



Enero 2023

## Grupo de Trabajo de Infección Fúngica Invasiva

### Revisor

Laura Ferreras-Antolin.

### Referencia del artículo

Lehrnbecher, T., Groll, A.H., Cesaro, S. et al. Invasive fungal diseases impact on outcome of childhood ALL – an analysis of the international trial AIEOP-BFM ALL 2009. *Leukemia* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01768-x>

### Pregunta y tipo de estudio

En niños con leucemia linfocítica aguda (LLA), los requerimientos de profilaxis antifúngica no están claramente definidos. Mediante un estudio prospectivo, internacional y multicéntrico los autores intentan definir aquellas características clínicas asociadas a un mayor riesgo de infección fúngica invasiva (IFI) y, por lo tanto, posiblemente puedan beneficiarse de la administración de profilaxis antifúngica.

### Resumen

#### 1. Material y Métodos

La población de estudio estaba constituida por 6136 niños incluidos como pacientes en el estudio internacional, multicéntrico, prospectivo y aleatorizado fase III, AIEOP-BFM-ALL2009 (*EudraCT 2007-004270-43*). Este estudio incluía pacientes entre 1 y 18 años con LLA no Philadelphia positivo (BCR/ABL o t(9;22)). La inclusión de pacientes tuvo una duración de prácticamente siete años y cada sujeto tuvo un seguimiento de unos seis años (RIC 4.7 - 7.6 años).

Se registraron todos los eventos adversos ocurridos durante el periodo de estudio y la presencia de una IFI fue considerada como un evento adverso grave. Los casos de IFI se evaluaron y clasificaron por dos expertos en las categorías de probada, probable, posible y no IFI, basándose en los criterios de la EORTC/MSG (Donnelly JP, CID, 2020).

Los autores contactaron con los diferentes centros para completar los datos específicos de pacientes con IFI. Si un paciente presentó más de dos IFIs, únicamente el primer episodio fue incluido en el análisis.

En los métodos estadísticos se incluyó el tiempo de supervivencia libre de eventos (calculado como el tiempo desde el diagnóstico hasta el primer evento; definido éste como muerte durante la inducción, resistencia, recaída, muerte en remisión completa o desarrollo de una segunda neoplasia). La supervivencia general se calculó mediante la prueba de Kaplan Meier y comparado mediante el método estadístico de log-rank. Las funciones de incidencia acumulada de recaída y de mortalidad asociada al tratamiento se generaron mediante el método de Kalbfleish y Prentice, y se compararon mediante el test de Gray. Así mismo, las asociaciones entre variables categóricas se analizaron mediante las pruebas de chi-cuadrado y el test exacto de Fisher, y para las variables continuas se usó el test de Wilcoxon. Las variables para el estudio uni- y multivariante se eligieron basándose en literatura previa (Fisher et al, 2018; Schmidt et al, 2021). La significación estadística se definió en  $p \leq 0.05$ .

## 2. Resultados

### 2.1. Incidencia y factores de riesgo de IFI.

De los 6136 pacientes incluidos en el estudio AIEOP-BFM ALL2009, 419 (6.8%) presentaron sospecha clínica de IFI. De éstos, 148 se categorizaron como IFI posible, 101 como IFI probable y 132 como IFI probada.

De los 233 pacientes con infección probable/probada, 65 presentaron infección por levaduras y 159 por hongos filamentosos, en tres casos IFI por ambos, en un caso no hubo identificación fúngica y cinco de las IFI fueron causadas por *Pneumocystis jirovecii*.

No se dispuso de datos sobre profilaxis antifúngica en los pacientes incluidos.

La incidencia de IFI probable/probada fue 3.8%; y al incluir las infecciones posibles, el porcentaje ascendió a un 6.2%. Para el análisis final se excluyeron los pacientes con infección simultánea por levaduras y hongos filamentosos, los casos con un hongo no identificado y aquellos con *Pneumocystis jirovecii*; resultando en un total de 6127 pacientes con 148 infecciones posibles y 224 probables/probadas.

La mayoría de los pacientes fueron tratados en Alemania (n=2405) e Italia (n=2098), la distribución en el resto de los países fue: Austria (n=370), Suiza (n=243), Israel (n=277), República Checa (n=407) y Australia (n=327). Los autores encontraron diferencias significativas en la incidencia de IFI entre los diferentes

países, variando desde 1.9% a 7.9%,  $p < 0.0001$ . El sexo no mostró una asociación significativa.

En el estudio univariante la edad mostró asociación significativa con la incidencia de IFI (y especialmente con la infección por hongos filamentosos), en edades superiores a 12 años y especialmente por encima de los 15 años (incidencia 10.1% IFI probable/probada y 6% para IFI posible). Los niños con síndrome de Down no presentaron una incidencia superior.

Un subanálisis limitado a 368 pacientes de quienes se disponía de datos de recuento de neutrófilos/ $\text{mm}^3$  al diagnóstico de la LA, demostró diferencias significativas entre estas cifras y el tipo diagnóstico de IFI. Aquellos pacientes que no desarrollaron IFI, la cifra de neutrófilos mediana fue de 1037/ $\text{mm}^3$  (primer y tercer cuartil, 233; 4026); IFI posible 6599 (1483; 16510) e IFI probable/probada 2163 (1697; 14660) ( $p = 0.027$ ). Estas cifras se correlacionaron con los leucocitos totales al diagnóstico; aquellos pacientes con cifras más altas ( $> 100.000/\text{mm}^3$ ) demostraron un riesgo mayor de IFI probable/probada ( $p = 0.018$ ).

En el estudio univariante, la respuesta a tratamiento fue también evaluada. Los pacientes con un porcentaje de blastos superior al 10% al día 15 del tratamiento quimioterápico demostraron un mayor riesgo de IFI probable/probada (8.3%) o posible (5.6%), comparada con aquellos pacientes con blastos  $< 10\%$  ( $p < 0.0001$ ). Una asociación similar fue encontrada con la intensidad en el tratamiento.

En cuanto a las fases de la quimioterapia, la mayor incidencia de IFI probable/probada fue durante la inducción y la consolidación.

En regresión logística los factores edad  $\geq 12$  años y presencia de blastos  $> 10\%$  al día 15 del tratamiento se asociaron con un mayor riesgo de IFI probable/probada (OR 1.4 [95% CI 1.3; 1.6] y OR 2.3 [95% CI 1.7; 3.2] respectivamente,  $p < 0.0001$ ).

## *2.2. Impacto de la IFI en la duración de la quimioterapia intensiva.*

Los pacientes con IFI probable/probada requirieron tratamientos quimioterápicos más largos (específicamente de las fases de mayor intensidad, sin considerar la fase de mantenimiento), esta asociación se mantuvo estadísticamente significativa incluso tras la estratificación según riesgo (ie. Intensidad de la quimioterapia),  $P = 0.0004$ .

## *2.3. Resultados finales*

Un total de 24 y 25 pacientes con IFI probable/probada fallecieron tras 6 y 12 semanas respectivamente, (tasa de mortalidad 10.7% y 11.2%). La mortalidad general al año del diagnóstico de IFI probable/probada fue del 12.1% (23/159);

6.1% en casos de pacientes con hongos levaduriformes (4/65) y 14.5% (23/159) para aquellos con diagnóstico por hongos filamentosos ( $p=0.08$ ).

En el estudio multivariante, el hazard ratio (HR) de la supervivencia libre de eventos a los 5 años fue significativa para los pacientes con IFI probable/probada (1.86, [95% CI 1.42-2.45]); en aquellos pacientes mayores de 12 años (HR 1.14, [95% CI 1.07-1.21]); en aquellos con escasa respuesta al tratamiento definida como presencia de >10% de blastos tras 15 días de tratamiento (HR 1.52, [95% CI 1.26-1.82]) o para aquellos con enfermedad mínima residual medida por PCR al día 33 (HR 2.08, [95% CI 1.76-2.45]),  $p<0.001$  para todos los factores. De forma similar, el HR a los 5 años de supervivencia general para los pacientes con IFIs probables/probadas fue HR 2.51 (95% CI 1.79-3.51); para los pacientes mayores de 12 años, 1.32 (95% CI 1.21-2.15); en aquellos pacientes con poca respuesta al tratamiento (>10% de blastos tras 15 días de tratamiento), HR 1.74 (95% CI 1.35-2.24) y finalmente el HR fue 2.61 (95% CI 2.04-3.34), para aquellos con enfermedad mínima residual (día 33);  $p<0.001$  respectivamente.

### 3. Conclusiones

En el estudio se observó una incidencia de IFI baja en la población con leucemia linfóide aguda. Se definen como factores independientes la edad y la falta de respuesta inicial a quimioterapia. Los autores proponen que futuros estudios se diseñen teniendo en cuenta estas consideraciones, así como estudios aleatorizados con el uso de profilaxis antifúngica. La profilaxis antifúngica puede tener un impacto en los resultados generales de los pacientes con LLA. Éste estudio demuestra que la IFI probable/probada es un factor de riesgo independiente tanto para la supervivencia global como para el tiempo libre de eventos en estos pacientes.

## Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

Principales aportaciones de este estudio:

1. Datos multicéntricos sobre la incidencia de IFI en LLA pediátrica (grupo que clásicamente se ha considerado de bajo riesgo, pero en el que hay una preocupación creciente sobre el riesgo de IFI). Se confirma una "baja" incidencia (<10%), aunque se establecen factores de riesgo a valorar y en cuya presencia se debe considerar profilaxis dirigida. Se evidencian diferencias entre centros, por lo que cada centro debe conocer su propia incidencia para adaptar las recomendaciones de profilaxis a sus pacientes.
2. Una limitación importante es el hecho de desconocer si algunos de estos centros administraban profilaxis antifúngica de forma sistemática. Así mismo, otra limitación es la falta de homogeneidad en la aproximación diagnóstica (uso de la TAC de tórax o del galactomanano) entre los diferentes centros participantes.

3. Datos multicéntricos actuales sobre epidemiología de IFI en LLA: predominio de filamentosos sobre levaduras; con mortalidad significativa (11%), aunque menos elevada que en otras cohortes.
4. Datos sobre la edad (>12 años) como factor de riesgo. Mientras en otras entidades como la leucemia mieloide aguda o el trasplante de progenitores hematopoyéticos, la edad se ha asociado a un mayor riesgo de IFI, previos estudios mostraban datos contradictorios en casos LLA.
5. Los autores proponen estudios aleatorizados para la evaluación de la profilaxis antifúngica; considerada en pacientes  $\geq 12$  años o en aquellos con poca respuesta al tratamiento quimioterápico durante la inducción.
6. El hallazgo de leucocitosis y neutrofilia en el debut está asociado con un riesgo mayor de IFI probable/probada, lo cual contrasta con hallazgos en leucemia mieloide aguda; en estos pacientes la neutropenia es el principal factor de riesgo de IFI.
7. Datos sobre el impacto significativo que las IFIs probables/probadas tienen en a) duración total del tratamiento quimioterápico (fases de mayor intensidad), b) supervivencia general y c) supervivencia libre de eventos.