

Resultados del tratamiento de leucemias linfoblásticas agudas recaídas en pediatría. Experiencia en una institución

Myriam R. Gutter¹, Elizabeth M. Alfaro¹, Jorge Rossi²,
Marta Gallego³, Cristina Alonso¹ y María S. Felice¹

¹Servicio de Hematología y Oncología

²Servicio de Inmunología y Reumatología

³Servicio de Genética

Hospital Nacional de Pediatría "Juan P. Garrahan"
Combate de los Pozos 1881, Buenos Aires, Argentina
Tel/Fax 54-11-43084300 / 43085325, CPa1245
Correo electrónico: myriamgutter@yahoo.com

Trabajo premiado en categoría investigación clínica en el
XIX Congreso Argentino de Hematología

Fecha de recepción: 10/10/09

Fecha de aprobación: 30/10/09



ARTÍCULOS
ORIGINALES

HEMATOLOGIA, Vol. 14 N° 1: 4-10
Enero-Marzo, 2010

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades malignas son la 1^{ra} causa de muerte asociada a enfermedades en los pacientes pediátricos en la Ciudad de Buenos Aires¹. Las leucemias agudas constituyen un tercio de las mismas, siendo la neoplasia más frecuente en la población de pacientes menores de 15 años. El 75% de las leucemias agudas son Leucemias Linfoblásticas Agudas (LLA); actualmente el 80% de los niños con esta patología (en nuestro medio aproximadamente el 70%³) logra curarse con quimioterapia convencional, con mínimas secuelas². El tratamiento de elección para las LLA pediátricas es la quimioterapia, cuya intensidad se determina teniendo en cuenta el riesgo de que los pacientes no respondan al tratamiento, o respondan y luego la enfermedad recaiga. Si bien aproximadamente el 97% de las LLA de diagnóstico inicial alcanza la Remisión Completa (RC) luego de la fase de inducción del tratamiento, entre 25-30% de las mismas presenta una reaparición de la enfermedad. Por lo tanto, la principal causa de fracaso del tratamiento quimioterápico sigue siendo en nuestros días la recaída de la enfermedad, y de los niños que recaen no más del 30% podrá curarse con un 2^{do} tratamiento. Tanto por su frecuencia, relacionada con la incidencia general de las LLA en pediatría, como por su respuesta al tratamiento y pronóstico, las recaídas de LLA constituyen una entidad diferente a las LLA de novo⁴.

En el presente trabajo reportamos los resultados del tratamiento de 172 pacientes evaluables ingresados al Hospital Nacional de Pediatría "Juan P. Garrahan" (HPG) que fueron tratados de acuerdo al Protocolo LLA-REC 97, basado en la estrategia de tratamiento del grupo BFM. Los objetivos principales fueron evaluar los resultados de dicho tratamiento de acuerdo a la respuesta al mismo, las características de los pacientes, la duración de la 1^{ra} RC, el inmunofenotipo de la LLA y el sitio de la recaída^{5,6}.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de los resultados del Protocolo LLA-REC 97. Se revisaron las historias clínicas y las bases de datos correspondientes de 245 pacientes con recaída de LLA diagnosticados y tratados en el HPG, desde Setiembre de 1994 hasta Agosto de 2009. Para el presente análisis no fueron evaluables 73 (29%) pacientes debido a: haber recibido diferentes tratamientos quimioterápicos (n: 36), administración de cuidados paliativos por tratarse de recaídas sin opciones terapéuticas (n: 26) y a no contar con datos suficientes para su evaluación (n: 11). El diagnóstico de recaída se confirmó a través de citomorfología de sangre periférica, médula ósea (PAMO), LCR (PL) y, en los casos correspondientes a infiltración testicular u otro sitio extramedular, a través de material obtenido por punción con aguja

fina o biopsia del sitio comprometido. Se realizaron además estudios citoquímicos, de citometría de flujo para determinar el inmunofenotipo de los blastos y estudios cito-genéticos/moleculares.

Los pacientes fueron estratificados en grupos de riesgo de acuerdo al momento de la presentación de la recaída, su localización y el inmunofenotipo de la LLA inicial, definiéndose 3 grupos de riesgo basados en la estrategia de los protocolos de tratamiento del grupo BFM (Tabla 1).

El tratamiento quimioterápico (Grafico 1 y Tabla 2) incluía una prefase con prednisona como monodroga y un bloque de quimioterapia de alta intensidad (como inducción de la RC), seguido por 5 bloques de intensidad similar, seguidos de radioterapia de SNC preventiva (1200 cGy en todos los pacientes), terapéutica (2500 cGy en los pacientes con recaídas de SNC) y/o testicular terapéutica (2500-3000 cGy en todos los pacientes con recaídas testiculares). Luego los pacientes recibían una fase de mantenimiento rotacional semanal con 4 pares de drogas quimioterápicas, hasta cumplir 2 años de tratamiento desde el momento del diagnóstico de la recaída. Todos los pacientes recibieron 1 dosis de triple quimioterapia intratecal (TIT) al diagnóstico, y 1 dosis con cada uno de los bloques de quimioterapia (total 6 dosis). En caso de tratarse de recaídas que comprometían el SNC, se administraban dosis semanales de TIT hasta observarse al menos 2 determinaciones citológicas del LCR con menos de 5 células por ml, libres de blastos.

Los pacientes con recaídas de alto riesgo (grupos REC2 y REC3) con donante idéntico familiar recibían trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH) como consolidación del tratamiento.

La RC se determinaba por la ausencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad, y de blastos en sangre periférica, en LCR y en MO luego del bloque R1, al momento de la recuperación hemopoética.

Análisis estadístico

La respuesta a la fase de inducción se evaluó considerando las siguientes tasas: pacientes que alcanzaron la RC, pacientes que fallecieron durante dicha fase, y pacientes que no respondieron a la quimioterapia.

En el grupo de pacientes que alcanzaron la RC se analizaron los eventos que presentaron (considerándose eventos a las 2^{das} recaídas de la enfermedad), las muertes en RC y las 2^{das} enfermedades malignas.

Los cálculos de las probabilidades de Sobrevida Libre de Eventos (pSLE) y de Sobrevida Libre de Leucemia (pSLL) según sitio y duración de la 1^{ra} RC se realizaron a través del análisis de Kaplan-Meier⁷ y se calculó el Error Estándar (EE) por el método de Peto⁸. Las curvas de sobrevida se compararon a través del test de log-rank⁹. La significación estadística se calculó usando chi-cuadrado o test de Fisher para las variables nominales, y test de Student o test de Wilcoxon para las variables numéricas. La significación estadística será expresada como valores de p e intervalos de confianza del 95% (CI 95%).

RESULTADOS

Las características clínicas y de laboratorio de los pacientes evaluables al momento de presentar una 1^{ra} recaída de su LLA se observan en la Tabla 3.

La respuesta a la fase de inducción fue: RC en 134 pacientes (78%), muerte durante la fase de inducción en 20 pacientes (12%) y respuesta parcial/nula en 18 pacientes (10%). De los 134 pacientes que alcanzaron la RC, 69 (52%) presentaron una 2^{da} recaída de su LLA, con una duración media de la 2^{da} RC de 18,8 (rango: 0,7-88,8) m, 10 (7%) fallecieron en RC y 1 paciente presentó una 2^{da} enfermedad maligna (PNET en SNC). Las 2^{das} recaídas fueron en MO en 50 pacientes, extra-MO 14 (6 en SNC, 5 en testículo, 1 en ojo, 1 en mama y 1 en intestino) y MO combinada (MOc) en 5 casos.

TABLA 1.- Estratificación en grupos de riesgo

Inmunofenotipo Localización Tiempo	NO "T"		"T"	
	Extra-MO	MO y MOc	Extra-MO	MO y MOc
Muy tempranas (hasta 18 m de la RC)	REC 2	REC 3	REC 3	REC 3
Tempranas (18-30 m de la RC)	REC 1	REC 2	REC 2	REC 3
Tardías (30-48 m de la RC)	REC 1	REC 2	REC 1	REC 2
Muy tardías (+48 m de la RC)	REC 1	REC 1	REC 1	REC 2

TABLA 2.- Tratamiento

Drogas	Dosis	Días administración
<i>Prefase</i>		
Prednisona (VO)	100 mg/m ²	1 al 10
TIT ^a	adecuada por edad	1
<i>Bloque R1</i>		
Dexametasona (EV)	20 mg/m ²	1 al 5
6-Mercaptopurina (VO)	100 mg/m ²	1 al 5
Vincristina (EV)	1.5 mg/m ²	1 y 6
Metotrexato (EV infusión 24hs) ^b	1 g/m ²	1
Citarabina (EV infusión 3hs)	2 g/m ² c/12hs	5
L-Asparaginasa (IM)	25.000 UI/m ²	6
TIT ^a	adecuada por edad	
<i>Bloque R2</i>		
Dexametasona (EV)	20 mg/m ²	1 al 5
6-Mercaptopurina (VO)	100 mg/m ²	1 al 5
Vincristina (EV)	1.5 mg/m ²	1
Metotrexato (EV infusión 24hs) ^b	1 g/m ²	1
Ifosfamida (EV infusión 1h) ^c	400 mg/m ² c/12hs	1 al 5
L-Asparaginasa (IM)	25.000 UI	6
Daunoblastina (EV infusión 24hs)	50 mg/m ²	5
TIT ^a	adecuada por edad	
<i>Bloque R3</i>		
Dexametasona (EV)	20 mg/m ²	1 al 5
Citarabina (EV infusión 3hs)	2 g/m ² c/12hs	1 y 2
Etopósido (EV infusión 1 h)	150 mg/m ²	3 al 5
L-Asparaginasa (IM)	25.000 UI/m ²	6
TIT ^a	adecuada por edad	
<i>Mantenimiento rotacional^d</i>		
Ciclofosfamida (EV infusión 1h)	300 mg/m ² /día x 1	semana 1
Etopósido (EV infusión 1h)	300 mg/m ² /día x 1	semana 3
6-Mercaptopurina (VO)	45 mg/m ² /día x 7	semana 2
Metotrexato (VO) 1 g/m ²	45 mg/m ² /día x 1	semana 2
Citarabina (EV infusión 1h)	300 mg/m ² /día x 1	semana 3
Tenipósido (EV infusión 1h)	150 mg/m ² /día x 1	semana 3
Vincristina (EV)	1.5 mg/m ² /día x 1	semana 4
Dexametasona (VO)	6 mg/m ² /día x 7	semana 4

^aTIT: terapia intratecal

^bRescates con leucovorina, 15 mg/m² a las horas 48 y 54 del inicio de la infusión de MTX

^cMesna 300 mg/m² en las horas 0, 4 y 8 de la infusión de Ifosfamida

^dMantenimiento Rotacional, se repiten los 4 pares de drogas rotándose por semana, todos los meses hasta cumplir 2 años de tratamiento desde la fecha del diagnóstico de la recaída

Con una media de seguimiento de 49 (rango: 4-155) m, continúan en RC 54 pacientes, encontrándose 37 de ellos actualmente fuera de tratamiento.

Recibieron un TCPH 26 pacientes: 1 de ellos fue un TCPH idéntico no relacionado; y los restantes 25, familiares idénticos. De estos 26 pacientes, 12 presentaron 2^{das} recaídas de su LLA a los 10,1 (r 0-37,9) m de la 2^{da} RC, 9 de ellas en MO. Una de ellas presentó cambio significativo interlinaje al momento de la recaída posterior al TCPH, de LLA precursor B

(Bcp) a LMA. Además en 3 casos la 2^{da} recaída fue extra-MO (testículo, intestino y ojo), y 3 pacientes fallecieron en RC debido a complicaciones relacionadas con el TCPH.

La pSLE (EE) fue de 25 (3)%, y la pSLL (EE) de 33 (4)% para el grupo total de recaídas. La pSLE de las LLA recaídas de inmunofenotipo Bcp fue de 28%, y las LLA recaídas de inmunofenotipo T de 6% (p:0,0025); para las LLA recaídas en MO+MOc la pSLE fue de 21% y para las LLA con recaídas extra-

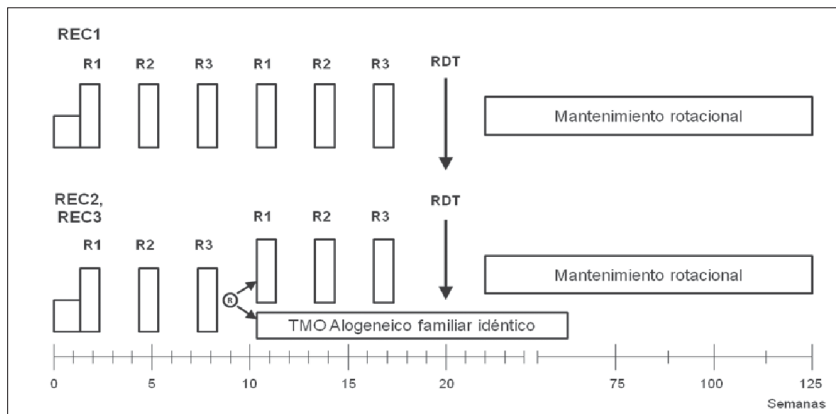


Gráfico 1.- Esquema de tratamiento del Protocolo LLA-REC 97

TABLA 3.- Características de los pacientes evaluables

Características	Pacientes (n=172)
<i>Sexo</i>	
Masculino	118
Femenino	54
Edad media al diagnóstico	9,8 r (1,8-20,8) años
<i>Inmunofenotipo</i>	
Precursor B	153 (89%)
T	19 (11%)
<i>Duración 1ª RC</i>	
<18 m	41 (24%)
18-36 m	79 (46%)
>36 m	52 (30%)
<i>Sitio de REC</i>	
MO	106 (61%)
MOc	27 (17%)
Extra-MO	39 (22%)
- Testículo	12
- SNC	19
- Otras localizaciones	8

MO de 40% (p:0,0061). La pSLE de las recaídas testiculares aisladas fue de 80%, y para las otras LLA recaídas extra-MO no testiculares fue de 12% (p:0,0004). La pSLE de las LLA recaídas a <18m de la 1ª RC fue de 5%, entre 18-36 m de 25% y >36 m de 41% (p:0,0001) (Gráfico 2).

DISCUSIÓN

Las recaídas de LLA constituyen aproximadamente un 25% de las LLA de diagnóstico inicial; este porcentaje indica que son tan frecuentes como la mayoría de los tumores sólidos y las Leucemias Mieloblásticas Agudas (LMA) en la población pe-

diátrica. Debido a su incidencia y a que presentan una respuesta al tratamiento muy diferente a las LLA en su 1er diagnóstico, las recaídas de las LLA deben ser consideradas como entidades absolutamente diferentes. La reaparición de la enfermedad leucémica continúa siendo el principal obstáculo para lograr la curación de las LLA a pesar de la intensificación de los esquemas de tratamiento⁴.

Los factores pronósticos más importantes que definen las probabilidades de mantener una 2da RC son: 1- la duración de la 1ª RC, 2- el inmunofenotipo y 3- el sitio de recaída⁶. En cuanto a la duración de la 1ª RC, no todas las publicaciones definen de igual manera una duración de RC que corresponda a una categoría de pronóstico intermedio, pero la mayoría de los reportes coinciden en incluir como recaídas muy tempranas y tempranas a aquéllas que ocurren dentro de los primeros 18 meses desde el diagnóstico y, generalmente, durante los 2 primeros años de tratamiento (ya sea durante el tratamiento o luego de 6 meses de finalizado el mismo)⁴. Hay acuerdo en la literatura sobre las escasas posibilidades de curación de estas recaídas, que no superan el 15% de pSLL. Por otro lado, en la mayoría de los reportes las recaídas que se presentan entre los 30 y 36 meses desde el diagnóstico presentan pSLL que, si bien es superior a la de las recaídas más tempranas, no alcanza el 50%^{4,5}. Sin embargo, en las recaídas con una duración de la 1ª RC mayor de 36 meses, se han reportado pSLE a los 5 años >50%^{6, 10, 11, 12, 13, 14}. Los resultados observados en nuestro análisis coinciden con la literatura, ya que la pSLE para los niños que recayeron antes de los 18 meses fue de 5% vs 41% para los que recayeron dentro de los 36 meses del diagnóstico¹⁵. En un estudio realizado por Chessells et al.¹⁵, el 74% de los pacientes recayó dentro de los 3 primeros años del diagnóstico; resultados similares se observaron en nuestra población de pacientes,

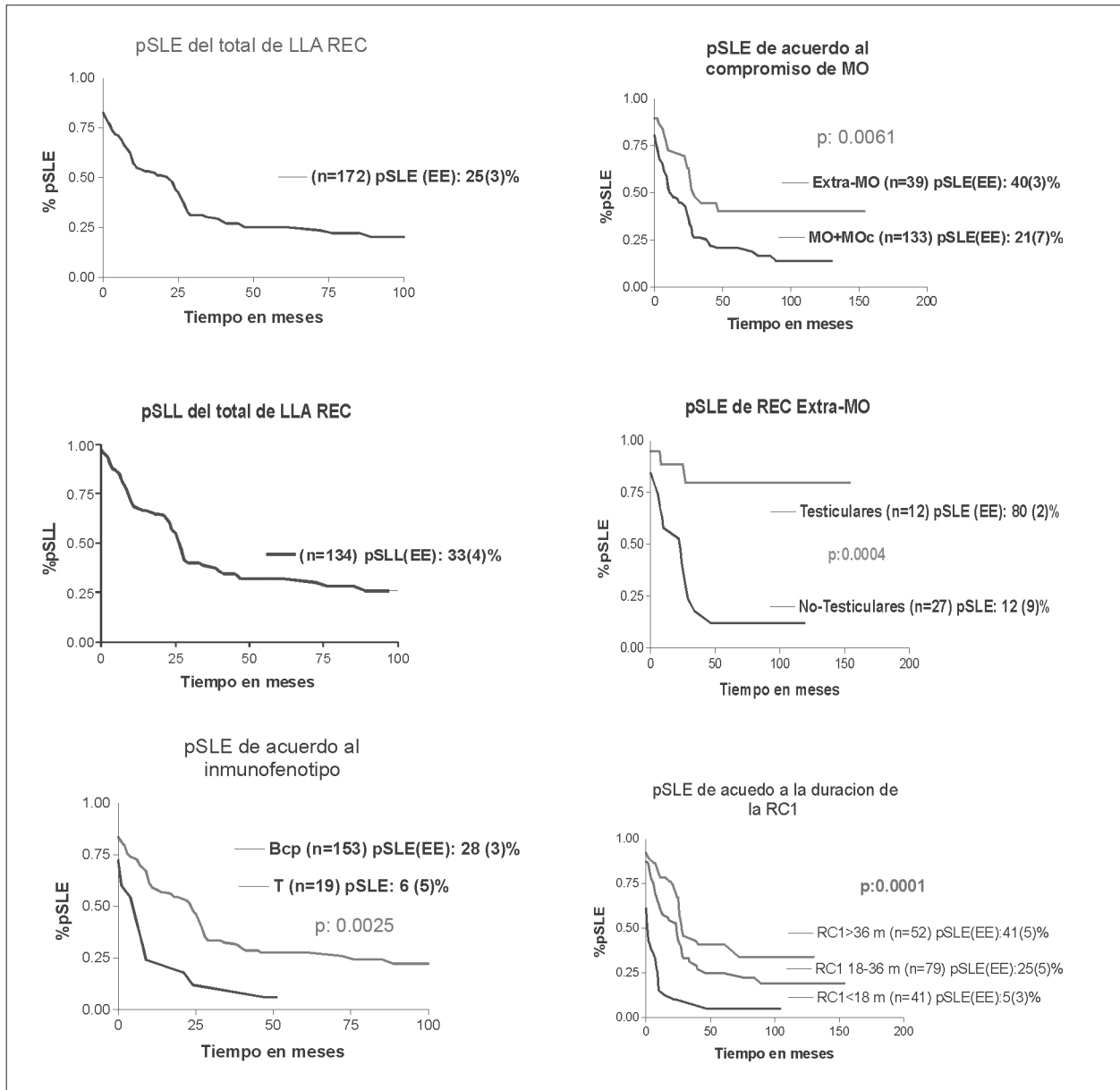


Gráfico 2.- Curvas de sobrevida

ya que un 70% recayó dentro de ese período de tiempo.

En cuanto al inmunofenotipo, se encuentra claramente definido que las recaídas de las LLA de inmunofenotipo T tienen un pronóstico más pobre que las recaídas de LLA Bcp^{11, 16}. En nuestro análisis la pSLL de las LLA-T fue significativamente menor que la de las LLA recaídas Bcp.

Con respecto a la localización de la recaída, diversos estudios han demostrado que las recaídas extramedulares aisladas, principalmente las testiculares, presentaban mejor pronóstico que las recaídas en MO aisladas^{6, 16}. También se ha sugerido

que las recaídas medulares combinadas tenían mejor pronóstico que las medulares aisladas¹⁷. En nuestra serie las recaídas medulares aisladas tuvieron un pronóstico similar a las combinadas, mientras que para las recaídas extramedulares observamos una pSLE significativamente superior a las recaídas en las cuales había compromiso de la MO, ya sea en forma aislada o combinada (40% vs 21%, respectivamente). Cuando analizamos por separado las recaídas aisladas con otras localizaciones diferentes a la testicular, encontramos que la pSLE de las recaídas testiculares fue significativamente superior (80% vs

12%), al igual que lo descrito en la literatura. Probablemente, la pobre pSLE obtenida para las recaídas MOC y en extramedulares no testiculares (en nuestro estudio la mayoría en SNC) pueda explicarse por el momento de recaída y/o por la persistencia de Enfermedad Mínima Residual (EMR), aún en recaídas aparentemente extramedulares puras^{18, 19}. La medición de EMR realizada por técnicas moleculares o inmunológicas durante el tratamiento de la enfermedad ha demostrado tener significado pronóstico, pero la mayoría de estos estudios se ha realizado en pacientes con LLA de reciente diagnóstico²⁰.

Con respecto a la elección del mejor tratamiento para estos pacientes, ha habido controversias acerca de quiénes se beneficiarían del TCPH. En la 1ª comparación sistemática del Bone Marrow Transplant Registry se sugirió que el TCPH es superior a la quimioterapia en las recaídas a menos de 18 meses desde el diagnóstico²¹, al igual que para el estudio Alemán²² y que para la serie reportada por el grupo Italiano²³. En nuestra población de pacientes no es posible hacer una comparación de la utilización de poliquimioterapia vs. trasplante, ya que al tratarse de una randomización biológica solamente el 15% de los pacientes contó con donante relacionado histoiéntico. Otra opción terapéutica sería el TCPH con donante no relacionado, pero el tiempo para la obtención de un donante apropiado es muy prolongado –además de costoso– en nuestro medio, y en general los pacientes presentan nuevas recaídas antes de acceder a este tipo de tratamiento.

Finalmente, si consideramos que los resultados globales de pSLL de las recaídas en general, y de algunos grupos en particular, deben ser mejorados, actualmente es necesario no sólo el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas para este grupo de pacientes, sino también la incorporación de métodos de estudio de seguimiento de la EMR en LLA recaídas con la finalidad de redefinir los grupos de riesgo de esta patología (por Citometría de Flujo o PCR). Esta estratificación de acuerdo a la determinación de EMR y de estudios farmacogenéticos hará necesaria a su vez la aplicación de nuevos agentes quimioterápicos (Clofarabina, Nelarabina, Forodesina, etc.)^{24, 25, 26} y terapias target, que permitirán la realización de tratamientos de mayor intensidad y/o individualizados.

En lo referente a la consolidación de los tratamientos con TCPH, debido a las escasas posibilidades de contar con un donante familiar idéntico y a la demora para la obtención de un donante no relacionado, es necesario el desarrollo y la evaluación de nuevas estrategias TCPH, como son el TCPH haploidéntico^{27, 28, 29} y diversas estrategias de terapia celular, actualmente en estudio.

CONCLUSIONES

En nuestro trabajo podemos concluir que el inmunofenotipo, la duración de la 1ª RC y el sitio de la recaída influyeron significativamente la pSLE, datos que se encuentran en concordancia con lo reportado en la literatura. Los mejores resultados fueron los de las recaídas testiculares.

El TCPH es una opción para un pequeño grupo de pacientes, por lo cual actualmente es necesario el desarrollo de nuevas terapéuticas que permitan mejorar la pSLE de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Sarraqueta P, Bilisky P, Martín H y col. Mortalidad de niños y adolescentes (1-19 años) en la Ciudad de Buenos Aires en 1988. *Arch Arg Pediatr* 1991; 89: 303-318.
2. Pui CH. Childhood leukemias. *NEJM* 1995; 332: 1618.
3. Felice M, Rossi J, Gallego M y col. Evolución y progreso en el tratamiento de LLA. *Medicina Infantil* 2007; XIV: 92-100.
4. Chessells J. Relapsed Lymphoblastic Leukaemia in children: A continuing challenge. *British Journal of Haematology* 1998; 102: 423-438.
5. Lawson E, Harrison G, Richards S et al. The UK experience in treating relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: a report on the Medical Research Council UKALLR 1 study. *British Journal of Haematology* 2000; 108: 531-543.
6. Gaynon P, Qu R, Chapbell R et al. Survival after Relapse in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Impact of Site and Time to First Relapse-The Children's Cancer Group Experience. *Cancer* 1998; 82: 1387-1395.
7. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1955; 53: 457-481.
8. Peto R, Pike MC, Armitage P et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation on each patient. II Analysis and examples. *Br J Cancer* 1997; 35-1.
9. Tarone RE, Wara J. On distribution-free test for equality of survival distribution. *Biometrika* 1997; 64: 156.
10. Berendt H, Van Leeuwen EF, Schurwirth C et al. Bone marrow relapsing occurring as first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *MPO* 1990; 18: 190-196.
11. Henze G, Fengler R, Hartmann R et al. Six year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM group. *Blood* 1991; 78: 1166-1172.
12. Miniero R, Saracco P, Pastore G et al. Relapse after cessation of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a 10 year follow-up study. *MPO* 1995; 24: 71-76.
13. Schroeder H, Garwicz S, Kristinsson J, Siimes MA, Wesenberg F and Gustafsson G. Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based study of 315 patients from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *MPO* 1995; 25: 372-378.
14. Billet AL, Pollock BH, Abshite TC, Buchanan GR. Outcome of children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first bone marrow relapse. *Blood* 1997; 90: 332a.
15. Chessells J, Veys P, Kempfski H. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology* 2003; 123: 396-405.
16. Wheeler K, Richards S, Bailey C, Chessells JM. Comparisons of bone marrow transplant and chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the MRC UKALL

- X experience. **British Journal of Haematology** 1998; 101: 94-103.
17. Buhner C, Hartmann R, Fengler R et al. Superior prognosis in combined compared to isolated bone marrow relapses in salvage therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. **MPO** 1993; 21: 470-476.
 18. Goulden N, Langlands K, Steward C et al. PCR assessment of bone marrow status in "isolated" extramedullary relapse of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. **British Journal of Haematology** 1994; 87: 282-285.
 19. Neale G, Pui C, Mahmoud H et al. Molecular evidence for minimal residual bone marrow disease in children with "isolated" extramedullary relapse of T-cell acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia** 1994; 8: 768-775.
 20. Cave H, van der Werff ten Bosch J, Suci S et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. **NEJM** 1998; 339: 591-598.
 21. Butturini A, Rivera GK, Bortin MM, Gale RP. Which treatment for childhood leukaemia in second remission? **Lancet** 1987; I: 429-432.
 22. Dopfer R, Henze G, Bendr-Gotze C et al. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission after intensive primary and relapse therapy according to the BFM- and CO ALL-Protocols: results of the German Co-operative study. **Blood** 1991; 78: 2780-2784.
 23. Uderzo C, Zurlo MG, Adamoli L et al. Treatment of isolated testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: an Italian multicenter study. **JCO** 1990; 8: 672-677.
 24. Larson R. Three new drugs for Acute Lymphoblastic Leukemia: Clofarabine, Nelarabine and Forodesine. **Semin Oncol** 2007, 34 (Suppl 5): S13-S20.
 25. Jeha S, Gandhi V, Chan KW et al. Clofarabine, a novel nucleoside analog, is active in pediatric patients with advanced leukemia. **Blood** 2004; 103: 784-789.
 26. Faderl S, Gandhi V, O'Brien S et al. Results of a phase 1-2 study of clofarabine in combination with cytarabine (ara-C) in relapsed and refractory acute leukemias. **Blood** 2005; 105: 940-947.
 27. Symons HJ, Fuchs EJ. Hematopoietic SCT from partially HLA-mismatched (HLA-haploidentical) related donors. **Bone Marrow Transplantation** 2008; 42: 365-377.
 28. Lanino E, Sacchi N, Peters C, Giardino S, Rocha V, Dini G. On behalf of the EBMT Paediatric, Acute Leukemia Working Parties and Eurocord. Strategies of the donor search for children with second CR ALL lacking a matched sibling donor. **Bone Marrow Transplantation** 2008; 41: S75-S79.
 29. Lang P, Mueller I, Greil J et al. Retransplantation with stem cells from mismatched related donors after graft rejection in pediatric patients. **Blood Cells, Molecules, and Diseases** 2008; 40: 33-39.