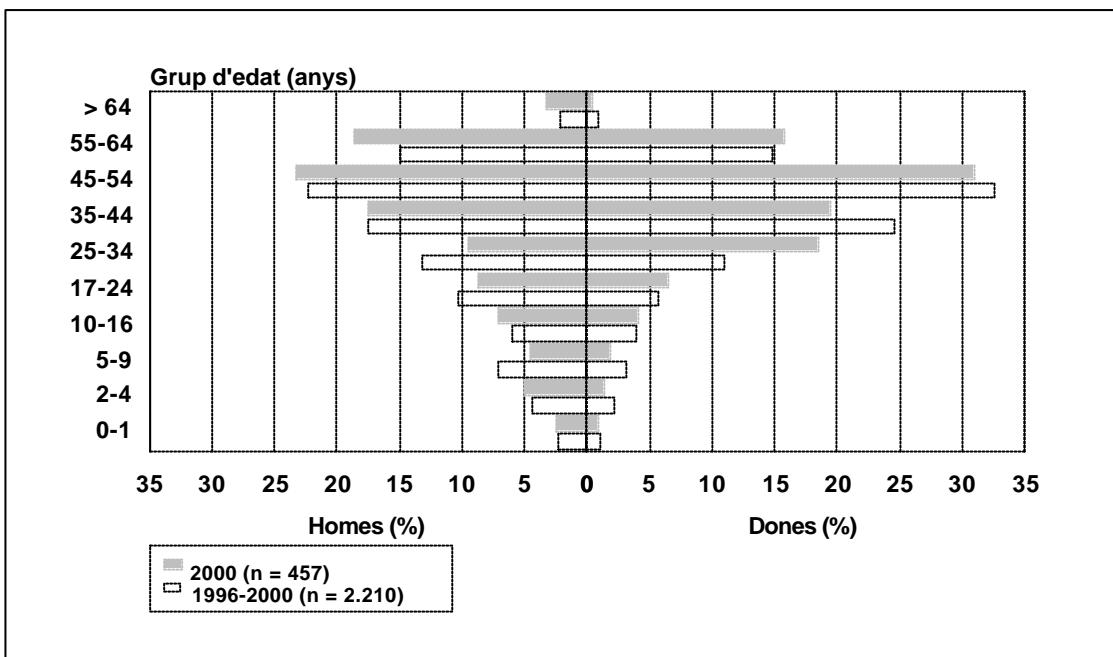
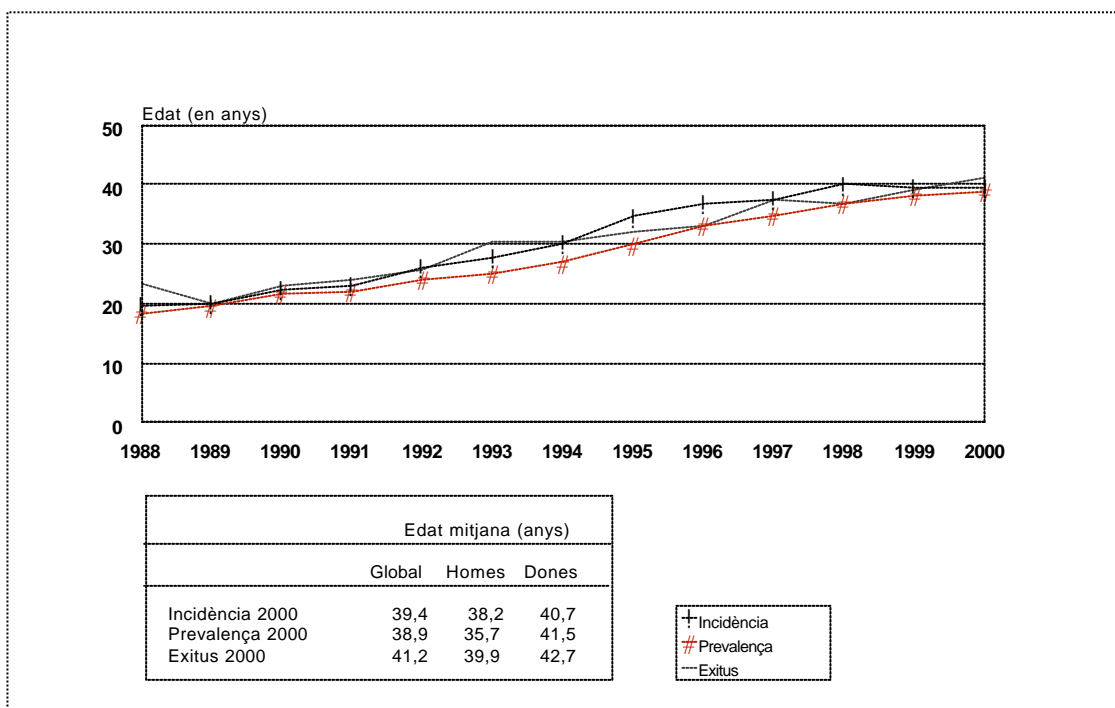


Figura 3. Evolución de la edad media de los enfermos que han recibido un TPH. Periodo 1996-2000



Lugar de residencia

La distribución de los TPH según el lugar de residencia del enfermo demuestra una estabilización del número de pacientes atendidos en Cataluña procedentes de otras comunidades autónomas. En el año 2000 se efectuaron 51 TPH a enfermos de fuera de Cataluña, 26 casos menos que en 1999.

Considerando el periodo 1988-2000, la disminución porcentual afecta sobre todo a los trasplantes autólogos; en el año 2000 se practicaron 21 TPH a enfermos de fuera de Cataluña, lo que representa un 6,4% del total de autotrasplantes (12,8% el año 1999). En lo que respecta a los trasplantes alogénicos, el número de casos se mantiene estable a lo largo del periodo, aun cuando el porcentaje ha disminuido: en el año 1988 el porcentaje de enfermos procedentes de fuera de Cataluña era del 56,5%, mientras que en el año 2000 representa el 22,9% sobre el total de TPH de este tipo. De estos trasplantes, el 37% corresponde a leucemias agudas y el resto a diferentes indicaciones hematológicas.

Actividad de TPH por región sanitaria

Para poder comparar la actividad de TPH por región sanitaria con la global de Cataluña se han tomado los nuevos casos del periodo 1996-2000.

La figura 4 muestra las tasas de incidencia de TPH, estandarizadas por edad y sexo mediante el método directo, con su intervalo de confianza del 95%. Para el cálculo de las tasas se ha utilizado como población de referencia el censo de Cataluña de 1996.

En Cataluña, la tasa global de incidencia acumulada de TPH para el quinquenio 1996-2000 es de 309,4 por millón de población (pmp).

La tasa de la Región sanitaria Barcelona Ciutat se sitúa muy por encima de la tasa global de Cataluña, lo que podría explicarse por el elevado número de centros autorizados para realizar este tipo de tratamiento en Barcelona. En las regiones restantes no se observan diferencias significativas, a excepción de la Región sanitaria Tortosa, que tiene una tasa inferior a la global de Cataluña con un intervalo de confianza muy amplio debido al bajo número de casos.

La actividad de TPH del periodo 1996-2000 por región sanitaria puede verse en la tabla 1.

Figura 4. Tasas de TPH por región sanitaria de residencia del enfermo. Periodo 1996-2000

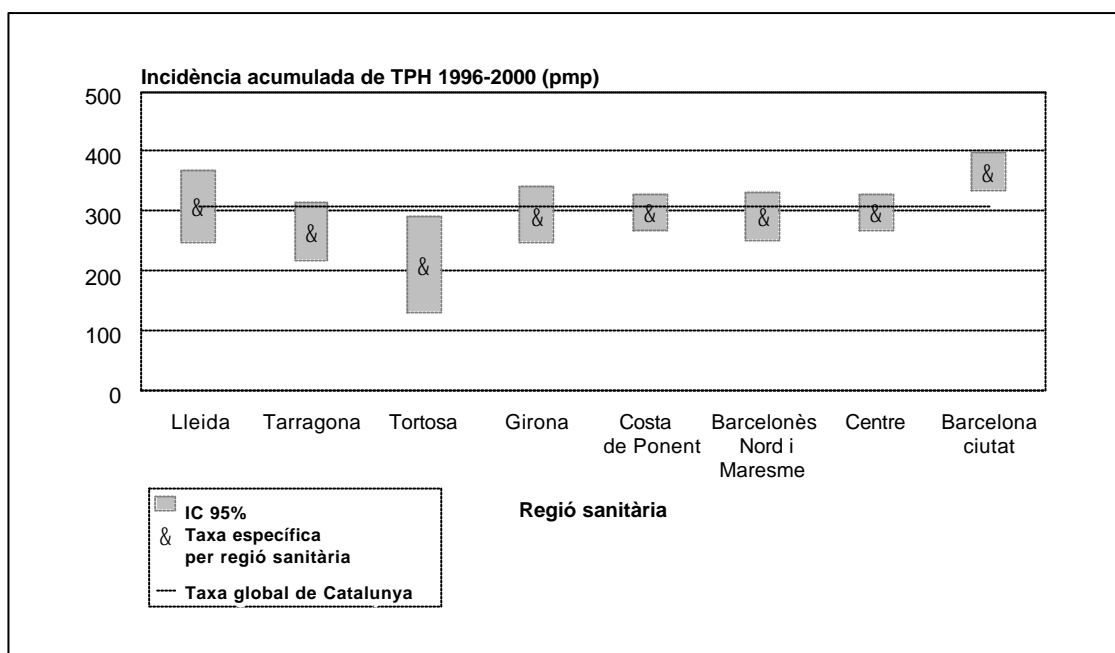


Tabla 1. Número de TPH por región sanitaria de residencia del enfermo. Periodo 1996-2000

Región sanitaria	Número de habitantes	Número de TPH	Tasa (pmp)*	ICs	ICi
Lleida	340.960	101	306,6	366,5	246,7
Tarragona	438.530	116	265,6	314,0	217,3
Tortosa	133.228	27	211,8	292,1	131,6
Girona	519.368	151	292,9	339,6	246,1
Costa de Ponent	1.153.851	343	297,5	329,0	265,9
Barcelonès Nord i Maresme	686.987	200	290,2	330,5	249,8
Centre	1.308.311	390	297,2	326,7	267,6
Barcelona ciutat	1.508.805	556	366,6	397,3	335,9
Cataluña	6.090.040	1.884	209,4		

* Tasa estandarizada por edad y sexo por el método directo, por millón de población.
 IC: intervalo de confianza del 95%; s: superior, i: inferior

Indicación terapéutica

Las indicaciones terapéuticas se han agrupado en categorías para facilitar su análisis, dividiéndose la población del registro según el grupo de edad, niños de 0 a 16 años y adultos mayores de 16 años (figuras 5 y 6).

En la categoría de hemopatías y errores congénitos, el grupo de indicación más frecuente en la población infantil sigue siendo el de las leucemias agudas, destacando dentro de éstas la leucemia aguda linfoblástica, que representa un 42,4% del total de trasplantes practicados a esta población. En los adultos, por primera vez los linfomas no hodgkinianos superan a las leucemias agudas. Esta indicación ha experimentado un aumento importante en los últimos seis años (figura 8) y representa la segunda causa de trasplante de este periodo.

El linfoma no hodgkiniano, con 489 casos, representa el 23,0% de las indicaciones hematológicas de la población adulta y la leucemia aguda no linfoblástica, con 407 trasplantes, el 19,1%.

En lo que respecta a los tumores sólidos, tan solo el 12,2% corresponde a TPH practicados a niños y de éstos el neuroblastoma, con 51 casos (5,3%), y la enfermedad de Ewing, con 28 (2,9%), son los más frecuentes. En la población adulta, en cambio, en los últimos seis años el aumento de los tumores sólidos como causa de trasplante ha sido muy importante. El cáncer de mama ha sido la indicación más frecuente (13,8%). No obstante, si comparamos esta cifra con los TPH realizados en el año 1999 por esta causa (103), la disminución es muy significativa. Actualmente, en Cataluña, este tratamiento para el cáncer de mama sólo puede realizarse en el ámbito de protocolos de investigación clínica promovidos por las sociedades científicas correspondientes.

Figura 5. Distribución de los TPH por indicación: hemopatías y errores congénitos. Periodo 1988-2000

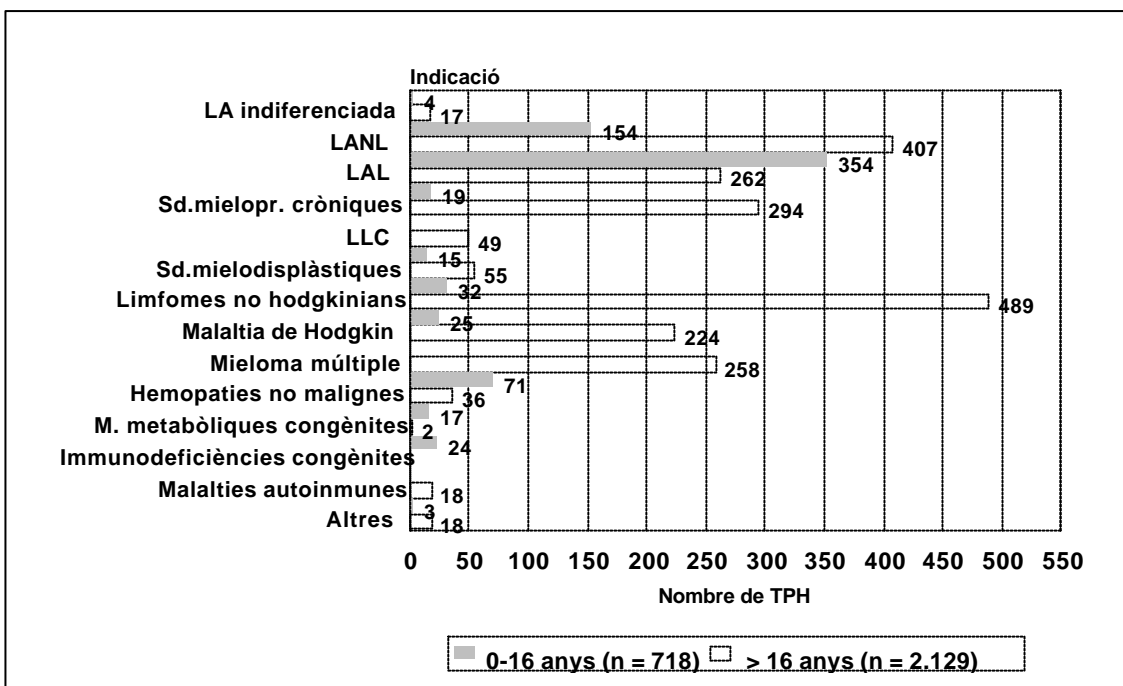


Figura 6. Distribución de los TPH por indicación: tumores sólidos. Periodo 1988-2000

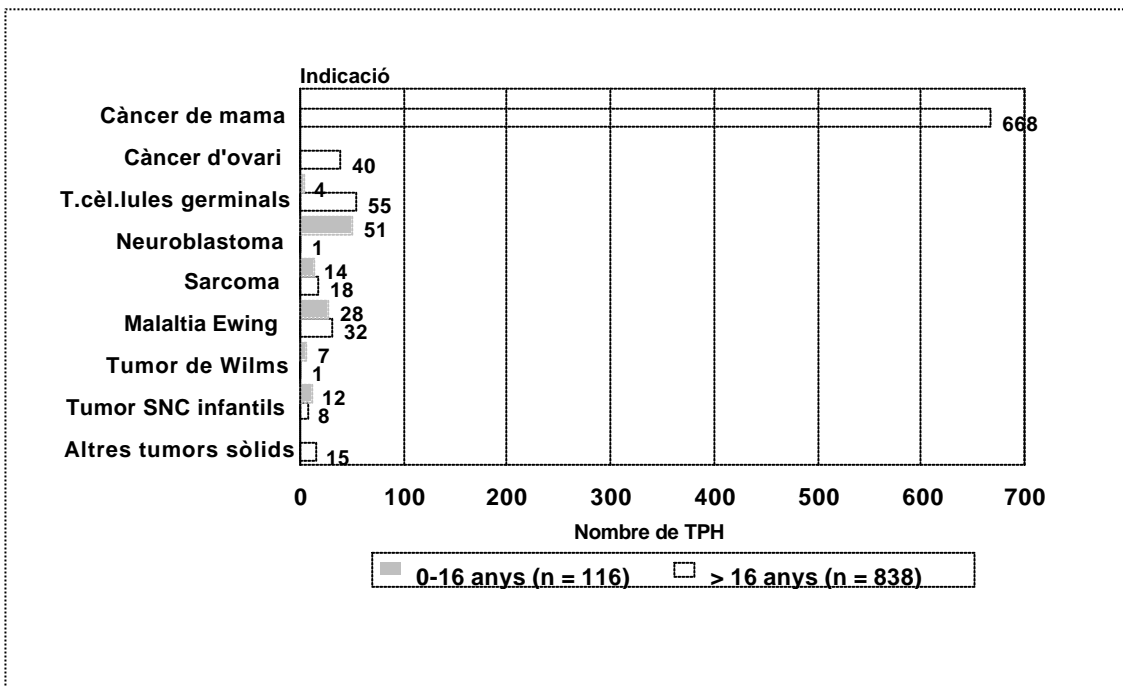


Figura 7. Distribución de los TPH por indicación. Periodo 1988-1994

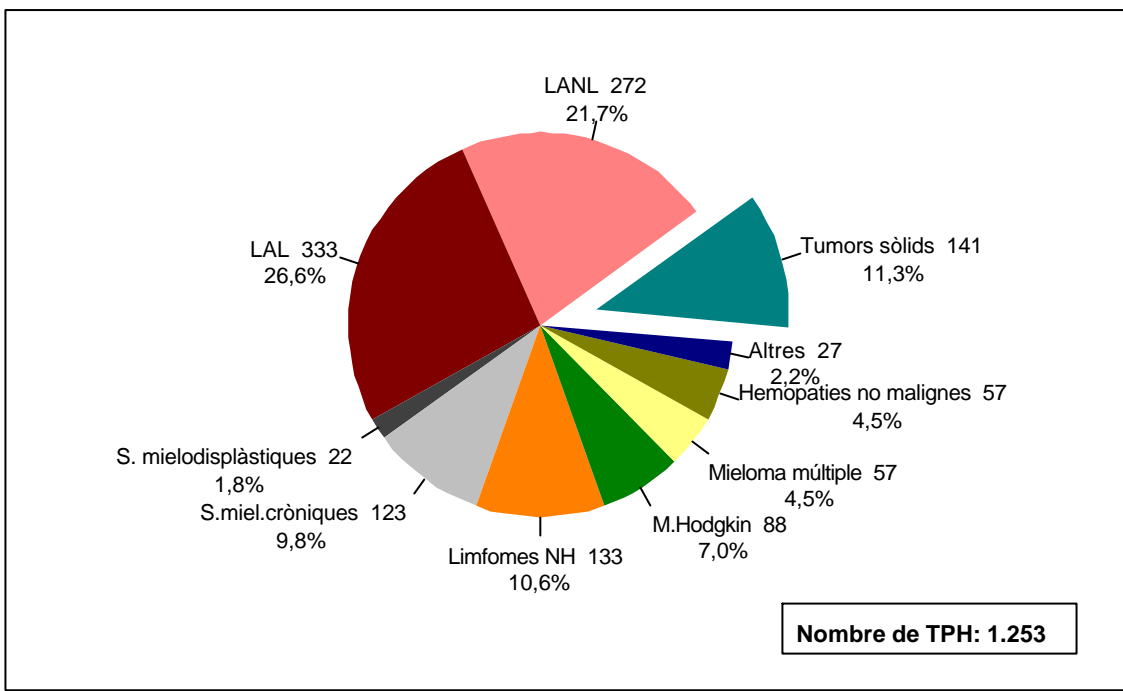


Figura 8. Distribución de los TPH por indicación. Periodo 1995-2000

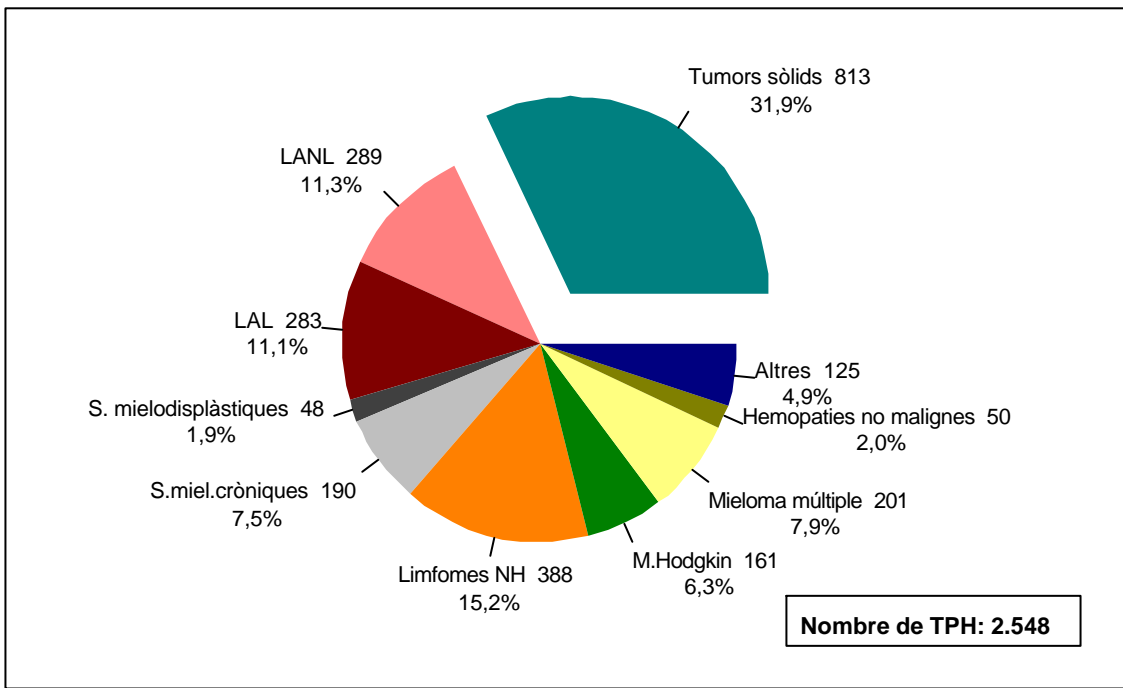


Tabla 2. Distribución de las indicaciones por tipos de TPH. Periodo 1995-2000

Indicación	Periodo 1995-1999				Año 2000			
	Autólogo		Alogénico		Autólogo		Alogénico	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Hematológicas								
Leucemia aguda linfoblástica	112	7,1	128	24,8	18	5,5	25	19,1
Leucemia aguda no linfoblástica	137	8,7	98	19,0	33	10,1	21	16,0
Síndromes mieloproliferativos crónicos	40	2,5	118	22,9	6	1,9	26	19,8
Leucemia linfática crónica	20	1,3	12	2,3	4	1,2	6	4,6
Síndromes mielodisplásicos	3	0,2	31	6,0	5	1,5	9	6,9
Linfomas no hodgkinianos	271	17,2	32	6,2	74	22,7	11	8,4
Enfermedad de Hodgkin	118	7,5	4	0,8	36	11,0	3	2,3
Mieloma múltiple	111	7,0	25	4,8	56	17,2	9	6,9
Hemopatías no malignas	1	0,1	37	7,2	-	-	12	9,2
Enfermedades metabólicas congénitas	1	0,1	6	1,1	-	-	1	0,8
Otras hematológicas	14	0,9	6	1,2	11	3,4	4	3,0
Tumores sólidos								
Cáncer de mama	560	35,5	-	-	45	13,8	-	-
Cáncer de ovario	34	2,1	-	-	4	1,2	-	-
Tumor de células germinales	40	2,5	-	-	5	1,5	-	-
Neuroblastoma	25	1,6	-	-	5	1,5	-	-
Sarcoma	15	1,0	1	0,2	2	0,6	-	-
Enfermedad de Ewing	34	2,2	-	-	6	1,9	-	-
Tumores de SNC infantiles	12	0,8	-	-	7	2,2	-	-
Otros tumores sólidos	16	1,0	-	-	2	0,6	-	-
Otras indicaciones	11	0,7	18	3,5	7	2,2	4	3,0
TOTAL	1.575	100	516	100	326	100	131	100

% calculados sobre el total del periodo.

Procedencia de las células progenitoras

El registro de TPH dispone de datos de esta variable desde el año 1995. La utilización de células progenitoras procedentes de sangre periférica ha ido en aumento cada año a medida que se incrementaba la actividad de trasplante y, especialmente, en lo que se refiere al trasplante autólogo (figuras 9 y 10).

Figura 9. Evolución de la procedencia de las células progenitoras de los trasplantes autólogos. Periodo 1995-2000

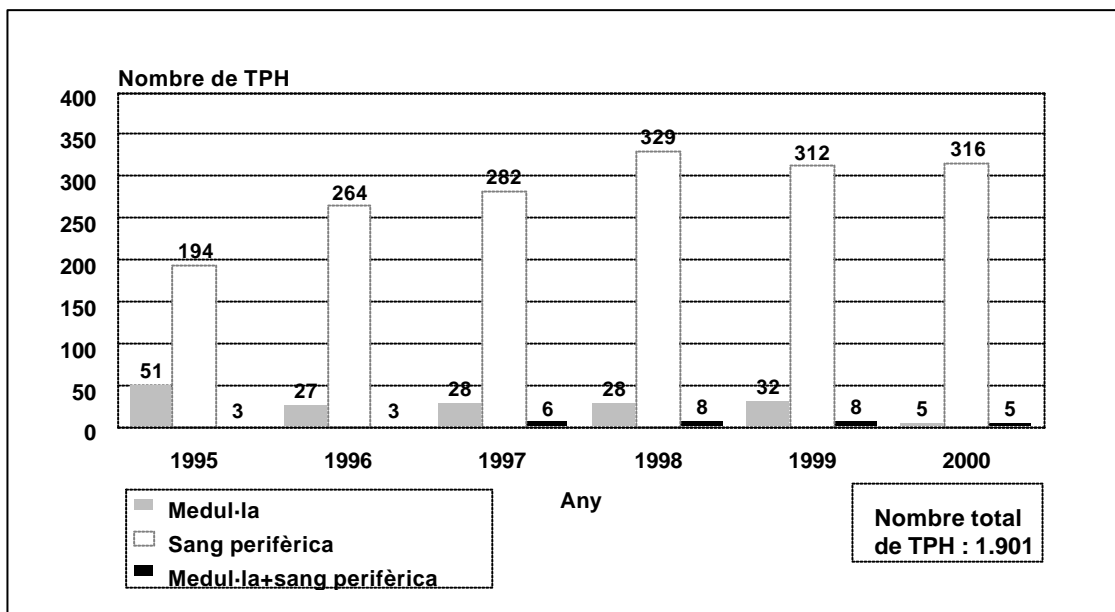
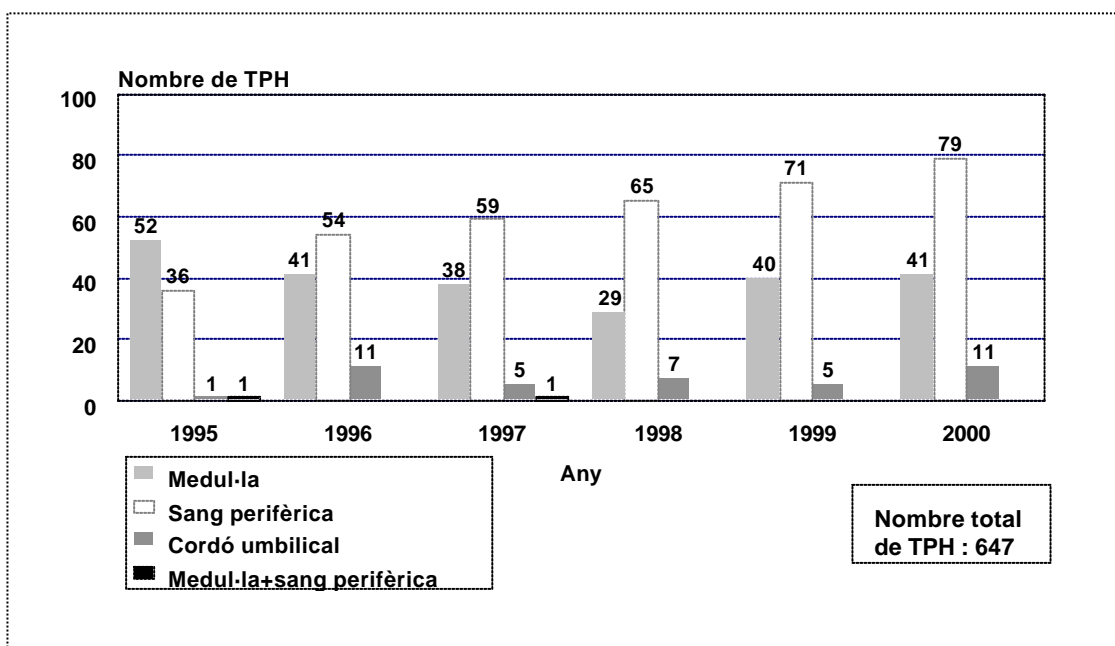


Figura 10. Evolución de la procedencia de las células progenitoras de los trasplantes alogénicos. Periodo 1995-1999



Al analizar la actividad de TPH del año 2000 se constata esta afirmación (taula 3), ya que en el 86,4% de los TPH efectuados en este año se han empleado células de sangre periférica, mientras que únicamente en el 10,1% las células procedían de médula ósea, en el 1,1% se ha utilizado conjuntamente médula ósea y sangre periférica y en el 2,4% restante las células eran de cordón umbilical.

El trasplante con células procedentes de cordón umbilical se introdujo en Cataluña a partir del año 1996, y hasta el año 2000 se han practicado 41 trasplantes con esta técnica: 32 a niños (0-16 años) y 9 a adultos (> 16 años).

A partir de los datos contenidos en el registro de Cataluña, sabemos que de los 32 TPH infantiles, en 14 casos (43,8%) la causa del trasplante fue una leucemia aguda linfoblástica (5 en primera remisión y 9 en segunda remisión) y en 8 (25,0%) una inmunodeficiencia congénita. De los 10 casos restantes, 3 padecían enfermedades metabólicas congénitas, 3 leucemia aguda no linfoblástica, 2 síndrome mieloproliferativo crónico y 2 síndrome mielodisplásico.

En 22 casos, el número de células transfundidas ha sido superior a $3,7 \text{ células} \times 10^7 \text{ kg}$ de peso, en 9 casos inferior y en un caso no disponemos de información.

De los 9 TPH practicados a adultos, 4 enfermos padecían una leucemia aguda linfoblástica, 4 un síndrome mieloproliferativo crónico y 1 un síndrome leucémico agudo no linfoblástico. De éstos, sólo en un caso el número de células transfundidas era superior a $3,7 \text{ células} \times 10^7 \text{ kg}$ de peso.

Aún no disponemos de casos ni tiempo de seguimiento suficientes para dar resultados sobre este tipo de trasplante.

Por otra parte, en los trasplantes realizados en el año 2000 se observa que en el 93,3% de los TPH autólogos efectuados a niños las células progenitoras proceden de sangre periférica, mientras que en el caso de los adultos el porcentaje es todavía más elevado, un 97,3%.

En los trasplantes alogénicos el número de casos en que se han utilizado células procedentes de médula ósea o sangre periférica varía en función de la edad del enfermo. Mientras que en la población infantil la fuente más frecuente en este tipo de técnica es la médula ósea (64,7%), en los adultos es la sangre periférica (78,4%).

Tabla 3. Distribución de los TPH según la fuente utilizada y el tipo de trasplante.
Año 2000

Fuente	0-16 años		>16 años		Total	
	Autólogo	Alogénico	Autólogo	Alogénico	Nº	%
Médula ósea	2	22	3	19	46	10,1
Sangre periférica	28	3	288	76	395	86,4
Sangre de cordón umbilical	-	9	-	2	11	2,4
Médula ósea + sangre periférica	-	-	5	-	5	1,1
Total	30	34	296	97	457	100

Mortalidad

La mortalidad de los enfermos que han recibido un TPH varía considerablemente en función de la edad, el tipo de trasplante y la indicación.

Se ha analizado la mortalidad a los 100 días, a los 6 meses y al año del TPH, para cada una de las modalidades de trasplante, para evaluar la mejora de la técnica durante el periodo 1988-1999.

En la figura 11 podemos observar una clara tendencia a la disminución de la mortalidad en los trasplantes autólogos a lo largo de todo el periodo. El descenso más importante ha sido sobre todo al año del trasplante, pasando de 48,8% en 1988 a 15,9% en 1999. La mortalidad debida a toxicidad, medida a los 100 días, también ha experimentado una importante disminución a lo largo del periodo (22,0% el año 1988, 7,0% el último año) aunque en el año 1999 existe un pequeño aumento respecto al año anterior. Esta diferencia podría explicarse por el descenso de casos de cáncer de mama durante ese año, al ser una indicación con baja mortalidad por toxicidad (1%), así como por el aumento de los linfomas no hodgkinianos, que presentan una mortalidad por toxicidad más alta.

En lo que respecta a los trasplantes alogénicos, la disminución es menor y la tendencia no es tan clara como en los autólogos; existen oscilaciones a lo largo del periodo (figura 12), lo que podría estar relacionado con el bajo número de casos en este tipo de trasplante. Mientras los TPH autólogos han experimentado un aumento muy importante a partir del año 1992 (88 casos el año 1991, 326 el año 2000), el número de enfermos que ha recibido un trasplante alogénico se ha mantenido bastante estable a lo largo de todo el periodo (76 casos el año 1991 y 131 casos el año 2000).

No obstante, si comparamos los resultados de los primeros seis años de práctica de este tipo de trasplante con los últimos cinco años, podemos observar como disminuye la mortalidad, sobre todo en los tres primeros meses del trasplante.

Figura 11. Mortalidad a los 100 días, 6 meses y 1 año del primer trasplante (autólogo).
 Periodo 1988-1999

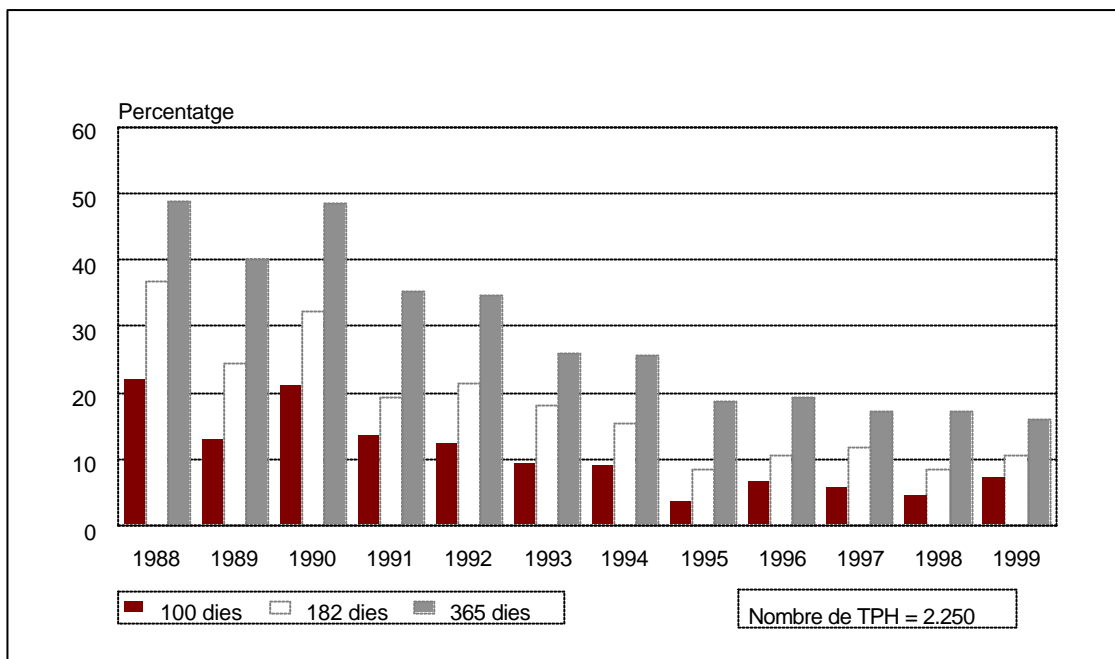
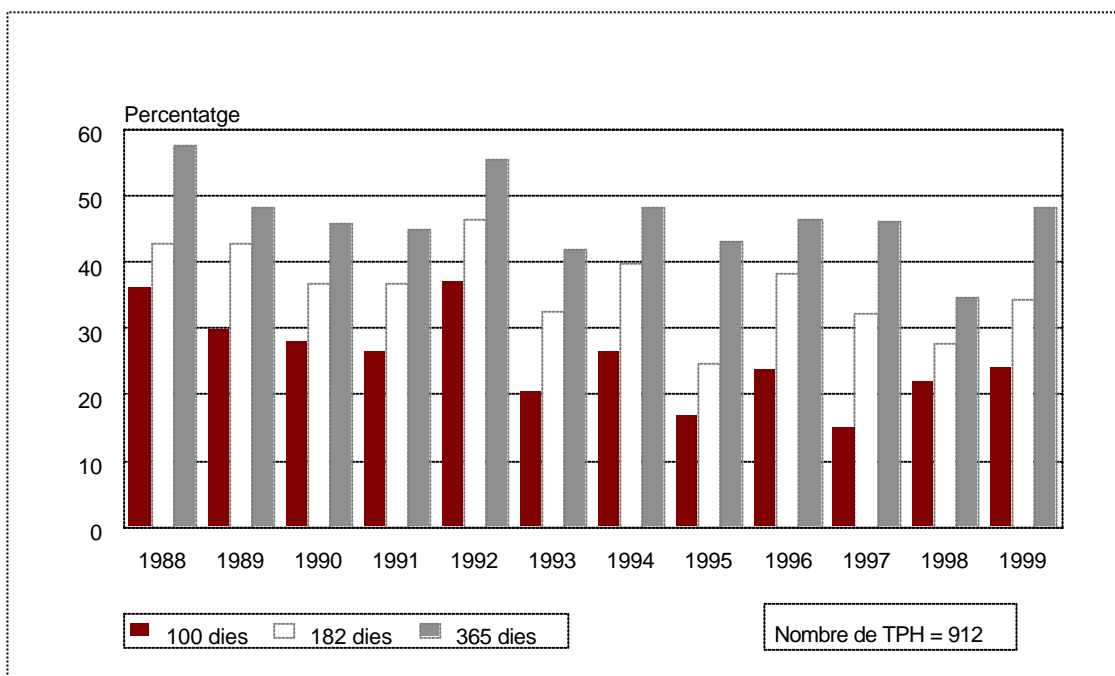


Figura 12. Mortalidad a los 100 días, 6 meses y 1 año del primer trasplante (allogénico).
 Periodo 1988-1999



En las tablas 4 y 5 puede observarse la mortalidad en los trasplantes alogénicos en función del tipo de donante (emparentado o no emparentado) y el grado de identidad de las células progenitoras entre donante y receptor.

Tabla 4. Mortalidad a los 100 días, 6 meses y 1 año del primer trasplante alogénico emparentado con grado de identidad total. Periodo 1988-1999

Periodo	Nº	Mortalidad		
		100 días	6 meses	1 año
1988-1990	46	21,7%	30,4%	39,1%
1991-1993	182	25,3%	34,1%	44,0%
1994-1996	187	17,6%	27,3%	39,6%
1997-1999	191	16,8%	24,8%	36,1%

Tabla 5. Mortalidad a los 100 días, 6 meses y 1 año de diferentes tipos de trasplantes alogénicos. Periodo 1988-1999

Tipo TPH	Nº	Mortalidad		
		100 días	6 meses	1 año
Emparentado y grado de identidad menor o mayor	47	34,0%	53,2%	68,1%
No emparentado y grado de identidad total	82	31,7%	52,4%	58,5%
No emparentado y grado de identidad menor o mayor	40	40,0%	65,0%	70,0%

Supervivencia

Para el análisis de la supervivencia según el tipo de trasplante, autólogo o alogénico, se han utilizado el método actuarial y el test Log Rank para determinar la significación estadística entre las diferentes curvas.

Los trasplantes se han agrupado en periodos de tres años según la fecha del primer trasplante y en grupos de edad, de 0-16 años y mayores de 16 años, a fin de observar la mejora de la técnica en cada una de las poblaciones. La supervivencia de los enfermos que han recibido un trasplante autólogo, ya sean pediátricos o adultos, aumenta a lo largo de los periodos (figuras 13 y 14). En ambos casos dicha diferencia es muy significativa, pero en el caso de los adultos es muy importante. En el periodo 1988-1991 la supervivencia a los tres años del trasplante autólogo en la población adulta era del 35,5%, mientras que en el periodo 1996-2000 es del 70,6%. Esta mejora se debe, principalmente, al incremento de los TPH como tratamiento del cáncer de mama, por cuyo motivo al final de este informe se efectúa un análisis más específico de dicha enfermedad.

En lo que respecta a los TPH alogénicos (figuras 15 y 16), puede observarse la mejora de la supervivencia a lo largo del periodo, aunque en el caso de los trasplantes pediátricos no

es significativa. En el caso de los TPH de adultos esta diferencia sí es significativa ($p = 0,002$) como lo es también entre los periodos 1-3 ($p = 0,009$) y 2-3 ($p = 0,04$).

Por otra parte, se ha analizado la supervivencia de los trasplantes alogénicos emparentados con identidad total, que también se han agrupado en tres periodos y grupo de edad del enfermo (tabla 6).

Tanto en lo que respecta a la población infantil como a la adulta, las diferencias de la supervivencia según el periodo no son significativas. No obstante, se observa, en ambos casos, una importante mejora a lo largo de los años, sobre todo en los trasplantes pediátricos.

Tabla 6. Supervivencias globales de los primeros TPH alogénicos emparentados con identidad total al año y a los tres años del trasplante, por grupo de edad del enfermo y periodo

Tipo TPH	Trasplante pediátrico				Trasplante de adulto			
	Nº	Supervivencia		p	Nº	Supervivencia		p
		1 ^{er} año	3 ^{er} año			1 ^{er} año	3 ^{er} año	
Número								
1 ^{er} periodo: 1988-1991	30	0,60	0,53	0,1	84	0,56	0,43	0,06
2 ^o periodo: 1992-1995	71	0,69	0,63		168	0,54	0,41	
3 ^{er} periodo: 1996-2000	59	0,81	0,79		275	0,60	0,53	

Figura 13. Supervivencia global de los primeros trasplantes autólogos pediátricos por periodo. Años 1988-2000

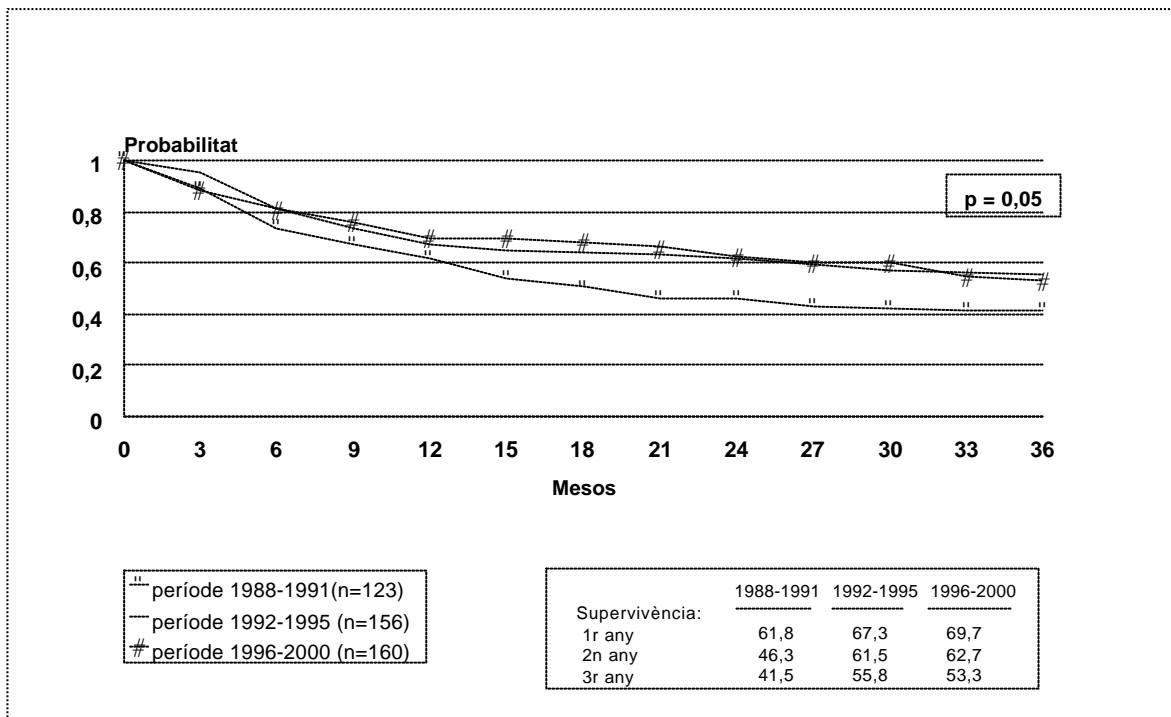


Figura 14. Supervivencia global de los primeros trasplantes autólogos de adultos por periodo. Años 1988-2000

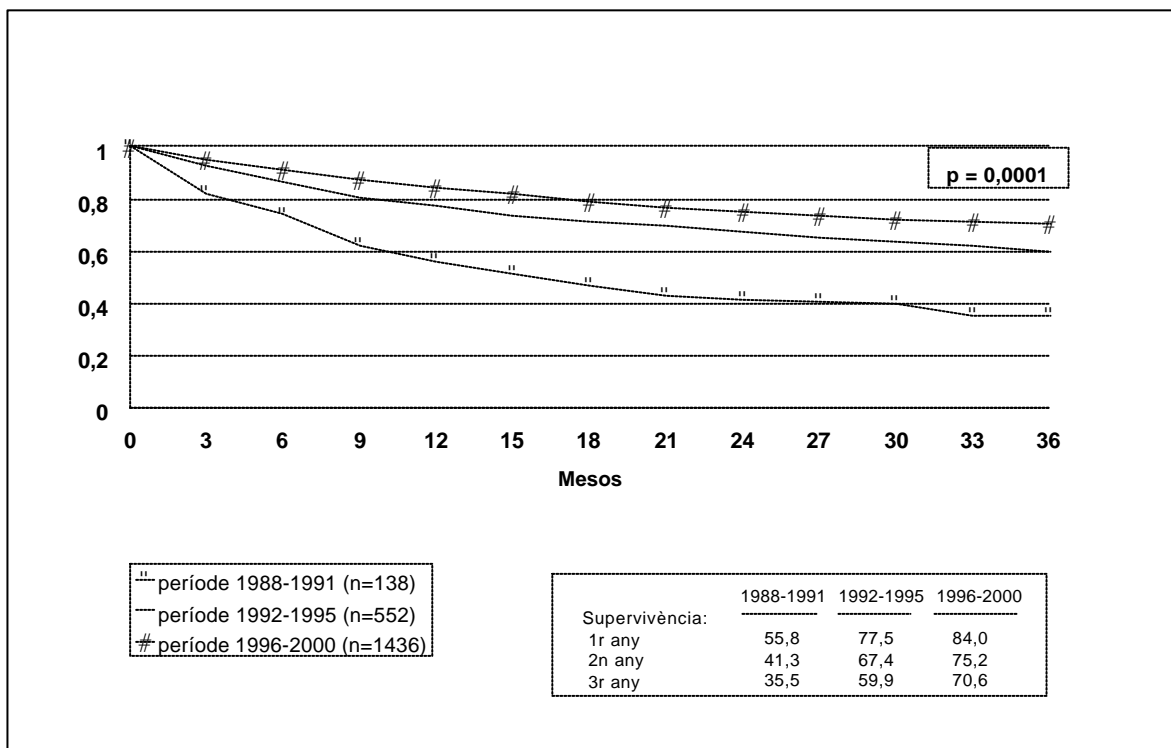


Figura 15. Supervivencia global de los primeros trasplantes alogénicos pediátricos por periodo. Años 1988-2000

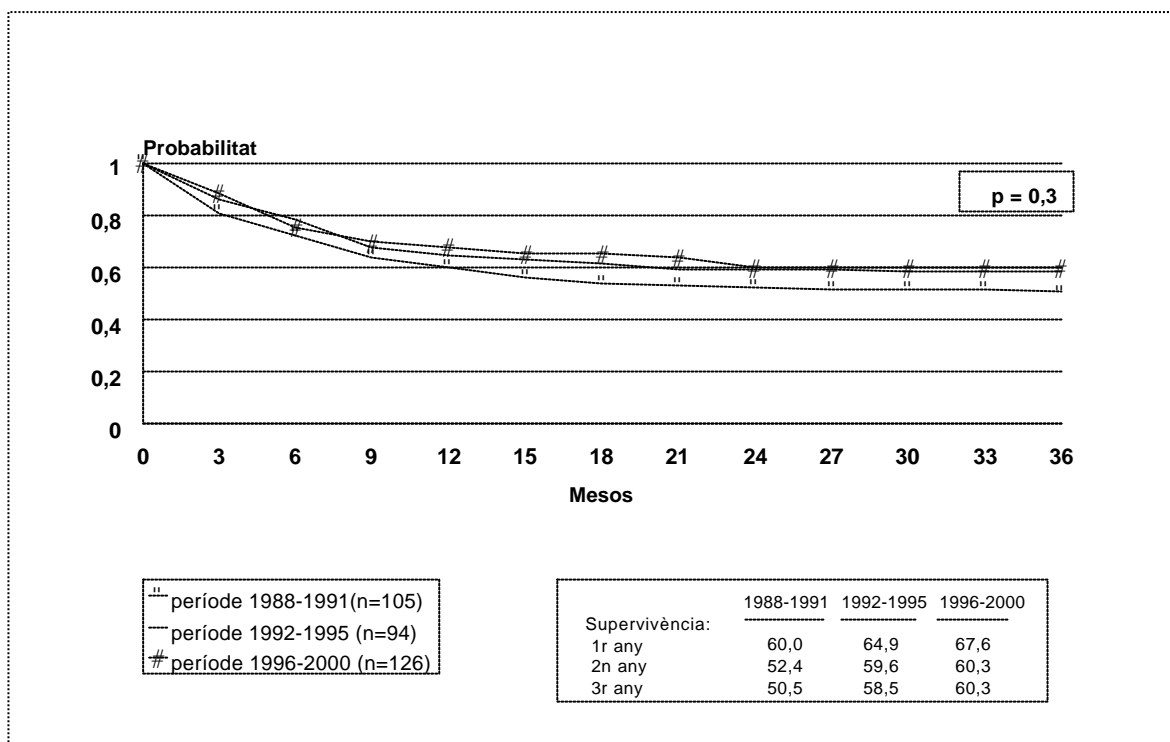
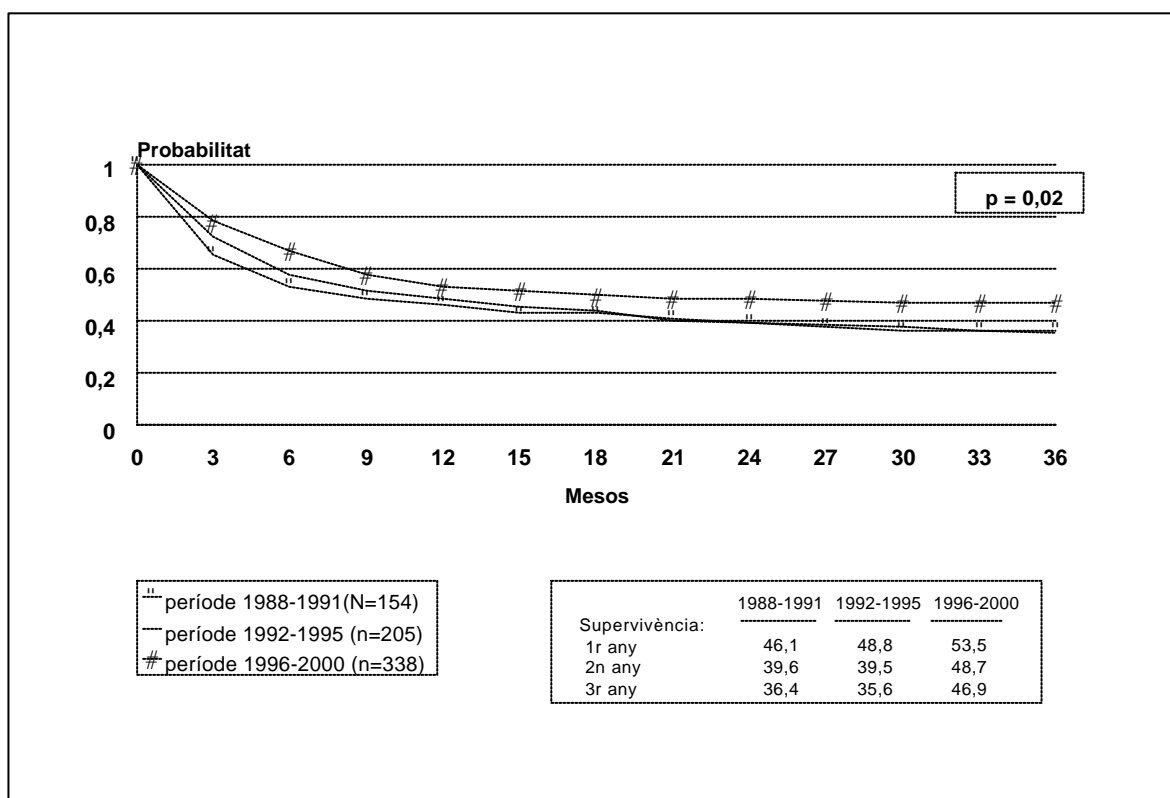


Figura 16. Supervivencia global de los primeros trasplantes alogénicos de adultos por periodo. Años 1988-2000



Se ha analizado la supervivencia de las indicaciones más frecuentes para cada una de las técnicas y por grupo de edad (0-16 años y mayores de 16 años). En las leucemias agudas, dado que el registro dispone de muchos casos, se ha efectuado un análisis más específico por tipo de leucemia y periodo, 1988-1994 y 1995-2000 (tabla 7), para saber si existen diferencias significativas entre los diferentes grupos según el tipo de TPH. Únicamente en el caso de la leucemia aguda no linfoblástica en primera remisión de la población adulta, dichas diferencias son significativas ($p = 0,02$). En general, los enfermos con un trasplante autólogo tienen una supervivencia superior a la de los que han recibido un TPH alogénico. El resultado de las demás indicaciones se muestra en la tabla 8.

Tabla 7. Leucemias agudas: supervivencias globales al 1^{er} y 3^{er} año del trasplante por grupo de edad. Periodo 1988-2000

Indicación	Trasplante autólogo			Trasplante alogénico			p
	Supervivencia			Supervivencia			
	Nº	1 ^{er} año	3 ^{er} año	Nº	1 ^{er} año	3 ^{er} año	
NIÑOS (0-16 años):							
1^{er} periodo (1988-1994)							
LANL 1ª remisión	51	68,6	58,8	34	70,6	61,8	0,64
LAL 1ª remisión	41	61,0	56,1	26	61,5	53,8	0,83
LAL 2ª remisión	74	55,4	35,1	51	47,1	41,2	0,63
2º periodo (1995-2000)							
LANL 1ª remisión	32	71,0	61,2	13	83,9	-	0,11
LAL 1ª remisión	26	67,0	56,7	17	66,7	66,7	0,95
LAL 2ª remisión	40	63,3	52,0	46	64,9	55,1	0,86
ADULTOS (>16 años):							
1^{er} periodo (1988-1994)							
LANL 1ª remisión	81	66,7	50,6	66	50,0	37,9	0,02
LAL 1ª remisión	49	61,2	38,8	40	50,0	37,5	0,24
LAL 2ª remisión	22	50,0	27,3	20	45,0	-	0,39
2º periodo (1995-2000)							
LANL 1ª remisión	106	73,4	61,4	50	63,2	50,3	0,17
LAL 1ª remisión	36	67,0	48,7	25	48,9	48,9	0,67

- Falta de casos

Tabla 8. Supervivencias globales al 1^{er} y 3^{er} año del trasplante autólogo por indicación. Período 1988-2000

Indicación	Supervivencia (%)		
	Nº	1 ^{er} año	3 ^{er} año
ADULTOS			
Linfoma no hodgkiniano:			
- malignidad alta/intermedia, remisión parcial después del tratamiento de inducción	104	68,9	50,8
- en segunda o ulterior remisión, completa o parcial	121	77,6	64,0
- linfoma de alto riesgo en primera remisión	80	87,0	87,0
- linfoma folicular en segunda remisión completa o parcial	38	91,0	75,2
Enfermedad de Hodgkin:			
- en remisión parcial después del tratamiento de inducción	26	89,4	77,8
- después de recaída precoz con respuesta completa o buena parcial	83	85,6	67,9
Mieloma múltiple:			
- con respuesta objetiva al tratamiento	142	86,1	66,3
NIÑOS			
Anemia de Fanconi	26	69,2	61,5

Tumores sólidos

Tal como ya se ha comentado en otros apartados de este informe, el tipo de tumor sólido más frecuente es el cáncer de mama. No obstante, en la tabla 9 se muestran, por grupo de edad, las indicaciones más frecuentes y la media de edad de los enfermos para cada una de ellas. De los 439 enfermos menores de 16 años que han recibido un TPH autólogo, en 113 (25,7%) la causa del trasplante ha sido un tumor sólido. En la población adulta dicho porcentaje es mayor (37,8%), correspondiendo a 804 enfermos, de los que 648 (80,6%) tenían como indicación de trasplante un cáncer de mama (tabla 10).

Tabla 9. Número de enfermos por grupo de indicación (0-16 años). Periodo 1988-2000

Grupo de indicación	Nº	%	Media de edad
Enfermedad de Ewing	28	24,8	12,3
Neuroblastoma	49	43,4	5,2
Sarcoma	14	12,4	7,8
Tumor de células germinales	3	2,6	5,1
Tumor de Wilms	7	6,2	9,6
Tumores de SNC infantiles	12	10,6	10,0
Total	113	100,0	

Número de niños: 63; media de edad: 7,4 años. Rango: 1,2 - 16,6 años.

Número de niñas: 50; media de edad: 8,9 años. Rango: 1,0 - 16,8 años.

Tabla 10. Número de enfermos por grupo de indicación (> 16 años). Periodo 1988-2000

Grupo de indicación	Nº	%	Media de edad
Cáncer de mama	648	80,6	46,1
Cáncer de ovario	40	5,0	48,6
Enfermedad de Ewing	30	3,8	23,0
Neuroblastoma	1	0,1	22,4
Sarcoma	17	2,1	26,8
Tumor de células germinales	53	6,6	30,1
Tumor de Wilms	1	0,1	30,5
Tumores de SNC infantiles	8	1,0	32,8
Otros tumores sólidos	6	0,7	48,8
Total	804	100,0	

Número de hombres: 99; media de edad: 30,2 años. Rango: 17,1 - 62,7 años.

Número de mujeres: 705; media de edad: 45,7 años. Rango: 17,1 - 69,0 años.

Dado el pequeño número de casos de que dispone el registro, sólo se ha podido analizar la supervivencia de algunas de estas indicaciones: el neuroblastoma en niños y los tumores de células germinales en adultos (tabla 11).

Tabla 11. Supervivencias globales al 1^{er}, 2^o y 3^{er} año del trasplante autólogo por indicación. Periodo 1988-2000

Indicación	Nº	Supervivencia		
		1 ^{er} año	2º año	3 ^{er} año
NIÑOS				
Neuroblastoma:				
- estadio III o IV en niños de edad superior a 1 año, en primera remisión completa o buena remisión parcial	27	72,8	67,2	55,4
ADULTOS				
Tumor de células germinales:				
- casos de alto riesgo, en remisión completa o parcial y marcadores mínimos	34	79,0	71,2	71,2

Cáncer de mama

Descripción de la población

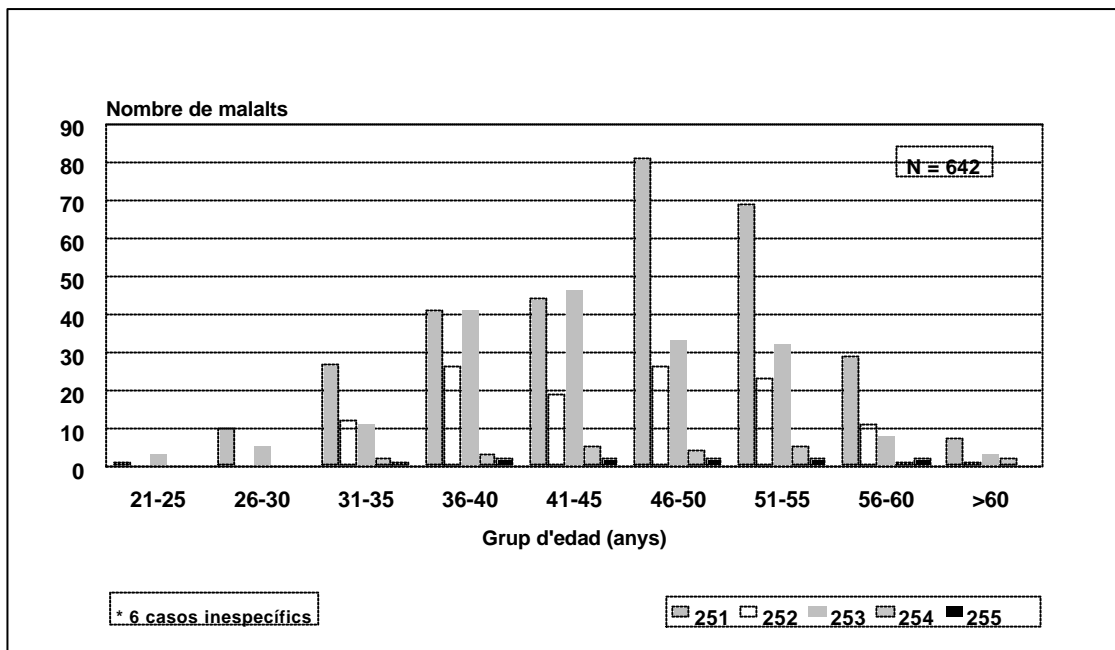
Edad y sexo

En la figura 18 puede observarse la distribución de los enfermos en función del grupo de edad al que pertenecen y la indicación del trasplante.

La edad media varía en función de la indicación: 251 (46,9 años); 252 (46,2 años); 253 (44,8 años); 254 (47,2 años) y 255 (47,5 años). Hay que tener en cuenta que sólo tenemos 25 y 11 casos, respectivamente, de las indicaciones 254 y 255, ya que son indicaciones más recientes.

Los 4 casos de TPH practicados a hombres pertenecen a las indicaciones 251 (1), 252 (1) y 253 (2) siendo la media de edad de 53,6 años (rango 44-62 años). La media de edad de las mujeres es de 46,1 años (rango 21-65 años).

Figura 18. Distribución de los enfermos por indicación y grupo de edad.
Periodo 1992-2000



Indicación

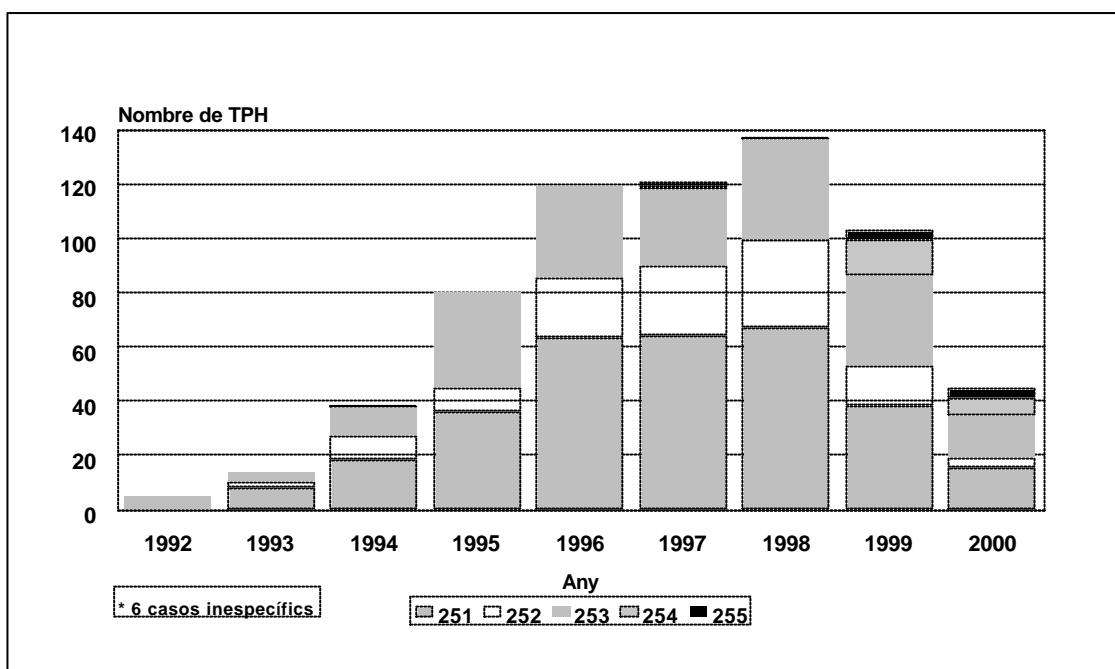
A partir del año 1999 el tratamiento con TPH del cáncer de mama sólo puede realizarse en el ámbito de protocolos institucionales o cooperativos y aprobados por las correspondientes comisiones. Por esta razón la actividad de trasplante disminuye notablemente a partir de este año tal como puede apreciarse en la figura 17.

Las indicaciones aprobadas por la Comisión asesora de TPH para este tipo de tratamiento son:

Código	Definición
251	Estadio II o III y 10 o más ganglios axilares con invasión.
254	Estadio II o III, a partir de 4 ganglios y hasta 9 ganglios axilares con invasión.
252	estadio III y carcinomas inflamatorios independientemente del estadio, después de respuesta parcial a la quimioterapia de inducción.
253	Estadio IV en remisión completa o parcial muy importante, después de la quimioterapia de inducción.
255	Estadio IV-NEE (enfermedad metastásica o en recaída que después del tratamiento quirúrgico y/o radioterápico quede sin evidencia clínica de la enfermedad).

Desde el año 1992 hasta el año 2000 se han efectuado 668 trasplantes autólogos a 648 enfermos de cáncer de mama (644 mujeres y 4 hombres).

Figura 17. Distribución de los TPH por año de trasplante e indicación. Periodo 1992-2000



Mortalidad

De los 642 enfermos de cáncer de mama que han recibido un TPH desde 1992, 156 (24,3%) han causado exitus, aunque la mortalidad varía en función de la indicación y el año de trasplante.

Si nos fijamos en los últimos cuatro años del periodo (en los anteriores el número de casos es muy pequeño), podemos observar una clara tendencia a la disminución de la mortalidad en cada una de las indicaciones, tanto al primer año del trasplante como al tercer año (tabla 12). Esta tendencia únicamente se ve alterada el año 1998 con un pequeño aumento a los tres años del trasplante.

Si efectuamos el análisis para cada una de las indicaciones, observamos que las de más baja mortalidad son la 251 y la 252 tanto al primer como al tercer año del trasplante. Pero es en la indicación 253 en la que ha disminuido más la mortalidad, que ha pasado del 44,1% en 1995 al 26,5% en 1998.

La mortalidad global por toxicidad, calculada a los 100 días del trasplante, es muy baja 1,2% (8 casos).

Tabla 12. Mortalidad al año y a los 3 años del trasplante. Periodo 1992-1999

Año	251			252			253		
	n TPH	Mortalidad		n TPH	Mortalidad		n TPH	Mortalidad	
		1 ^{er} año	3 ^{er} año		1 ^{er} año	3 ^{er} año		1 ^{er} año	3 ^{er} año
1992	-	-	-	-	-	-	5	-	60,0%
1993	8	12,5%	12,5%	2	-	-	4	-	25,0%
1994	18	-	22,2%	9	22,2%	33,3%	10	-	20,0%
1995	35	8,6%	20,0%	9	-	11,1%	34	8,8%	44,1%
1996	62	4,8%	17,7%	22	18,2%	27,3%	32	15,6%	40,6%
1997	64	4,7%	12,5%	26	15,4%	30,8%	23	8,7%	26,1%
1998	65	4,6%	16,9%	31	3,2%	19,4%	34	8,8%	26,5%
1999	38	5,3%	/	15	-	/	28	7,1	/

/ Falta tiempo de seguimiento

Supervivencia

El análisis de la supervivencia se ha efectuado únicamente para las indicaciones 251, 252 y 253, ya que el registro no cuenta todavía con suficientes casos de las demás indicaciones; se han utilizado el método Kaplan-Meier y la prueba de significación Log Rank.

En las figuras 19 y 20 pueden observarse la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad para cada una de las indicaciones estudiadas.

Se observan diferencias muy significativas entre las indicaciones tanto en el análisis global de la supervivencia del enfermo ($p = 0,0001$) como en la supervivencia libre de enfermedad (figura 20). En este segundo grupo, se observa un claro descenso en la indicación 253. Existe un número importante de recidivas sobre todo a partir del tercer año.

En el análisis del grupo de enfermos con indicación 251 se ha tenido en cuenta el número de ganglios axilares afectados comparándose los que tienen entre 10 y 20 ganglios y los que superan los 20 (tabla 13). La supervivencia libre de enfermedad es mejor en los enfermos con menos de 20 ganglios afectados en los dos primeros años después del trasplante, aunque dicha diferencia no es significativa (0,1). No obstante, estos resultados deberían interpretarse con prudencia dado el bajo número de casos en lo que respecta al grupo de más de 20 ganglios.

En cuanto a la indicación 252, se ha comparado la supervivencia libre de enfermedad entre el cáncer inflamatorio y el no inflamatorio. En este caso tampoco se han hallado diferencias significativas, aunque la supervivencia es mejor en este último grupo.

Figura 19. Supervivencia global por indicación. Periodo 1992-2000

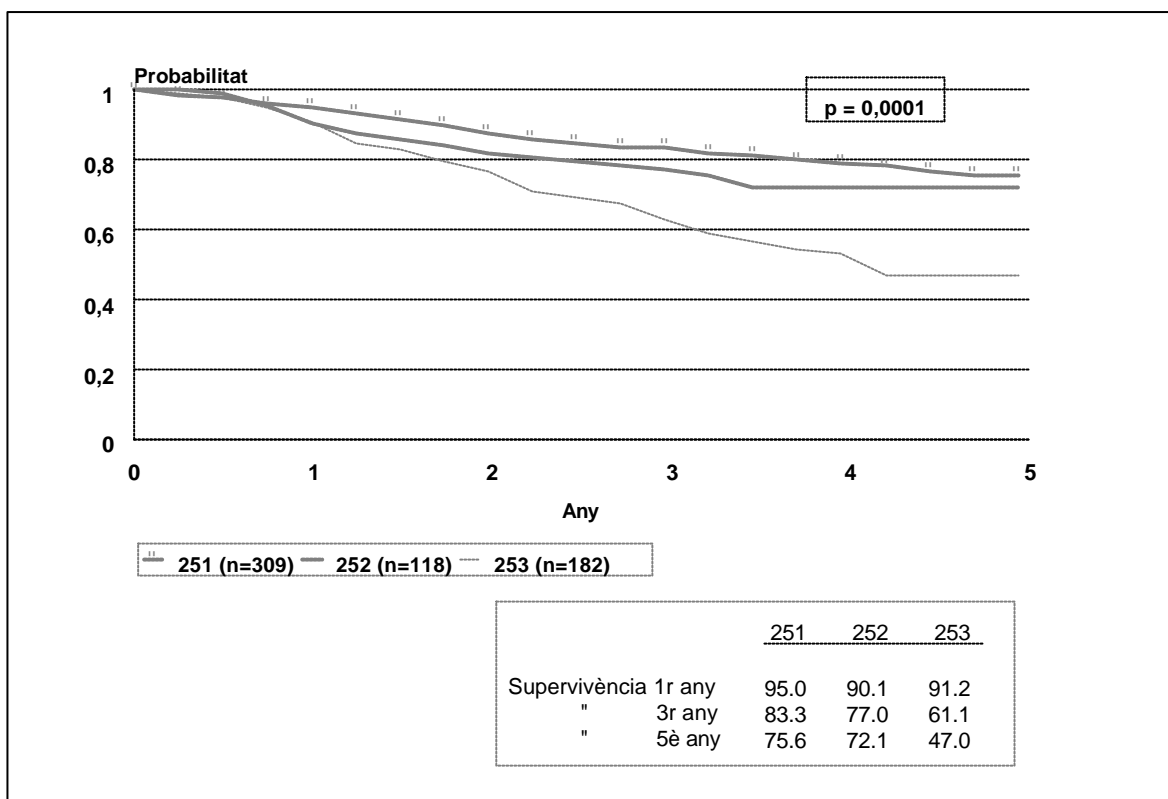
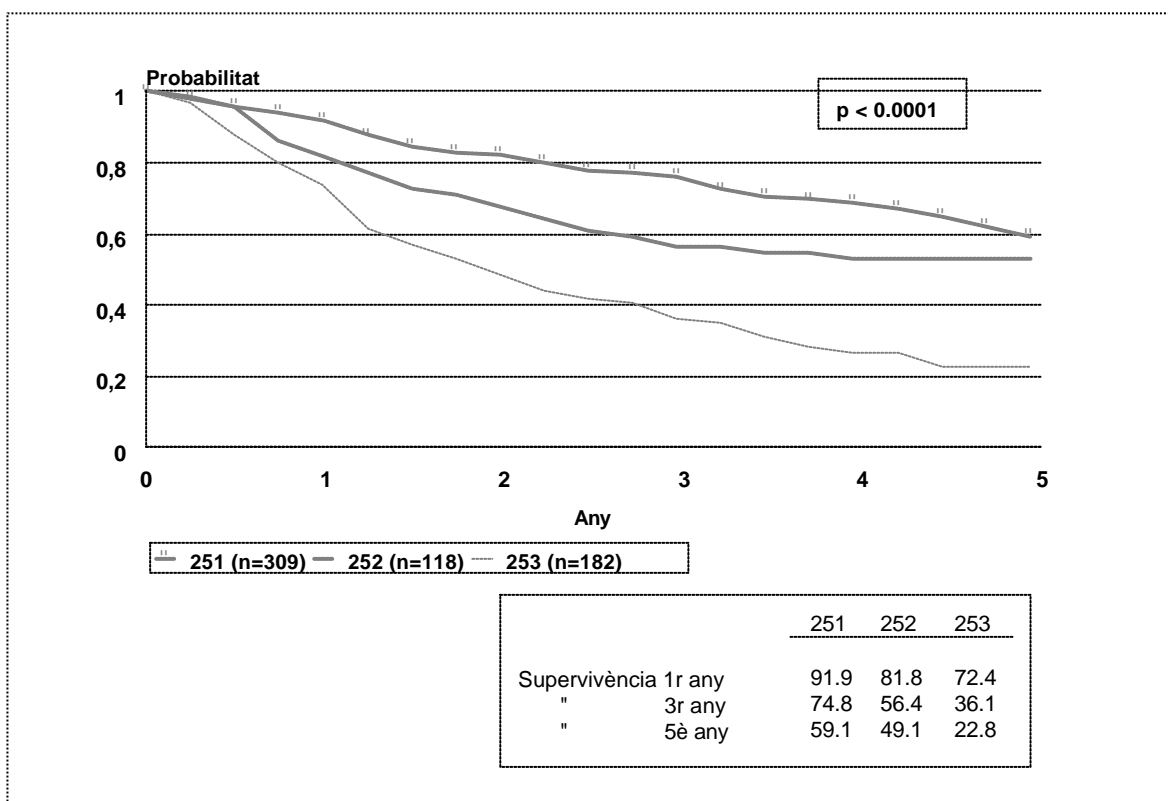


Figura 20. Supervivencia libre de enfermedad por indicación. Periodo 1992-2000



En lo que respecta a la enfermedad en estadio IV (253) se han encontrado diferencias significativas ($p = 0,0001$) entre los enfermos en remisión completa antes de la quimioterapia a altas dosis y los de remisión parcial.

Tabla 13. Supervivencia libre de enfermedad. Periodo 1992-2000

Indicación	n	Supervivencia %			p
		1 ^{er} año	2 ^o año	3 ^{er} año	
251					
10-20 ganglios axilares afectados	214	92,7	83,8	74,3	0,1
>20 ganglios axilares afectados	48	85,0	75,4	72,0	
252					
carcinomas inflamatorios	40	78,9	59,9	51,2	0,3
carcinomas no inflamatorios	77	83,1	72,3	59,3	
253					
Remisión completa	104	80,3	53,5	44,9	0,0001
Remisión parcial	63	58,7	31,3	19,2	

Agradecimientos

A todo el personal de los centros autorizados para practicar trasplante de progenitores hemopoyéticos en Cataluña, por su colaboración en la notificación de los datos de los enfermos que reciben este tipo de tratamiento. Su participación ha sido imprescindible para la elaboración de este informe.

Centros notificadores

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital General de Catalunya, Hospital General de la Vall d'Hebron, Hospital Maternoinfantil de la Vall d'Hebron, Hospital de Sant Joan de Déu, Hospital Mútua de Terrassa, Hospital de Lleida Arnau de Vilanova, Hospital de Tarragona Joan XXIII, Institut Català d'Oncologia, Institut d'Oncologia Corachan, Institut Universitari Dexeus, Centre Mèdic Teknon.

Grupo de trabajo de tumores sólidos

Dr. J.R. Germà, Institut Català d'Oncologia; **Dr. J.J. Grau**, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona; **Dr. J. Macià**, Hospital de Lleida Arnau de Vilanova; **Dr. A. Modolell**, Institut d'Oncologia Corachan; **Dra. A. Montes**, Institut Català d'Oncologia; **Dr. B. Queralt**, Hospital General de la Vall d'Hebron; **Dr. C. Solà**, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; **Dr. M. Sureda**, Hospital General de Catalunya.