

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Klofarabin Bazlı Tedavi Alan Relaps veya Refrakter Akut Lösemi Tanılı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Cumali YALÇIN, Fahir ÖZKALEMKAŞ, Vildan ÖZKOCAMAN, Tuba ERSAL, İbrahim Ethem PINAR, Bedrettin ORHAN, Ömer CANDAR, Rıdvan ALİ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Relaps veya refrakter akut lösemide klofarabin bazlı kurtarma tedavilerinin genel yanıt oranları %17-48 arasında değişmektedir. Çalışmamızda relaps veya refrakter akut lösemi tanılı hastalarda klofarabin bazlı kurtarma tedavisi sonrası yanıt oranları, enfeksiyon ile ilişkili komplikasyonları ve yan etkileri değerlendirildi. Ocak 2015 ile Aralık 2020 tarihleri arasında kliniğimizde klofarabin bazlı kurtarma tedavisi alan 12 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların %58 (n=7)'i erkek olup ortalama yaş 36,6±16,4 olarak saptandı. Hastaların %75 (n=9)'i akut lenfoblastik lösemi, %25 (n=3)'ü akut myeloid lösemi tanısı ile takip edilmekteydi. Klofarabin öncesi almış oldukları kemoterapi rejim sayısı medyan 3 idi. Hastaların %66 (n=8)'i son aldığı tedaviye refrakter, %33 (n=4)'ü erken nüks ile başvurdu. Hastalar klofarabin 22,5 mg/m² + sitozin arabinosid 1000 mg/m² dozunda intravenöz 1-5. gün olacak şekilde tedavi aldılar. Tedavi esnasında tüm hastalar febril nötropeni ile komplike oldu, hastaların %58 (n=7)'inde sepsis gelişti. Ciddi (grade 3-4) non- hematolojik yan etkiler arasında hepatotoksisite %33, diyare %25, bulantı-kusma %16, mukozit %16 civarındaydı. Klofarabine bağlı nörotoksisite izlenmedi. Hastaların birinde tam yanıt (%8) elde edildi. Hastaların %33 (n=4)'ü tedaviye yanıtızsıdı. İlk 30 gün içindeki mortalite oranı %50 (n=6) idi. Mortal seyreden hastaların bir tanesinde erken ölüm (<2 hafta) oldu. Refrakter veya erken nüks akut lösemi hastaları için esas amaç kurtarma tedavisi sonrası allojenik kemik iliği nakline ilerlemektir. Her ne kadar kemik iliği nakli ile kür sağlanabilse de 4 yıllık sağ kalım %25-30'u geçmemektedir. Dolayısıyla relaps veya refrakter akut lösemi hastalarında günümüzde halen güçlü ve etkili bir kurtarma tedavi rejimine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Klofarabin, Relaps veya refrakter akut lösemi. Yan etkiler.

A Retrospective Study of Clofarabine Based Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia

ABSTRACT

Overall response rates of clofarabine-based rescue regimens in relapsed or refractory acute leukemia range from 17-48%. In our study, response rates, infection-related complications and side effects were evaluated after salvage therapy with clofarabine-based regimens in patients diagnosed with relapsed and/or refractory acute leukemia. Twelve patients who received clofarabine-based rescue therapy in our clinic between January 2015 and December 2020 were evaluated retrospectively. Fifty-eight percent of the patients were male and the mean age was 36.6±16.4 years. Seventy-five percent of the patients had a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia, 25% had a diagnosis of acute myeloid leukemia. A median of 3 cycles of chemotherapy was given before clofarabine. Sixty-six percent of the patients were followed as refractory to the last treatment, and 33% as early relapse. Patients received intravenous treatment between 1st and 5th days at a dose of clofarabine 22.5 mg/m²+cytarabine 1000 mg/m². During the treatment, all patients were complicated with febrile neutropenia, 58% of them developed sepsis. Serious (grade 3-4) non-hematological side effects were hepatotoxicity in 33%, diarrhea in 25%, nausea and vomiting in 16%, and mucositis in 16%. Neurotoxicity related to clofarabine was not observed. One of the patients achieved complete response (8%), 33% of the patients were unresponsive. The mortality rate within the first 30 days was 50% (n = 6). Early death (<2 weeks) occurred in one of the severe patient. For patients with refractory or early relapse acute leukemia, the main goal is to progress to allogeneic bone marrow transplantation after salvage therapy. Although complete remission can be achieved with bone marrow transplantation, 4-year survival does not exceed 25-30%. Therefore, a powerful and effective salvage treatment regimen is still needed in patients with relapsed or refractory acute leukemia.

Key Words: Clofarabine. Relaps or Refractory leukemia. Advers events.

Geliş Tarihi: 25.Mart.2021

Kabul Tarihi: 15.Haziran.2021

Dr. Cumal YALÇIN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları, Hematoloji B.D.,
Görükle/BURSA
Tel.: +90 543 727 95 80
E-posta: doktorcumali@hotmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Cumali YALÇIN: 0000-0002-5129-2977
Fahir ÖZKALEMKAŞ: 0000-0001-9710-134X
Vildan ÖZKOCAMAN: 0000-0003-0014-7398
Tuba ERSAL: 0000-0001-5419-3221
İbrahim Ethem PINAR: 0000-0001-9907-1498
Bedrettin ORHAN: 0000-0003-3970-2344

Akut lösemiler olgunlaşmamış hematopoetik hücrelerin kemik iliği ve periferik kanda birikimi ile karakterizedir. Akut miyeloblastik lösemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) olmak üzere ikiye ayrılır. AML klonal bir hematopoetik kök hücre hastalığı olup, görülme sıklığı yaşla artmaktadır. Erişkinde görülen akut lösemilerin %70-80'ini oluşturur. ALL daha çok çocukluk çağında izlenmekle birlikte erişkin akut lösemilerin %20-30'unu oluşturmaktadır¹. Lösemik blastların kemik iliğini doğrudan istilası ve normal hematopoezin baskılaması, çevre kanında sitopenilere (anemi, trombositopeni, nötropeni) sebep olmaktadır². Primer refrakter veya dirençli hastalık, ALL için indüksiyon sonrası, AML için 2 kür indüksiyon sonrası tam yanıt (TY) alınamaması olarak tanımlanır³. Primer refrakter hastalık AML hastalarının %10-40'ında görülürken ALL hastalarında %25 civarında görülür⁴. Nüks hastalık ise TY sonrası kemik iliğinde \geq %5 blast olması veya periferik kanda blastların yeniden görülmesi veya ekstramedüller hastalık gelişmesi olarak tanımlanır. AML'de nüks, erken (<6 ay) veya geç (>6 ay) nüks olarak ayırt edilir⁵.

Refrakter veya erken nüks akut lösemi hastaları için kür elde edilebilecek tedavi yöntemi allojenik kemik iliği naklidir. Her ne kadar kemik iliği nakli ile kür sağlanabilse de 4 yıllık sağ kalım %25-30'u geçmemektedir⁶. Allojenik kemik iliği nakli ile en iyi sonuçlar kurtarma tedavisine tam yanıtı hastalarda alınmıştır. Kurtarma kemoterapi rejimleri uygulanması ve hastaların tolere etmesi zor, yüksek doz tedavilerdir. Birbirleri ile karşılaştırmalı çalışmaları bulunmamaktadır ve üstünlüğü kanıtlanmış bir rejim gösterilememiştir. Temel prensipte hastaları en az toksisiteyle, en çabuk şekilde ve en düşük hastalık yükü ile transplantasyona hazırlayan rejim tercih edilmelidir⁷.

Primer refrakter veya erken nüks eden AML hastalarının kemoterapi ile ikinci bir remisyonda elde etme oranları %10-15 aralığındayken, geç nüks etmiş hastalarda bu oran %40-60 düzeyindedir⁸. Geç nüks etmiş AML hastalarında sitarabin ve daunoribisin indüksiyonu ile hastaların %50'sinde TY elde edilir⁹. Fludarabin, sitarabin, granülosit koloni uyarıcı faktör tedavi protokolü (FLAG) ile %46-63 oranında TY sağlanabilir¹⁰. ALL hastalarında nüks, remisyonda elde edildikten 1 yıl veya daha geç bir dönemde gerçekleştiyse ilk remisyonda indüksiyon tedavisi tekrarlanabilir. Relaps veya refrakter ALL hastalarında FLAG-idarubisin tedavi protokolü genel yanıt oranları %39-83, hiperfeksiyone siklofosamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon tedavi protokolü genel yanıt oranları %47 ve klofarabin kombinasyonları genel yanıt oranları %17 civarındadır¹¹.

Bu çalışmamızda relaps veya refrakter akut lösemi hastalarında klofarabin bazlı tedavilerin etkinliğini ve yan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji kliniğinde takip edilen Ocak 2015 - Aralık 2020 yılları arasında relaps veya refrakter akut lösemi tanımlı 12 hasta dahil edildi. Hastaların verileri hastane bilgi sistemi üzerinden ve hasta dosyası üzerinden elde edildi. Tedavi öncesi serum kreatinin yüksekliği (>2X NÜS), total bilirubin yüksekliği (>1.5X NÜS) ciddi enfeksiyon bulgusu ve santral sinir sistemi tutulumu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalarda klofarabin bazlı tedavi esnasında gelişen yan etkiler, enfeksiyöz komplikasyonlar, tedavi yanıtları, genel sağ kalım süresi ve mortalite oranı değerlendirildi.

Biyostatistiksel Analiz

Verilerin hesaplanmasında Microsoft Excel 2010 kullanılmıştır. Analizler ve tanımlayıcı istatistikler için ise SPSS versiyon 15.0 kullanıldı. Verilerin uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi (p=0,552). Tanımlayıcı veriler normal dağılımlı değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve normal dağılımlı olmayan değişkenler için medyan kullanılarak verildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) olarak verildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 12 hastanın yaş ortalaması 36,6+16 olup, %58'i erkek idi. Dokuz hasta AML, üç hasta ALL tanısı ile takip edilmekteydi. Klofarabin + sitarabin tedavisi öncesi verilen medyan kemoterapi rejimi 3 idi. Sekiz hasta bir önceki tedaviye refrakter olup, dört hasta erken nüks ile başvurdu. Hastaların tamamı en az 2 seri kemoterapi tedavisi almıştı. Hastalar klofarabin 22,5 mg/m² + sitozin arabinosid 1000 mg/m² dozunda intravenöz 1-5. gün olacak şekilde tedavi aldılar. Tüm hastalar antibiyotik ve antifungal profilaksisi almıştı. Profilaktik olarak granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tedaviye eklenmedi. Ancak nötropeni (nötrofil <1.000/mm³) geliştiğinde G-CSF tedavisinin başlandığı görüldü (Tablo I).

Hematolojik yan etkiler arasında anemi, trombositopeni ve nötropeni değerlendirildi. Hastaların tamamında ciddi (grade 3-4) hematolojik yan etkiler izlendi. Grade 3-4 non-hematolojik yan etkiler arasında hepatotoksisite, diyare, bulantı-kusma ve mukozit görüldü. Cilt reaksiyonları hastaların %55'inde grade 1-2 düzeyinde; ciltte soyulma ve el ayakta kızarıklık şeklinde izlendi. Ciddi cilt reaksiyonu izlenmedi. Hepatotoksisite gelişen hastalarda tedavinin ortalama 5.-7. gününde ALT piki izlenmiş olup, tedavinin ortalama 11.-13. gününde normale geriledi. Üç (%25) hastada akut renal yetmezlik tablosu gelişti. Klofarabine bağlı nörotoksisite gözlenmedi (Tablo II).

Akut Lösemi Hastalarında Klofarabin Tedavisi

Tablo I. Hastaların karakteristik özellikleri (n=12)

Özellik	Hasta sayısı	%
Yaş ortalaması	36,6±16,4	
Yaş aralığı	19-60	
Cinsiyet		
Kadın	5	42
Erkek	7	58
İmmunofenotip		
AML	3	25
ALL	9	75
Önceki tedaviye cevap		
Erken nüks	3	25
Refrakter	9	75
Önceki kemoterapi rejim sayısı	-	
2	4	33
3	5	42
4	2	17
5	1	8
Medyan	3	
ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut miyeloid lösemi		

Tablo II. Tedavi esnasındaki yan etkiler

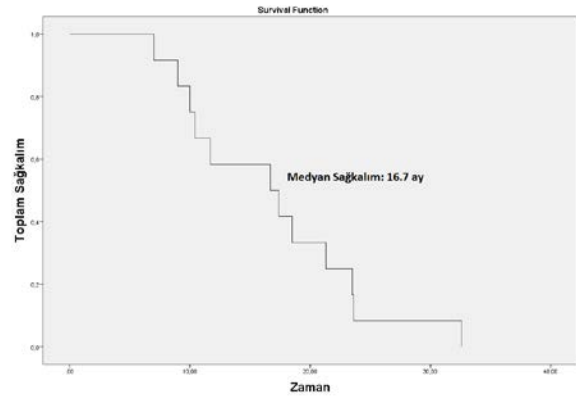
	Grade 1-2	Grade 3-4	Toplam
Hematolojik yan etkiler (anemi/nötropeni/ trombositopeni)		%100	%100
Non-hematolojik yan etkiler			
Hepatotoksosite			%83
ALT/AST atışı	%67(8)	%16(2)	
Hiperbilirubinemi	%33(4)	%33(4)	
Cilt reaksiyonları	%67(8)	-	%67
Bulantı-kusma	%50(6)	%16(2)	%67
Diyare	%33(4)	%25(3)	%58
Mukozit	%25(3)	%16(2)	%42
ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz			

Tedavi esnasında tüm hastalar febril nötropeni ile komplike oldu. Sekiz hastada tedavinin herhangi bir döneminde hipotansiyon gelişti, 7 (%58) hastada sepsis bulguları mevcuttu. Sepsis nedenleri arasında başlıca invazif pulmoner aspergilloz (İPA), tiflitis ve pnömoni yer almaktaydı (Tablo III). Toplam mortalite oranı %58 (n=7) civarındaydı. Mortal seyreden 7 hastanın 6'sında miyelosupresyona sekonder gelişen sepsis bulguları izlendi. Bir hasta aplazik dönemde intrakranial kanama geliştikten sonra eks oldu. Bir hastada septik şok nedeniyle erken ölüm (<14 gün) gerçekleşti. 2 hasta İPA enfeksiyonu sonrası gelişen solunum yetmezliği ve sepsis tablosu nedeniyle eks oldu. Tiflitis gelişen üç hastanın ikisi aplazik dönemde eks oldu.

Tablo III. Tedavi sırasında gelişen enfeksiyöz komplikasyonlar

Febril nötropeni	%100(12)
Hipotansiyon	%66(8)
Sepsis	%58(7)
İnvaziv pulmoner aspergilloz	%33(4)
Pnömoni	%33(4)
Tiflitis	%25(3)
CMV pnömoni	%8(1)
Covid-19 enfeksiyonu	%8(1)
CMV: Sitomegalovirüs	

Tedavi yanıtları değerlendirildiğinde 1 (%8) hastada tam yanıt elde edildi. Hastaların %33 (n=4)'ü tedaviye yanıtız olarak değerlendirildi. Tüm hastaların genel sağ kalım süresi ise medyan 16,7 aydı (%95 güven aralığı (GA), 10-23.5) (Şekil 1).



Şekil 1:
Hastaların genel sağkalım oranı
(Kaplan Meier eğrisi)

Tartışma

Klofarabin ikinci jenerasyon purin analogudur. Hem DNA polimeraz enzim inhibisyonu hem de ribonükleotid redüktaz enzim inhibisyonu ile DNA sentezini engeller. Ayrıca mitokondriyal membran hasarı ile direkt apoptozisi uyarır¹². Ciddi hematolojik yan etkiler (anemi, nötropeni ve trombositopeni) hastaların neredeyse tamamında gözlenmektedir. Sık görülen non-hematolojik yan etkiler arasında febril nötropeni, bulantı-kusma, diyare, mukozit, cilt reaksiyonları ve hepatotoksosite görülmektedir. Ciddi hepatotoksite izlense de genellikle geri dönüşlüdür¹³.

Kantarjian ve arkadaşlarının yaptığı faz 1 çalışmasında klofarabinin doz kısıtlayıcı toksisitesi hepatotoksite olarak izlendi. Akut lösemide maksimum tolere edilen dozu 40 mg/m² den 5 gün boyunca bir saatlik

infüzyon şeklindeydi. Bu çalışmada klofarabinin akut lösemi tedavisinde cesaret verici etkisi gözlemlendi¹⁴.

Jeha ve arkadaşları tarafından 61 hasta üzerinde yapılan faz 2 çalışmasında hastaların %20'si tam yanıtlı, %10'u kısmi yanıtlı izlendi. Grade 3-4 yan etkiler arasında febril nötropeni (%49), ALT artışı (%43), hiperbilirubinemi (%16), hipokalemi (%46) görüldü. Sepsis veya septik şok %20, fungal enfeksiyon %15, viral enfeksiyon %16 hastada saptandı. Mortalite oranı %25 idi. Bu çalışmanın sonucunda 2004 yılında FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından klofarabinin en az 2 seri kemoterapi alan relaps veya refrakter ALL tanılı pediatrik hastaların tedavisinde kullanımına onay verildi¹⁵.

Relaps veya refrakter akut lösemi, yüksek riskli miyelodisplastik sendrom ve blastik faz kronik miyeloid lösemi tanılı toplam 62 yetişkin hasta üzerinde yapılan bir faz 2 çalışmasında klofarabin tedavisine genel yanıt oranı %48 izlendi. Hastaların %81'inde febril nötropeni gelişti. Klofarabin ile yaygın yan etkiler arasında geçici hepatotoksisite, mukozit, deri döküntüleri ve el-ayak sendromu bulunmaktaydı¹⁶. Bizim çalışmamızda hastaların tamamında febril nötropeni gelişti. Ciddi non-hematolojik yan etkiler arasında hepatotoksisite, bulantı-kusma, diyare ve mukozit bulunmaktaydı. Cilt reaksiyonları %68 oranında görüldü. Ancak tamamı grade 1-2 düzeyindeydi. Cilt reaksiyonları genellikle ciltte kızarıklık ve soyulma şeklindeydi. Antihistaminik ve topikal krem tedavileri ile bu lezyonlar geriledi. Ciddi hepatotoksisitesi olan hastalarda genellikle n-asetilsistein ve intravenöz sıvı replasmanı sonrası hepatotoksisite geriledi. Çalışmamızda gözlenen yan etkiler literatürde ki yapılan çalışmalar ile benzer nitelikteydi.

Klofarabin ve sitarabin kombinasyonları olaysız sağ kalımı iyileştirse de genel sağ kalıma etkileri gösterilememiştir. Altmış yaş ve üzeri AML tanılı hastalar üzerinde yapılan bir randomize kontrollü çalışmada klofarabin ve sitarabin kombinasyon tedavisi alan grupta tam yanıt oranı %63 iken yalnız klofarabin tedavisi alan grupta %31 saptandı. Kombinasyon tedavisi alan grupta mortalite oranı %19, yalnız klofarabin tedavisi alan grupta mortalite oranı %31 idi¹⁷. Faderl ve arkadaşlarının yaklaşık 320 hasta üzerinde yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada hastalar plasebo + sitarabin tedavisi alan ve klofarabin + sitarabin (kombinasyon) tedavisi alan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kombinasyon tedavisi alan grupta genel sağ kalım ortalama 6,6 ay iken diğer grupta genel sağ kalım ortalama 6,3 aydı. İki grup arasında genel sağ kalım açısından anlamlı fark izlenmedi. Ancak kombinasyon tedavisinin olaysız sağ kalımı önemli ölçüde iyileştirdiği gözlemlendi. Kombinasyon tedavisi alan grupta mortalite oranı %16 idi¹⁸. Bizim çalışmamızda tam yanıt oranı yapılan çalışmalara göre düşüktü. Bu durum çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması, hastaların daha önce almış olduğu kemoterapi reji-

mi sayısının fazla olması ve son tedaviye refrakter hasta sayısının fazla olması ile ilişkili olabilir.

Mortalite oranı ise yapılan çalışmalara göre yüksekti. Bu durum hastaların çoğunun önceden aldığı kemoterapi tedavileri esnasında ciddi enfeksiyon ile komplike olması, hastalık yükünün fazla olması ve almış oldukları tedaviler sonunda genel durumlarının düşkün olması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda klofarabin ile ilişkili mortalite izlenmedi. Mortalitenin esas nedeni ise hastalık progresyonu ve miyelosupresyon sonrası gelişen sepsis veya septik şok olarak yorumlandı.

Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada kanser tanısı olan hastalarda kanserli olmayanlara göre Covid-19 enfeksiyonuna bağlı yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, ventilasyon desteği ve ölüm dahil ciddi olayların gelişme riski daha yüksek bulundu¹⁹. Çalışmamızda bir hastada klebsiella pnömoni enfeksiyonuna ek olarak Covid-19 enfeksiyonu sonrası solunum yetmezliği gelişti ve eks oldu.

Relaps veya refrakter akut lösemi hastalarında günümüzdeki tedaviler ile yanıt oranları halen düşük düzeydedir. Dolayısıyla bu hastalarda daha uzun sağ kalım avantajı sağlayacak yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesine ve tedavi modalitelerine gereksinim vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi

Onaylayan kurum: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 20.01.2021

Karar No: 2021-2/3

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: C.Y., F.Ö., V.Ö., R.A.; Veri toplama ve işleme: C.Y., B.O., Ö.C., İ.E.P.; Analiz ve verilerin yorumlanması: C.Y., F.Ö., T.E.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: C.Y., F.Ö., B.O.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Emadi A, Baer MR. Acute Myeloid leukemia in adults. In: Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, Rodgers G (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. Wolters Kluwer business 13th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2014.
2. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341:1051-62.
3. Creutzig U, Kaspers GJ. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2004;22:3432-33.
4. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Medical Research Council of the United Kingdom Adult ALL Working Party; Eastern Cooperative Oncology Group. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007;109:944-50.

Akut Lösemi Hastalarında Klofarabin Tedavisi

- Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115: 453-74.
- Duval M, Klein JP, He W, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol*. 2010;28:3730-38.
- Camera A, Annino L, Chiurazzi F, et al. GIMEMA ALL - Rescue 97: a salvage strategy for primary refractory or relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2004;89:145-153.
- Estey E, Kornblau S, Pierce S, et al. A stratification system for evaluating and selecting therapies in patients with relapsed or primary refractory acute myelogenous leukemia. *Blood* 1996;88:756.
- Giles F, Verstovsek S, Garcia-Manero G, et al. Validation of the European Prognostic Index for younger adult patients with acute myeloid leukaemia in first relapse. *British journal of haematology*. 2006;134:58-60.
- Montillo M, Mirto S, Petti MC, et al. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 1998;58:105-109.
- Schlenk RF, Dohner K, Mack S, et al. Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trial AMLHD98A. *J Clin Oncol*. 2010;28:4642-48.
- Bonate PL, Arthaud L, Cantrell WR Jr, et al. Discovery and development of clofarabine: a nucleoside analogue for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(10):855-63.
- Huguet F, Leguay T, Raffoux E et al. Clofarabine for the treatment of adult acute lymphoid leukemia: the Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia intergroup. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(4):847-57.
- Kantarjian HM, Gandhi V, Kozuch P, et al. Phase I clinical and pharmacology study of clofarabine in patients with solid and hematologic cancers. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):1167-73.
- Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1917-23.
- Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, et al. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Blood*. 2003;102(7):2379-86.
- Faderl S, Ravandi F, Huang X, et al. A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high risk myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2008;112:1638-45.
- Faderl S, Wetzler M, Rizzieri D, et al. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: results from the CLASSIC I Trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2492-9.
- Moujaess E, Kourie HP, Ghosn M. Cancer patients and research during COVID-19 pandemic: A systematic review of current evidence. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;150:102972.

