

# Leucemia linfoblástica aguda en pacientes con síndrome de Down (LLA-SD): puesta al día

Acute lymphoblastic leukemia in patients with Down syndrome: an update

Gimenez, Vanesa G

HIAEP Sor María Ludovica, La Plata. Servicio de Hematología

vanemed22@gmail.com



**LEUCEMIA AGUDA  
EN PACIENTES  
CON SINDROME  
DE DOWN**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 26 Numero Extraordinario  
4tas Jornadas Latinoamericanas  
de la SAH: 113-119  
Noviembre 2022

**Palabras claves:** leucemia linfoblástica pediátrica; síndrome de Down; toxicidad.

**Keywords:** pediatric lymphoblastic leukemia; Down syndrome; toxicity.

## Introducción

El síndrome de Down (SD) o trisomía 21 constitucional, es la aneuploidia humana más frecuente, con una incidencia de 1 en 700 nacimientos. Cerca de 80 fenotipos diferentes han sido identificados en ptes con SD, incluyendo alteraciones cognitivas, dismorfia craneofacial, anormalidades en el tracto gastrointestinal, cardiopatías congénitas, alteraciones endocrinológicas, neuropatología que lleva a demencia y defectos inmunológicos<sup>1</sup>.

Niños y adolescentes con SD tienen 20 veces más riesgo de desarrollar leucemia linfoblástica aguda (LLA), que la población gral, mientras q la incidencia de leucemia megacarioblástica es 500 veces más alta<sup>1</sup>. Los pacientes con SD constituyen sólo el 2-3% de los niños con LLA<sup>2</sup>. La leucemia es una de las causas más frecuentes de muerte, junto con enfermedades respiratorias, cardiopatías y enfermedad de Alzheimer.

Aunque no hay diferencias significativas en términos demográficos, el diagnóstico de ptes con LLA y SD en menores de 1 año, es muy infrecuente; casi exclusivamente son de inmunofenotipo B y bajo porcentaje de ptes caen en el subtipo de alto riesgo<sup>3</sup>.

A diferencia de la leucemia mieloblástica aguda en SD (LMA-SD), que se asocia con un trastorno mieloproliferativo transitorio, la LLA en SD, no muestra ninguna fase pre leucémica. Cambios genéticos específicos, como la mutación GATA1 en el sme mieloproliferativo transitorio y en la LMA-SD, que podrían permitir el diagnóstico precoz y tratamiento, raramente está presente en la LLA-SD<sup>3</sup>.

La LLA en ptes con SD es biológicamente diferente a la que ocurre en niños sin SD, con menor frecuencia de características favorables (hiperdiploidia, rearreglo ETV6::RUNX1) y de riesgo desfavorable (inmunofenotipo T, rearreglo BCR::ABL1, hipodiploidia)<sup>2</sup>. Sin embargo, el impacto de estas

anormalidades en el pronóstico de niños con LLA-SD es incierto, debido a que todas las series publicadas carecen de un tamaño de muestra suficiente como para sacar conclusiones claras<sup>4</sup>.

Hay reportes encontrados con respecto al pronóstico de ptes con LLA-SD. La mayoría de las publicaciones muestran que los niños con SD y LLA tienen menor tasa de sobrevida comparado a niños con LLA sin SD. Esto obedecería a múltiples causas:

- La menor frecuencia de características biológicas favorables podría contribuir al mayor riesgo de recaída.
- Los linfoblastos de ptes con SD son menos sensibles a dexametasona y asparaginasa<sup>5,6</sup>.
- Mayor mortalidad relacionada al tratamiento: los ptes con SD tienen riesgo aumentado de mucositis severa por metotrexato, mayor mielosupresión por antraciclinas y mayor hiperglucemia por corticoides<sup>4</sup>. Debido a la toxicidad asociada a quimioterapia, varios grupos cooperativos adoptaron modificaciones de tratamiento y/o disminución de dosis en este grupo especial. Estos cambios reducen toxicidad pero podrían, potencialmente, contribuir al menor control de la enfermedad<sup>2,4</sup>.

No han sido reportadas diferencias significativas en la respuesta temprana al tratamiento y en la distribución por grupo de riesgo. Sin embargo, los ptes con SD tienen mayor tasa de mortalidad, con sobrevida global y sobrevida libre de eventos, 10-20% menor que en los ptes sin SD. No han sido descritas las segundas neoplasias en ptes con SD<sup>3</sup>.

Buscar el equilibrio entre la reducción de la tasa de morbimortalidad relacionada a la quimioterapia, sin incrementar la tasa de recaída, plantea serias dificultades para establecer una intensidad correcta de tratamiento.

### Epidemiología y análisis genético

La epidemiología de los niños con LLA-SD es muy diferente a la de los niños con LMA-SD. Aunque el trastorno mielóide transitorio está presente al nacimiento en el 5% de todos los pacientes con SD y es una regla que la LMA, de ocurrir, se desarrolle antes de los 4 años de edad, la LLA en menores de 1 año, es extremadamente rara en ptes con SD. De hecho, el pico de edad de LLA es ligeramente mayor que en niños sin SD, y la edad del diagnóstico se extiende a adolescentes y adultos jóvenes<sup>7</sup>.

Otra característica llamativa en LLA-SD es la casi

completa ausencia de inmunofenotipo T<sup>1,3,4</sup>. En un reciente estudio llevado a cabo por el grupo de trabajo de Ponte di Legno (PDL), sobre LLA pediátrica, únicamente 5 ptes entre 708 con LLA-SD (0.7%), tenían LLA-T, comparado con el 10-15% esperado en las LLA pediátricas<sup>4</sup>. Por lo tanto, el riesgo aumentado de LLA en SD se limita a inmunofenotipo B.

Los subtipos citogenéticos más frecuentes en LLA sin SD son menos frecuentes que en ptes con SD. Aproximadamente, 15% de las LLA-SD son positivas para el transcripto de fusión ETV6::RUNX1 o hiperdiploides, comparado con 40% presente en las LLA sin SD. De manera similar, las traslocaciones desfavorables BCR::ABL1 y MLL::AF4, son menos frecuentes en LLA-SD. Estas diferencias genéticas, entre LLA con y sin SD, tienen implicancias terapéuticas<sup>7,8</sup>.

Tres anormalidades: +X, t(8;14), y del (9p) son significativamente más frecuentes en ptes con LLA y SD<sup>8</sup>.

La base genética del comportamiento clínico agresivo de los ptes con LLA y SD, aún es desconocida. Una alta proporción de los ptes con LLA-SD, tienen cariotipo normal (40,3% vs 6.9% en LLA sin SD), lo que sugiere la presencia de anormalidades moleculares citogenéticamente invisibles. Una de estas anormalidades, detectadas hasta en el 60% de las LLA-SD, es la expresión aberrante de CRLF2, asociada generalmente a mutaciones JAK-STAT. A diferencia de lo que muestran algunos estudios sobre los efectos deletéreos de las alteraciones de CRLF2 en ptes con LLA de alto riesgo no SD, tal asociación no fue encontrada en ptes con LLA y SD, debido, quizás, a los pequeños tamaños de las muestras. Sin embargo, una proporción de estos ptes portan estas aberraciones, lo que otorga una vía que podría ser el objetivo de inhibidores de la vía JAK-STAT o de señalización mTOR<sup>4,9,10</sup>.

La delección del gen IKZF1 es frecuente en los ptes con LLA y SD (35%) y se encontró que es un factor pronóstico adverso independiente. La media de edad de ptes con alteraciones del gen IKZF1 es significativamente más alta comparada con ptes wild-type (8.2 vs 4.3 años, respectivamente)<sup>4,8</sup>.

Mientras que la trisomía 21 es claramente asociada a leucemia, el o los genes específicos sobre este cromosoma que promueven la LLA-B cuando se presentan en 3 copias, continúa siendo desconocida<sup>10</sup>.

### Curso clínico

Se advierten dos motivos principales que explicarían el peor pronóstico de los ptes con LLA y SD:

- Mayor tasa de recaída
- Mayor mortalidad relacionada al tratamiento (MRT)

Los intentos de reducir la MRT podría contribuir a un aumento en la tasa de recaída de LLA en ptes con SD.

### Riesgo de recaída

La sobrevida a 10 años de 653 ptes con LLA y SD enrolados en 16 estudios terapéuticos prospectivos internacionales entre 1995 y 2005 analizados en el estudio de PDL fue de 70%, comparado con el 88% de los ptes con LLA sin SD<sup>4,7</sup>.

La resistencia intrínseca del tratamiento de la LLA en SD es la mayor causa de fallo terapéutico<sup>7</sup>.

Un estudio del CCG (Children's Cancer Group)<sup>11</sup>, analizó el resultado de los protocolos de tratamiento de niños con LLA-SD, reportando la observación sorpresiva de que el pobre pronóstico en LLA-SD, estaba limitado al grupo de riesgo estándar, lo que sugería que los criterios de estratificación de riesgo no predecían con precisión el pronóstico de estos ptes, debido a la biología única de esta patología en este grupo especial.

La escasez de alteraciones citogenéticas de riesgo favorable, como la t (12;21) y la hiperdiploidia, contribuiría también al pronóstico adverso en LLA-SD.

Otro factor que podría explicar la alta incidencia de recaída en LLA y SD, es la pobre adherencia de los médicos a los protocolos de tratamiento por temor a la toxicidad. Un reciente estudio del NOPHO (Sociedad Nórdica de Hemato-oncología pediátrica)<sup>12</sup>, mostró que los médicos están menos predispuestos a aumentar la dosis de mercaptopurina y metotrexato en el mantenimiento de los ptes con SD, con recuento de leucocitos por encima del target deseado. Consecuentemente, las dosis medias de estas medicaciones, fueron 25% más bajas en niños con SD comparado a niños sin este síndrome.

El objetivo de leucocitos durante el mantenimiento no difiere entre ptes con y sin SD, por lo que el peor resultado para los ptes con SD, podría reflejar una menor sensibilidad de los clones leucémicos a la terapia con mercaptopurina y metotrexato.

### Mortalidad relacionada al tratamiento (MRT)

La mayor causa de MRT son las infecciones, más frecuentemente bacterianas y virales. Las causas de estas toxicidades son multifactoriales:

- Metabolismo intracelular alterado de ciertos fármacos como el metotrexato, lleva a ruptura de barreras celulares con mayor incidencia de mucositis severa.
- La inmunodeficiencia propia que presentan los ptes con SD.
- Hiperreactividad del tracto respiratorio y cardiopatías congénitas que predisponen a mayor frecuencia de infecciones del tracto respiratorio.

La inmunodeficiencia del SD es compleja e incompletamente entendida. Múltiples genes regulatorios y del desarrollo del sistema inmune (supresores del NFAT: factor nuclear de linfocitos T activados, RUNX1), se localizan en el cromosoma 21.

Además, análisis recientes, de la hematopoyesis fetal y perinatal en SD, revelaron severos defectos en el desarrollo temprano de linfocitos B. Esta deficiencia de linfocitos B es corregida parcialmente en la niñez; los linfocitos B "naive", continúan por debajo del percentilo 10. Estos defectos en la función de los linfocitos B se reflejan en la disgammaglobulinemia, niveles de IgA disminuidos en la saliva y respuesta de anticuerpos descendida ante la inmunización. La disfunción de linfocitos T, también fue reportada en SD. La vía NFAT-calcineurina es el principal regulador del desarrollo y función de linfocitos T, y está inhibida en ptes con SD. Es tentador especular que la rareza de LLA-T en SD sea posiblemente por el bloqueo en la vía NFAT<sup>13</sup>.

La toxicidad asociada con la administración de metotrexato, es el ejemplo mejor estudiado de una droga quimioterápica tóxica en ptes con SD. Se relaciona principalmente con su efecto farmacodinámico. El mayor número de copias del gen de carrier de folato reducido *SLC19A1*, localizado en el cromosoma 21, parece ser la causa de la acumulación intracelular de metotrexato en las células trisómicas 21. Este efecto de dosis génica también explica la sensibilidad aumentada de blastos hiperdiploides que, uniformemente, portan 3 o 4 copias del cromosoma 21. Sin embargo, en ptes con SD, la presencia de trisomía 21 en células constitucionales, también aumenta la toxicidad sistémica al metotrexato<sup>5,6,12</sup>.

Por lo tanto, en protocolos que usan altas dosis de metotrexato, se recomienda reducir las mismas en ptes con SD. El grupo cooperativo BFM-AIEOP recomienda reducir metotrexato a 500 mg/m<sup>2</sup> en el primer bloque, con aumento gradual en los subsiguientes bloques. Esto no se asoció a mayor incremento de recaída y permitió disminuir la toxicidad en este grupo<sup>14</sup>.

Los ptes con SD y leucemia tienen riesgo aumentado de cardiotoxicidad por antraciclinas. La síntesis intracardiaca de metabolitos de la antraciclina (daunorrubicinol) por carbonil reductasas (CBR) y aldoketoreductasas (AKR), contribuye a la patogénesis de la cardiotoxicidad. Los genes que codifican para CBR1 y CBR3 están localizados en el cr21. El efecto de la dosis extra de los genes impacta en el metabolismo de la doxorubicina y, por ende, en la cardiotoxicidad<sup>5</sup>.

Es importante destacar que, la toxicidad por quimioterapia no se limita a las fases intensivas de tratamiento, ya que, cerca del 40% de la MRT, ocurre en el mantenimiento.

En resumen, el resultado inferior en LLA-SD es multifactorial y podría obedecer a:

|   |
|---|
| <i>Biología de la leucemia</i>                    |
| <i>La tolerancia del huésped al tratamiento</i>   |
| <i>Farmacología de las drogas antineoplásicas</i> |
| <i>Compliance y adherencia al tratamiento</i>     |

A pesar de la alta tasa de MRT, la recaída continúa siendo la principal causa de falla de tratamiento en ptes con LLA-SD. La recaída en estos ptes suele ser más tardía que en ptes sin SD. No está claro si esto se debe a su composición genética única o a la disminución de la vigilancia inmunológica de la leucemia residual en niños con SD. No se puede descartar que la reducción del tratamiento (muchas veces no notificada) contribuya a un aumento del riesgo de recaída.

### Enfoques actuales de tratamiento en LLA-SD

En un intento de reducir la morbimortalidad asociada al tratamiento, la gran mayoría de los grupos cooperativos, modifica el tratamiento en ptes con LLA y SD. A la fecha, el mismo es estratificado por respuesta según enfermedad mínima residual (EMR), en la totalidad de los grupos.

Todos limitan la exposición a altas dosis de me-

totrexato, adoptando una dosis límite (500-1000 mg/m<sup>2</sup>/d) con rescate con leucovorina o bien, una estrategia de dosis escalada, comenzando con 500 mg/m<sup>2</sup>/d hasta llegar a 2gr/m<sup>2</sup>/d en el bloque final<sup>7</sup>.

Ningún grupo indica radioterapia craneal ni profiláctica ni tratamiento.

El grupo nórdico (NOPHO)<sup>3</sup>, británico (UK ALL) y norteamericano (COG) utilizan antraciclinas en inducción a ptes con lenta respuesta morfológica (más de 25% blastos al día 15). El grupo holandés (DCOG) y francés (FRALLE) evitan la exposición a antraciclinas en inducción, en todos los ptes con SD, mientras que el BFM-AIEOP (europeo) indica 2-4 dosis de antraciclinas, dependiendo del cariotipo y de la respuesta a la inducción con EMR<sup>7</sup>.

No hay consenso sobre posibles estrategias para alterar la fase de mantenimiento, excepto en el protocolo de COG y UK ALL, donde acertaron de 3 a 2 años esta fase en ptes con SD<sup>7</sup>.

De manera interesante, a pesar de las variabilidades en el tratamiento, no hubo diferencias significativas detectadas en el pronóstico, entre los grandes grupos mencionados.

Medidas de soporte adicionales se recomiendan para todos los ptes con SD durante períodos de neutropenia, desde antibióticos y antifúngicos de manera precoz hasta soporte con gammaglobulina. Sin embargo, no hay una evidencia clara de la eficacia de estas medidas en este escenario, por lo que no hay consensos unificados al respecto, y será convenido en forma interdisciplinaria en cada centro.

Buscando la mejor manera de tratar a estos ptes, surgen una serie de recomendaciones que intentan encontrar el equilibrio entre disminuir la morbimortalidad asociada al tratamiento sin poner en riesgo la tasa de recaída:

- Cada niño con LLA-SD será tratado en protocolos prospectivos de tratamiento, ya que, más del 70% de los ptes podrán ser curados con estas estrategias.
- Los niños con LLA y SD tienen una enfermedad de muy alto riesgo, por lo que se debe evitar cualquier reducción de dosis que no esté correctamente especificada o justificada en el protocolo o publicada con evidencia.
- Los ptes con mala respuesta a la inducción con EMR +, deben ser tratados acorde a protocolos de alto riesgo.
- Debido a que la pobre adherencia de escalar do-

sis en el mantenimiento ha sido asociada a mayor tasa de recaída, el temor a la infección, no debe disuadir a los médicos de aumentar oportunamente la dosis específica de las drogas en el mantenimiento, en ptes que no alcancen el target deseado.

- Los niños con LLA-SD y t (12;21) o hiperdiploidía, tienen excelente pronóstico, con la mayoría de las muertes debidas a toxicidad. Para estos niños y para aquéllos con EMR negativa al final de la inducción, se recomienda la reducción de tratamiento, específicamente las antraciclinas.
- El riesgo de MRT por infecciones está aumentado durante todo el mantenimiento, por lo tanto, los ptes deben iniciar antibióticos ante la sospecha temprana de infección, aún en ausencia de neutropenia.
- Intenso monitoreo durante períodos de neutropenia
- Inmunización para influenza y COVID al pte y a todos los convivientes.
- La hipogammaglobulinemia debe ser agresivamente investigada y tratada. Para ello se recomienda control periódico con dosaje de inmunoglobulinas y suplementar con Ig hiperinmune según punto de corte establecido por Inmunología y/o Hematología.

### Recaídas en LLA-SD: enfoques actuales de tratamiento

A pesar de que las recaídas en LLA-SD tienen factores pronósticos más favorables que las recaídas en ptes sin SD, continúan siendo de pronóstico ominoso.

Un estudio del BFM analizó el pronóstico de SD recaídos, y sólo el 17% alcanzó la sobrevida a largo plazo, siendo la MRT el mayor determinante de este pobre pronóstico<sup>15</sup>.

Se reportó mayor incidencia de eventos adversos graves en los ptes SD recaídos: mucositis severa por MTX, hiperglucemia por corticoides e infecciones severas

Existe una reticencia gral a realizar trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) a este grupo de ptes, debido a que esta terapia es considerada muy tóxica. Sin embargo, de manera interesante, los datos del grupo de trabajo de PDL, mostraron que, 18 ptes con LLA-SD recaídos fueron trasplantados: 6 fueron curados, dos fallecieron por

infección y uno por enfermedad de injerto contra huésped aguda (EICHa), mientras que 9 recayeron post-TCPH<sup>4</sup>. Por lo tanto, el TCPH puede ser considerado en ptes con LLA-SD recaídos, con muy buen performance status con buena respuesta a la inducción de la recaída.

La radioterapia es una opción extremadamente tóxica para el SNC en estos ptes, por lo que la irradiación corporal total (TBI), debe ser evitada en el régimen de acondicionamiento<sup>4,16</sup>.

En LMA-SD, la sobrevida post-TCPH, fue mejor cuando se redujo la intensidad del régimen de acondicionamiento; sin embargo, en LLA-SD, es materia de debate. Se ha reportado mayor tasa de recaída en grupos que redujeron la intensidad del acondicionamiento<sup>16</sup>.

Debido a la alta tasa de MRT en ptes con SD, no es aceptable considerar al TCPH como estándar de tratamiento.

### Nuevas terapias

Las nuevas terapias monoclonales que han surgido en el escenario de ptes con LLA recaídos/refractarios han demostrado ser seguras y eficaces. Sin embargo, los datos de seguridad y actividad de estas drogas en ptes con SD, son escasos, más aún en pediatría<sup>17,18</sup>.

El **blinatumomab**, un anticuerpo recombinante biespecífico, es una atractiva opción en ptes recaídos refractarios con LLA-SD, dado su perfil de seguridad y su eficacia demostrada. El blinatumomab consiste en dos simples cadenas variables con fragmentos de anticuerpos, una de las cuales se une a CD19 y la otra al receptor de linfocitos T, CD3, llevando a la lisis de las células que expresan CD19.

Aunque actualmente no se sabe si los linfocitos T de los ptes con SD reaccionan de manera similar que en los niños sin SD, dada la disfunción innata que presentan estos ptes, se recomienda la participación de los niños con LLA y SD recaídos o refractarios, en trials de inmunoterapia<sup>17</sup>.

**Inhibidores de JAK y mTOR:** 60% de las LLA-SD expresan CRLF2, a través de las vías de señalización de JAK-STAT y mTOR. Estudios preclínicos demostraron actividad ya sea de inhibidores de JAK como de mTOR. Es recomendable enrolar a ptes con LLA-SD recaídos refractarios CRLF2+ en trials que cuenten con estas terapias target<sup>7</sup>.

**Inotuzumab-ozogamicin:** es un anticuerpo monoclonal anti-CD22 humanizado, conjugado con

calicheamicina. El inotuzumab es rápidamente internalizado en células que expresan CD22 y lleva a la calicheamicina intracelularmente. Ésta se une al DNA e induce clivaje de la doble cadena con la subsecuente apoptosis. En ptes con SD sólo se encuentran publicados casos aislados con resultados favorables, en el escenario de recaídas/refractarios. La importancia de la inmunoterapia en estos ptes reside en la menor tasa de MRT, ya que no son tratamientos mielosupresores<sup>19</sup>.

**CAR T-cells (tisagenlecleucel):** fueron evaluados 16 ptes con LLA-SD en dos trials fase 2: ELIANA (NCT02435849) y ENSIGN (NCT02228096) y un trial fase 3 (B2001X, NCT03123939). Los ptes tenían entre 5 y 22 años de edad, con una media de dos líneas de tratamiento previas y 25% tenían TCPH previo. Alcanzaron remisión completa el 88% de los ptes. La expansión de Tisagenlecleucel y la persistencia a largo plazo fueron consistentes con reportes

previos. Comparable a ptes sin SD, tisagenlecleucel produce altas tasas de remisión, efectos adversos manejables y pronóstico promisorio a largo plazo en ptes pediátricos con LLA y SD<sup>20</sup>.

### Conclusiones

- Las mejoras en el pronóstico de los ptes con LLA y SD serán mejor realizadas entendiendo correctamente las causas de falla de tratamiento y de la MRT.
- La evidencia disponible indica que estos ptes tienen una biología diferente de la leucemia, que necesita el desarrollo de enfoques terapéuticos específicos.
- Dado el relativamente pequeño número de ptes disponibles para un estudio dentro de grupos nacionales, la colaboración internacional es esencial para desarrollar y testear estrategias de tto innovadoras, eficaces y seguras.

**Conflictos de interés:** La autora declara no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood*. 2009 Mar 19;113(12):2619-28
2. Athale UH, Puligandla M, Stevenson KE et al. Outcome of children and adolescents with Down syndrome treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium protocols 00-001 and 05-001. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Oct;65(10):e27256
3. Lundin C, Forestier E, Klarskov Andersen M, et al; Nordic Society of Pediatric Hematology Oncology (NOPHO); Swedish Cytogenetic Leukemia Study Group (SCLSG); NOPHO Leukemia Cytogenetic Study Group (NLCSG). Clinical and genetic features of pediatric acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome in the Nordic countries. *J Hematol Oncol*. 2014 Apr 11;7:32.
4. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood*. 2014 Jan 2;123(1):70-7.
5. Zwaan CM, Kaspers GJ, Pieters R, et al. Different drug sensitivity profiles of acute myeloid and lymphoblastic leukemia and normal peripheral blood mononuclear cells in children with and without Down syndrome. *Blood*. 2002 Jan 1;99(1):245-51
6. Taub JW, Ge Y. Down syndrome, drug metabolism and chromosome 21. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Jan;44(1):33-9
7. Izraeli S, Vora A, Zwaan CM, Whitlock J. How I treat ALL in Down's syndrome: pathobiology and management. *Blood*. 2014 Jan 2;123(1):35-40.
8. Forestier E, Izraeli S, Beverloo B et al. Cytogenetic features of acute lymphoblastic and myeloid leukemias in pediatric patients with Down syndrome: an iBFM-SG study. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1575-83.
9. E.C Page, S.L Heatley, D.T Yeung, P.Q Thomas D.L White, Precision medicine approaches may be the future for CRLF2 rearranged Down Syndrome Acute Lymphoblastic Leukaemia patients, *Cancer Letters* (2018)
10. Lee P, Bhansali R, Izraeli S, Hijiya N, Crispino JD. The biology, pathogenesis and clinical aspects of acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Leukemia*. 2016 Sep;30(9):1816-23.

11. Whitlock JA, Sather HN, Gaynon P, et al. Clinical characteristics and outcome of children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood*. 2005 Dec 15;106(13):4043-9.
12. Bohnstedt C, Levinsen M, Rosthøj S, et al; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Physicians compliance during maintenance therapy in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013 Apr;27(4):866-70.
13. Kusters MA, Verstegen RH, Gemen EF, de Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunol*. 2009 May;156(2):189-93.
14. Kroll M, Kaupat-Bleckmann K, Mörickel A, et al. Methotrexate-associated toxicity in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia during consolidation therapy with high dose methotrexate according to ALL-BFM treatment regimen. *Haematologica*. 2020 Apr;105(4):1013-1020.
15. Rabin K, Izraeli S, Hijiya N, Hitzler J. Need for new thinking: Treatment of relapsed leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jun;66(6):e27644.
16. Goto H, Kaneko T, Shioda Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Jan;62(1):148-52
17. Wadhwa A, Kutny MA, Xavier AC. Blinatumomab activity in a patient with Down syndrome B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Feb;65(2).
18. Wadhwa A, Kutny MA, Xavier AC. Blinatumomab activity in a patient with Down syndrome B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Feb;65(2). doi: 10.1002/pbc.26824. Epub 2017 Sep 17. PMID: 28921818.
19. Murillo L, Dapena JL, Velasco P, de Heredia CD. Use of inotuzumab-ozogamicin in a child with Down syndrome and refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Apr;66(4):e27562.
20. Laetsch TW, Maude SL, Balduzzi A, et al. Tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with Down syndrome-associated relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2022 Jun;36(6):1508-1515.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.