

Clofarabina en pacientes pediátricos con leucemias agudas recaídas o refractarias: la experiencia del Grupo Cooperativo Argentino GATLA

Clofarabine in Pediatric Patients with Refractory or Relapsed Leukemia: the GATLA experience

Veron DA, Riccheri C, Makiya M, Aversa LA, Gutierrez M, Fynn A, Schuttenberg V, Cédola A, Drozdowski C, Caferri H, Bietti J, Gómez S, Elena GO, Arbesu G, Hollmann C, Tramunt B, Tomasetti M, Zirone S, Rossi N, L Martin, P Reichel, Freigeiro D,

Grupo Cooperativo Argentino GATLA/ Academia Nacional de Medicina, Pacheco de Melo 3081, subsuelo, CABA.

davidveronhonc@gmail.com

Fecha de recepción: 19/08/2015
Fecha de aprobación: 24/08/2015



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA: 118 - 125
Volumen 19 n° 2
Mayo - Agosto 2015

Resumen

INTRODUCCIÓN: El pronóstico en leucemias agudas recaídas y refractarias es pobre. La clofarabina es un fármaco activo en este grupo de pacientes de alto riesgo.

OBJETIVO: Reportar la experiencia del Grupo Cooperativo GATLA en pacientes con leucemias agudas recaídas y refractarias tratados con regímenes de quimioterapia que contienen clofarabina.

MATERIAL Y MÉTODOS: Desde junio 2007 a mayo 2013: 76 pacientes (ptes). Edad media: 10,25 años (1-20 a). Sexo: 52 varones y 24 mujeres. 39 pacientes fueron tratados en primera recaída y 32 en recaídas subsiguientes. 5 con enfermedad refractaria. 68 pacientes recibieron quimioterapia combinada en el esquema clofarabina-etoposido-ciclofosfamida (ré-

gimen CLO 218), 6 pacientes clofarabina más citarabina y 2 pacientes fueron tratados solamente con clofarabina (52mg/m²).

LLA: 69 (55 B/14 T). 26/69 (37.7 %) recibieron previamente una sola línea terapéutica y 43/69 (62.3%) fueron tratados con 2 o más esquemas previos a recibir clofarabina. La remisión completa fue lograda en 36 (52.2%) pacientes: 20/36 (55.5%) en primer recaída. 32 (46.3%) no lograron la remisión y 1 (1.5%) paciente fue no evaluable. 14/28 (50%) pacientes en segunda recaída lograron la remisión completa y 2/5 con enfermedad refractaria. La duración media de la remisión obtenida fue de 17 semanas para los pacientes en primera recaída y de 12 semanas para aquellos en segunda recaída. Los

pacientes recibieron hasta un máximo de 4 ciclos de clofarabina: 45 pacientes (65.2%) recibieron 1 ciclo, 16 (23.1%) 2 ciclos, 5 (7.2%) 3 ciclos y solamente 3 (4.5%) pacientes recibieron 4 ciclos.

18/69 pacientes (26%) lograron recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). De ellos, 5/18 están vivos y libres de enfermedad (27.8%). 13 pacientes (72.2%) murieron luego del trasplante: 5 por recaída post trasplante, 5 por causa relacionada al trasplante y 3 por sepsis.

40 (58%) pacientes murieron por progresión de enfermedad. 6 pacientes (8.7%) fallecieron por sepsis y 2 (2.9%) por toxicidad.

PACIENTES CON LMA: 7 en total. Los 4 pacientes con diagnóstico de leucemia refractaria murieron por progresión de enfermedad. De los tres restantes, 1 murió por toxicidad en inducción y 2 lograron la remisión completa (1 paciente logró ser trasplantado y recayó luego del trasplante en tanto que el otro murió por toxicidad en remisión completa).

CONCLUSIONES: clofarabina fue bien tolerada en pacientes intensamente tratados. La tasa de remisión completa y la duración de la remisión fueron superiores cuando la medicación fue introducida tempranamente. 7 de los 8 pacientes vivos necesitaron sólo 1 ciclo para lograr la remisión, y 6 de los 8 recibieron clofarabina como segunda línea terapéutica. La remisión lograda fue corta por lo que el tiempo al trasplante fue un factor determinante en los resultados. Entre los pacientes que recibieron 4 ciclos de clofarabina: 1 evolucionó a anemia aplásica y el restante a un síndrome mielodisplásico e inmunodeficiencia adquirida.

Palabras claves:

Clofarabina,
leucemia linfoblástica aguda pediátrica,
leucemia mieloblástica aguda pediátrica,
leucemia aguda recaída,
leucemia aguda refractaria.

Abstract

INTRODUCTION: The outcome in pediatric patients with relapse-refractory acute leukemias is poor. Clofarabine is an active agent in this high risk group of patients.

PURPOSE: Report the GATLA experience in patients with relapse-refractory acute leukemias treated with clofarabine based regimens.

METHODS: Between June 2007 and May 2013: 76 patients were included. Median age: 10,25 years (1-20 ys). Gender: 52 boys and 24 girls. 39 were treated in first relapse and 32 in subsequent relapses. 5 with refractory disease. 68 patients received chemotherapy combined clofarabine-etoposide-cyclophosphamide (CLO 218), 6 patients received clofarabine plus ara-c therapy and 2 patients were treated with clofarabine alone (52mg / m2).

ALL: 69 (55 B/14 T): 37,6% (26/69) received only 1 prior treatment and 62.3% (43/69) of the patients were treated with 2 or more therapeutic lines prior to

clofarabine regimens. Complete remission (CR) was achieved in: 36/69 patients (52,2 %), 20/36 (55,5%) in first relapse. No response occurred in 32/69 (46,3%) patients. 1 patient (1,5%) was not evaluable. The duration mean of the remission: 17 weeks (first relapse) and 12 weeks (second relapse). 45 patients (65,2%) received only one course of clofarabine, 16 (23,1%) 2 courses, 5 (7,2%) 3 courses and 3 (4,5%) 4 courses. 18/69 (26%) proceeded to Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT): 5/18 (27,8%) are alive and disease free. 13 died after HSCT. Cause of death: 40/69 (58%) disease progression, 6 (8,7%) sepsis, 2 (2,9%) toxicity. 8 alive (5 received HSCT).

AML: 7 patients. 4 with refractory AML died because of progression, 1 patient died in induction from toxicity and 2 achieved CR (1 could undergo HSCT and relapse/ 1 died from toxicity).

Conclusion: In our series, Clofarabine was well tolerated in heavily pretreated children. The response

rate and the durability of remission observed are better when clofarabine regimens are used earlier (first relapse). 7 of the 8 living patients needed only one course of clofarabine to achieve complete remission, and 6 of the 8 received clofarabine as second therapeutic line. Remission was short, so the time to transplantation influenced the results. Between the patients that received 4 courses of

therapy we observed aplastic anemia (1) and MDS (1) with acquired immunodeficiency.

Keywords:

Clofarabine,
pediatric acute lymphoblastic leukemia,
pediatric acute myeloblastic leukemia,
relapsed acute leukemia,
refractory acute leukemia.

Introducción

La leucemia aguda es la enfermedad oncológica más frecuente en pediatría. Al día de hoy, los avances logrados en la terapia han permitido mejorar los resultados y lograr niveles de supervivencia a 5 años cercanos al 85% para pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y del 50% para pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA)¹. Sin embargo, los resultados en niños con enfermedad recaída o refractaria lejos están de lo que se pretende para la enfermedad primaria y no han experimentado mejoría a pesar de los esfuerzos en intensificar la terapia con drogas ya utilizadas en la primera línea^(2,3,4,5). Este grupo particular de pacientes constituye uno de los desafíos más importantes en hemato-oncología pediátrica porque representa una población intensamente tratada, con una incidencia mayor de disfunción de órganos que padece una enfermedad quimiorresistente. Más aún, dado el número de casos nuevos de leucemias agudas por año, la LLA recaída se convierte en la causa de muerte más frecuente por enfermedad oncológica en pediatría por sobre el resto de las neoplasias malignas^(6,7). Este escenario impone la necesidad de alternativas terapéuticas. Siguiendo este camino, Clofarabina es un análogo nucleósido de purinas de segunda generación sintetizado para superar las limitaciones en términos de eficacia y toxicidad no hematológica pero conservando al mismo tiempo las propiedades favorables de la fludarabina y la cladribina. Esta droga inhibe la enzima ADN polimerasa de manera competitiva, inhibe también la enzima ribonucleotido reductasa y deteriora la integridad mitocondrial induciendo apoptosis^(8,9,10,11). Clofarabina constituye entonces una opción terapéutica para el tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia aguda recaída o refractaria.

El Grupo Argentino para el Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) es un grupo cooperativo in-

tegrado por hemato-oncólogos a lo largo del país. GATLA fue fundado el mes de noviembre de 1967 y cuenta con más de 20000 pacientes registrados. Estos pacientes han sido incluidos en 66 protocolos cerrados y en 14 protocolos actualmente en curso diseñados para pacientes adultos y pediátricos, con un reclutamiento aproximado de 500 pacientes nuevos por año. Los protocolos GATLA son llevados a cabo en todo el país incluso por instituciones que no participan activamente en el trabajo de investigación del grupo. El capítulo pediátrico del GATLA incluye 32 centros distribuidos por todo el país y representa alrededor del 70% de los nuevos casos diagnosticados cada año en Argentina.

Propósito

Nos hemos propuesto reportar la experiencia GATLA en pacientes con leucemias agudas recaídas o refractarias que recibieron tratamiento con regímenes basados en Clofarabina.

Método:

Entre junio de 2007 y mayo de 2013, 1245 pacientes pediátricos fueron diagnosticados con LLA e incluidos en dos estudios consecutivos ALLIC 2002 y ALLIC 2010. En el mismo período de tiempo, 159 pacientes con diagnóstico de LMA fueron reportados y tratados siguiendo la estrategia BFM. 149 pacientes con LLA y 53 pacientes con LMA recayeron. Se incluyeron 76 pacientes pertenecientes a 15 centros participantes del GATLA.

39 pacientes fueron tratados en primera recaída y 32 en recaídas subsiguientes. 5 con enfermedad refractaria.

Edad media: 10.25 años (rango: 1 a 20 años).

Sexo: 52 varones y 24 mujeres.

68 pacientes recibieron quimioterapia combinada en el esquema Clofarabina-etoposido-ciclofosfami-

da (régimen CLO 218), 6 pacientes Clofarabina más citarabina y 2 pacientes fueron tratados solamente con Clofarabina (52mg/m²).

Criterios de respuesta

Las respuestas fueron determinadas al finalizar los ciclos de inducción y reinducción. Remisión Completa: (RC): pacientes que logran una médula ósea M1 (<5% blastos) y recuperar el recuento normal de plaquetas sin soporte transfusional.

Resultados

Tipo de leucemia	Nº de Recaída: 1 Sitio de Recaída				2da Recaída Sitio de Recaída		
	MO	SNC	Combinada	Refractaria	MO	SNC	MO+ TESTICULO
LLA B 55	24	1	4	3	20	2	1
LLA T 14	5	1	1	2	5		
LMA 7	3				4		

Pacientes con LLA: 69 (55 B/14 T). 26/69 (37.7 %) recibieron previamente una sola línea terapéutica y 43/69 (62.3 %) fueron tratados con 2 o más esquemas previos a recibir Clofarabina. La remisión completa fue lograda en 36 (52.2%) pacientes: 20/36 (55.5%) en primera recaída. 32 (46.3%) no lograron la remisión y 1 (1.5%) paciente fue no evaluable. 14/28 (50%) pacientes en segunda recaída lograron la remisión completa y 2/5 con enfermedad refractaria. La duración media de la remisión obtenida fue de 17 semanas (rango: 6-56 semanas) para los pacientes en primera recaída y de 12 semanas para aquellos en segunda recaída (rango: 6-40 semanas). Los pacientes recibieron hasta un máximo de 4 ciclos de Clofarabina: 45 pacientes (65.2%) recibieron 1 ciclo, 16 (23.1%) 2 ciclos, 5 (7.2%) 3 ciclos y solamente 3 (4.5%) pacientes recibieron 4 ciclos. 18/69 pacientes (26%) lograron recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). De ellos, 5/18 están vivos y libres de enfermedad (27.8%). 13 pacientes (72.2%) murieron luego del trasplante: 5 por recaída post trasplante, 5 por causa relacionada al trasplante y 3 por sepsis.

40 (58%) pacientes murieron por progression de enfermedad. 6 pacientes (8.7%) fallecieron por sepsis y 2 (2.9%) por toxicidad.

Pacientes con LMA: 7 en total. Los 4 pacientes con diagnóstico de leucemia refractaria murieron por progresión de enfermedad. De los tres restantes, 1 murió por toxicidad en inducción y 2 lograron la remisión completa (1 paciente logró ser trasplantado y recayó luego del trasplante en tanto que el otro

murió por toxicidad en remisión completa).

Discusión

La mayoría de nuestros pacientes padecía leucemia linfoblástica aguda (90.7% (69/76)). Para ellos, la mayoría de los esquemas de quimioterapia de rescate, frecuentemente incluyen muchas de las drogas que fueron empleadas en la primera línea para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de novo con la excepción de que son indicadas en nuevas combinaciones o con mayor intensidad en las dosis empleadas. De esta manera, el primer desafío que se plantea es lograr la remisión completa. Si bien la tasa global de remisión completa obtenida en la reinducción para pacientes con recaídas que comprometen la médula ósea se encuentra alrededor del 85% aproximadamente, este valor varía en función del tiempo en el que ocurre la recaída. La tasa de segunda remisión completa (RC2) para recaídas tardías, es decir aquellas que ocurren más allá de los 6 meses de concluido el primer tratamiento, está cerca del 95%; mientras que para las recaídas medulares tempranas, que ocurren en el lapso de tiempo comprendido a partir de los 18 meses de realizado el diagnóstico y los 6 meses de finalizado el tratamiento, se encuentra entre el 70% y el 85%; en tanto que difícilmente supera el 50% en aquellas recaídas que ocurren antes de los 18 meses de realizado el diagnóstico. Las segundas o subsiguientes recaídas constituyen todo un reto terapéutico con tasas de respuesta al tratamiento de rescate estimadas en el rango del 40%. En la serie que se presenta, 85% de los pacientes en recaída muy temprana (17/20) lograron la segunda remisión completa, 66% con sólo 1 curso de alguno de los regímenes con Clofarabina. 33% de los pacientes requirieron 2 cursos para lograr el mismo objetivo. 50% de los pacientes que lograron remitir pudieron ser trasplantados y 27.8% de ellos están vivos con una media de seguimiento de 55 semanas (rango: 6-156 semanas). 2 pacientes están vivos sin trasplante y libres de enfermedad con un seguimiento medio de 1 año luego de haber sido tratado con Clofarabina.

La tasa de respuesta y el tiempo en remisión observados son mejores cuando los regímenes que contienen Clofarabina son introducidos precozmente, es decir en primer recaída⁽¹²⁾. En ese sentido, la tasa de remisión completa en este grupo de pacientes con recaída muy temprana es superior al observado en la era pre-Clofarabina. Entre los pacientes en segunda recaída, el 50% logró nuevamente una remisión completa; y 40% (2/5) de los pacientes con enfermedad refractaria logró la remisión. Esta experien-

cia es bastante similar a la que fue reportada por el Austrian-BFM Study Group⁽¹³⁾. En la serie de casos que son presentados aquí, los pacientes recibieron hasta 4 ciclos de Clofarabina: 45 pacientes que representan el 65.2% del total recibieron solamente 1 ciclo, 16 pacientes (23.1%) recibieron 2 ciclos, 5 pacientes (7.2%) 3 ciclos y finalmente sólo 3 (4.5%) fueron tratados con 4 ciclos de Clofarabina.

En los estudios publicados hasta el momento, la causa más frecuente de fallo terapéutico en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda recaída es la quimioresistencia a la segunda línea terapéutica (Henze et al, 1991; Chessells et al, 2003; Rizzari et al, 2004; Einsiedel et al, 2005; Paganin et al, 2008). Se asume así que la recaída emerge a partir de un sub-clon resistente a quimioterápicos que se encuentra presente desde el primer momento y que es seleccionado durante el tratamiento de primera línea independientemente del esquema elegido como primer opción^(14,15,16,17,18). Considerando el pronóstico tan pobre de estos pacientes cuando son tratados con drogas convencionales en protocolos destinados a rescatar pacientes recaídos, es que estrategias terapéuticas innovadoras basadas en el empleo de nuevos agentes con actividad antileucémica son necesarias.

Se considera que la Clofarabina tiene una actividad sinérgica con los agentes que actúan produciendo daño en la estructura del ADN como son el etoposido y la ciclofosfamida en tanto que inhibe la reparación de ésta molécula. La combinación eficaz de etoposido y ciclofosfamida fue evidenciada en los estudios llevados a cabo por el Children's Oncology Group (COG): CCG1953, AALL 01P2 y AALL 04P2. Su temprana introducción en esquemas terapéuticos destinados a esta particular población de pacientes de alto riesgo como son aquellos con recaída medular muy temprana y leucemia refractaria podría traer un real beneficio^(19,20). Respecto a las tempranas muertes por toxicidad, se reportan en la presente serie siete muertes debidas a eventos adversos serios. La causa principal ha sido la neutropenia febril y en segundo lugar el sangrado masivo. Se destaca que estos eventos se presentaron en un grupo de pacientes intensamente tratados con anterioridad.

La decisión acerca de la mejor estrategia luego de lograda la remisión completa en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda recaída está frecuentemente fundamentada en factores pronósticos bien establecidos. Entre estos factores se incluyen el tiempo a la recaída, el o los sitios comprometidos en la recaída y el inmunofenotipo^(21,22,23). Pero a pesar de los esfuerzos realizados, la tasa de sobrevida en

LLA recaída no ha podido superar el plateau del 35-40% teniendo en cuenta incluso la experiencia de varios grupos cooperativos y las diferencias en las drogas que componen los distintos esquemas de rescate, las diferencias en lo que respecta los pacientes asignados a recibir un trasplante de médula ósea, el momento en el que éste se lleva cabo y la experiencia del grupo que lo realiza así como la calidad de la terapia de soporte para estos pacientes²⁴. Los resultados son más adversos cuando la recaída es medular, especialmente cuando ocurre tempranamente. Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda T recaída en cualquier momento y en cualquier sitio tienen un pronóstico ominoso. Se debe mencionar además la edad como factor pronóstico teniendo en cuenta las características biológicas particulares de la leucemia linfoblástica aguda en los adolescentes^(25,26). Luego de obtenida la remisión completa, las recomendaciones actuales acerca de la terapia de continuación involucra al trasplante de progenitores hematopoyéticos en todos los casos de la presente serie. Así entonces, de lograr la remisión, ésta le permitirá a los pacientes refractarios o con recaídas de alto riesgo recibir un trasplante con el mejor donante disponible.

Todos los pacientes que fueron trasplantados se encontraban en remisión completa al momento de recibir el trasplante. 50% de aquellos que lograron estar en condiciones de ingresar a una unidad de trasplante de médula ósea no lo pudieron hacer. Por lo que el tiempo al trasplante es también un factor determinante de los resultados.

Para algunos pacientes entonces, el tiempo que debieron recorrer hasta llegar al trasplante superó al tiempo otorgado por el "bridge" generado por la terapia de rescate.

A pesar que la condición aceptada para ingresar a una unidad de trasplante es la remisión hematológica completa y que ésta se define aún por criterios morfológicos, es importante destacar que la sensibilidad del examen de médula ósea por microscopia óptica es en el mejor de los casos del 1%. Mediciones con mayor sensibilidad para la detección de células leucémicas pueden llevarse a cabo por citometría de flujo y biología molecular para la determinación de enfermedad mínima residual (EMR) que puede persistir en una médula en remisión. Recientemente, los resultados de la enfermedad mínima residual logrados al finalizar la fase de reinducción en pacientes recaídos parecen correlacionarse con una remisión sostenida por mayor tiempo. De esta manera los niveles de EMR previos al trasplante de médula ósea podrían predecir la evolución clínica. En pacientes

con leucemia linfoblástica aguda que reciben trasplante de médula ósea en remisión morfológica, los niveles de enfermedad mínima residual previos al trasplante parecen tener un importante impacto en la evolución del trasplante. Un argumento similar puede ser sostenido para la leucemia mieloblástica aguda. Es más, distintos grupos cooperativos han combinado el valor de la enfermedad mínima residual al final de la reinducción con el tiempo a la recaída que hasta ahora constituía el principal factor pronóstico, y nuevos grupos de riesgo pudieron ser identificados. Actualmente las recomendaciones en el marco de estudios de investigación, es que aquellos niños con recaídas medulares tardías son re-estadificados en lo que al riesgo se refiere en función de la enfermedad mínima residual al final de la inducción.

Como se mencionó previamente, uno de los grandes desafíos es sortear la quimiorresistencia, lo que se refleja por la disminución en el porcentaje de remisiones completas logradas en recaídas medulares tempranas más allá del régimen de quimioterapia elegido. Yendo más allá, cerca del 75% de los pacientes con recaída medular temprana en segunda remisión completa tienen enfermedad mínima residual mínima detectable.

La enfermedad mínima residual en el presente grupo de pacientes fue determinada previamente al trasplante de médula ósea por citometría de flujo. A este propósito cabe mencionar dos conceptos. El primero, es que el monitoreo de la enfermedad mínima residual en pacientes recaídos conlleva el potencial error debido a la posibilidad de evolución clonal. El Segundo concepto fue introducido por Basso y col. cuando advirtieron que pacientes clasificados como ERM negativa por citometría de flujo, pueden no ser EMR negativa por biología molecular⁽²⁷⁾. Finalmente, 35% de los pacientes trasplantados recayeron luego del trasplante por lo que no se puede establecer el real valor de la enfermedad mínima residual informada. A pesar que existe la tendencia en los protocolos para leucemia linfoblástica aguda recaída a considerar a la enfermedad mínima residual con valor predictivo de resultado, debemos recordar los resultados conflictivos que fueron observados en el marco del estudio MRC UKR3 en el que además de describir que la reinducción con mitoxantrona fue superior a la reinducción con idarrubicina, no encontró diferencias en la evolución según los valores de EMR al final de la inducción.

Para la mayoría de los pacientes en los que la enfermedad recurre tempranamente, el trasplante de progenitores hematopoyéticos parece ofrecer la mejor oportunidad de curación. Y el status oncológico de

la enfermedad en el momento del trasplante tiene una influencia importante en la evolución posterior del trasplante⁽²⁸⁾.

Si estos resultados son o no producto del impacto de la carga tumoral o de la sensibilidad al tratamiento es difícil saberlo aún, pero sí en la práctica es posible conocer el resultado sobre el pronóstico de los pacientes.

Cuál es el momento para determinar la enfermedad mínima residual, el mejor método y los niveles que aseguren el "safe heaven" en los pacientes recaídos y que puedan predecir la evolución a largo plazo, continúan siendo investigados. En la misma dirección se necesitan factores pronósticos moleculares que puedan predecir quimiorresistencia en el momento del diagnóstico para que los pacientes puedan recibir el mejor tratamiento disponible evitando toxicidad innecesaria. Además de nuevas drogas que afecten únicamente a las células neoplásicas con perfiles más favorables de toxicidad que podrán integrar, probablemente en el futuro, parte de la estrategia de primera línea⁽²⁹⁾.

Por otro lado, la recaída constituye la principal causa de fracaso en el tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia mieloblástica aguda. En la experiencia BFM, el 63% de los pacientes con LMA que recayeron luego de ser tratados según las tres estrategias consecutivas de primera línea AML- Berlin/ Frankfurt/ Muenster study group (AML- BFM- 87/ 93/ 98) lograron una segunda remisión completa. No hubo diferencias significativas en la tasa de remisión y sobrevida más allá del esquema de reinducción que recibieron los pacientes. La sobrevida global fue del 23% para todo el grupo y del 29% para aquellos que fueron tratados con intención curativa.

Se describieron como factores pronósticos favorables de buen pronóstico la recaída tardía, no haber recibido trasplante en primera remisión, edad menor a 10 años y citogenético favorable. Lograr la segunda remisión completa fue el factor pronóstico más importante (sobrevida global: 44 vs 3% para pacientes que lograron RC2 respecto a los que no).

Del total, cerca de un tercio de los niños con LMA recaída pueden ser curados hoy.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos en RC2 es recomendado.

En la presente serie, 2/7 (28.5%) pacientes con LMA recaída lograron la RC. Se mencionó previamente que constituían pacientes intensamente tratados previamente. 6/7 recibieron Clofarabina como 3^{ra} línea terapéutica. Si bien esta cohorte es muy pequeña los números son comparables con la experiencia publicada.

Conclusión

La Clofarabina evidencia actividad antileucémica en pacientes intensamente tratados con anterioridad. La tasa de remisión completa y la duración de la remisión lograda fueron superiores cuando la medicación fue introducida tempranamente. 7 de los 8 pacientes vivos necesitaron solo 1 ciclo para lograr la remisión, y 6 de los 8 recibieron la Clofarabina como segunda línea terapéutica. La remisión lograda fue corta, por lo que el tiempo al trasplante fue un factor determinante en los resultados. Entre los pacientes que recibieron 4 ciclos de Clofarabina: 1 evolucionó a anemia aplásica y el restante a un síndrome mielodisplásico e inmunodeficiencia adquirida.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al. Improved survival in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia between 1990 and 2005: a report from the COG. *J Clin Oncol.* 2012; 30(14): 1663-1669.
- Ko RH, Ji L, Barnette P et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(4):648-654.
- Parker C, Waters R, Leighton C, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomized trial. *Lancet.* 2010;376(9757):2009-2017.
- Raetz EA, Borowitz MJ, Devidas M, et al. Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(24):3971-3978.
- Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site of relapse stratification and intensified short course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2339-2347.
- Roy A, Cargill A, Love S, et al. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia – lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol.* 2005;130(1):67-75.
- Reismüller B, Attarbaschi A, Peters C, et al. Long term outcome of initially homogeneously treated and relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in Austria-a population-based report of the BFM Study Group. *Br J Haematol.* 2009;144(4):559-570.
- Jeha S, Gandhi V, Chan KW, et al. Clofarabine, a novel nucleoside analog, is active in pediatric patients with advance leukemia. *Blood* 2004; 103(3):784-789.
- Kantarjian HM, Jeha S, Gandhi V, Wess M, Faderl S. Clofarabine: past, present and future. *Leuk Lymphoma.* 2007; 48(10):1922-1930.
- Pui CH, Jeha S. Clofarabine. *Nat Rev Drug Discov.* 2005; Suppl: S12-S13.
- Faderl S, Gandhi V, Keating MJ, Jeha S, Plunkett W, Kantarjian HM. The role of clofarabine in hematologic and solid malignancies: development of a next generation nucleoside analogue. *Cancer* 2005; 103(10):1985-1995.
- O'Connor D, Sibson K, Caswell M, et al. Early UK experience in the use of clofarabine in the treatment of relapsed and refractory pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol.* 2011; 154(4):482-485.
- Harned TM, Gaynon P. Relapsed acute lymphoblastic leukemia: current status and future opportunities. *Curr Oncol Rep.* 2008;10(6):453-458.
- Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a COG study. *Leukemia.* 2008;22(12):2142-2150.
- Freyer DR, Devidas M, La M, et al. Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: a report from the COG. *Blood.* 2011;117(11):30110-30115.
- Bhojwani D, Kang H, Moskowitz NP, et al. Biologic pathways associated with relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a COG study. *Blood.* 2006;108(2):711-717.
- Hogan LE, Meyer JA, Yang J, et al. Integrated genomic analysis of relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia reveals therapeutic strategies. *Blood.* 2011;118(19):5218-5226.
- Mullighan CG, Phillips LA, Su X, et al. Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Science.* 2008; 322(5906):1377-1380.

- 19 Hijiya N, Gaynon P, Barry E, et al. A multi-center phase I study of clofarabine, etoposide and cyclophosphamide in combination in pediatric patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Leukemia*. 2009;23(12):2259-2264.
- 20 Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS, et al. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011;118(23):6043-6049.
- 21 Gaynon PS, Qu RP, Chappell RJ, et al. Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: impact of the site and time of first relapse-the Children's Cancer Group Experience. *Cancer*. 1998;82(7):1387-1395.
- 22 Yumura-Yagi K, Hara J, Horibe K, et al. Outcome after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2002;76(1):61-68.
- 23 Hunger SP, Raetz EA, Loh ML, Mullighan CG. Improving outcomes for high risk ALL: translating new discoveries into clinical care. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(6):984-993.
- 24 Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Long term outcome in children with relapsed ALL by risk stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the BFM Group 87. *J Clin Oncol*.2005;23(31):7942-7950.
- 25 Rivera GK, Zhou Y, Hancock ML, et al. Bone marrow recurrence after initial intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2005; 103(2):368-376.
- 26 Schafer ES, Hunger SP. Optimal therapy for acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Nat Rev Clin Oncol*.2011;8(7):417-424.
- 27 Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG, et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol*.2009;27(31):5168-5174.
- 28 Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *J Clin Oncol*.2009;27(3):377-384.
- 29 Hoelzer D, Gokbuget N. Chemoimmunotherapy in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev*.2012;26(1):25-32.