

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**CARACTERIZACIÓN HISTOPATOLÓGICA, EPIDEMIOLÓGICA Y CLÍNICA DE
LINFOMAS NO HODGKIN PERIFÉRICOS DE CÉLULAS T NO ESPECIFICADOS –
GRUPO DE ESTUDIO LATINOAMERICANO EN LINFOPROLIFERATIVOS (GELL)**



INVESTIGADORES:

DICIEMBRE, 2021

Introducción

En el 2018 según las estadísticas mundiales de cáncer se registraron más de medio millón de casos de linfomas no Hodgkin en el mundo¹. Los linfomas periféricos de células T (PTCL) son un grupo de enfermedades heterogéneas que corresponden al 10-15% de todos los casos de linfoma no Hodgkin^{2,3}, dentro de este porcentaje es predominante el subtipo de linfomas periféricos conocidos como no especificados (NOS) en un 26% de los casos, seguido del angioinmunoblástico y los linfomas de células t y células NK. Se ha obtenido información suficiente de estos subtipos de linfomas en América del norte, Asia y Europa, para Latinoamérica y el caribe según el observatorio mundial de cáncer los linfomas no Hodgkin tienen una incidencia del 5.4 por cada 100.000 personas, sin embargo, los datos epidemiológicos en Latinoamérica sobre estas patologías son escasos. La supervivencia global a 5 años para los diversos subtipos es en general del 32%, siendo específicamente para los NOS de un 20%⁴. Se han propuesto varias escalas de pronóstico para proporcionar una estratificación clínica de los pacientes con PTCL-NOS y se han tratado de relacionar con la supervivencia de los pacientes⁵, sin embargo, el conocimiento y los registros sobre este tipo de patologías en Latinoamérica no es consistente.

Marco teórico

Clínica y biológicamente, los linfomas periféricos de células T (PTCL) son un grupo de neoplasias linfoides muy heterogéneas y caracterizadas de forma incompleta que surgen de la transformación de células T maduras post-tímicas. Representan aproximadamente 10 a 12% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) y una fracción significativamente mayor de linfomas agresivos⁶. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides divide los PTCL en tipos nodales, extra ganglionares y leucémicos, aquellos que no entran en ninguna clasificación son denominados como no especificados (NOS)^{5,7}. Registros confirman que el PTCL-NOS es el subtipo más prevalente de PTCL en general, con una frecuencia global informada que oscila entre el 22 y el 36%. La incidencia es de alrededor de 25 a 36% en Norteamérica y Europa, donde es el tipo más común de PTCL, mientras en Asia es del 22%⁸.

Los PTCL-NOS son linfomas predominantemente ganglionares, aunque comúnmente la afección puede ser extra ganglionar, siendo sitios comunes de aparición la piel y el tracto gastrointestinal^{2,4}. Generalmente la enfermedad se presenta en estadios avanzados y tienen mal pronóstico^{9,10}.

Los PTCL-NOS son neoplasias agresivas y quimio resistentes, con tasas de supervivencia general (SG) a 5 años que oscilan entre el 11 y el 58%, según el estadio, la puntuación del índice de pronóstico y el perfil molecular, y la mediana de supervivencia a los 5 años no supera el 30%. Para este tipo de patologías los tratamientos con antraciclinas son los más utilizados con esquemas como el CHOP, siendo el más frecuente con tasas de respuesta general (ORR) del 50-60% y tasas de respuesta completa (CRR) de 20-30 %^{5,4,11}.

A pesar del uso de herramientas de diagnóstico avanzadas y técnicas inmunohistoquímicas, PTCL-NOS sigue siendo una enfermedad muy heterogénea histopatológicamente^{12,8}. La clasificación de la OMS de 2008 describió tres variantes morfológicas de PTCL-NOS. Una variante linfoepiteliode (Lennert), una variante de la zona T y una variante folicular. Los casos que no encajan en ninguna de estas tres categorías se describen como PTCL no especificado^{13,12}. Un informe de 340 casos de PTCL-NOS del Proyecto Internacional de Linfoma de células T periféricas clasificó el 88,5% de los casos como PTCL no especificado, el 8,2% como PTCL linfoepiteliode (Lennert), el 1,8% como PTCL folicular y el 1,5% como zona T¹³.

La expresión de antígenos de células T por las células malignas en PTCL-NOS es muy variable, con expresión reducida o ausente de CD5 y CD7 hasta en el 80% de los casos. La pérdida de expresión de CD3 y CD2 es menos común. El inmunofenotipo predominante en PTCL-NOS es CD3 + CD4 +, sin marcadores citotóxicos. Sin embargo, un subconjunto de PTCL-NOS expresa CD8 + con marcadores citotóxicos (TIA1, Granenzima-B y Perforina) y CD56. Otro subconjunto muestra doble positividad, o doble negatividad, para CD4 y CD8^{13,8,12,14}. También se ha reportado poco frecuente e indolente de PTCL-NOS en pacientes con tiroiditis autoinmune. Afecta a la glándula tiroides y puede retroceder espontáneamente sin terapia. Esta variante está asociada con la positividad de CD3, CD4 y CXCR3¹⁵.

La expresión de CD52 es muy variable, oscilando entre el 35 y el 100%. Se ha sugerido que la cuantificación de la expresión de CD52 de superficie es útil para determinar la respuesta al -Alemtuzumab^{16,17}. La mediana de edad de los pacientes con PTCL-NOS es de 60 años, con un ligero predominio masculino^{18,13,12,4}. La mayoría de los pacientes presentan enfermedad ganglionar multifocal, a veces voluminosa. Hasta el 69% tiene un estadio avanzado (III / IV) y el 50-70% tiene puntuaciones del Índice de pronóstico internacional (IPI) alto o intermedio¹³. La enfermedad extra ganglionar a menudo coexiste con la enfermedad ganglionar (49%) y puede afectar cualquier sitio, pero generalmente afecta el tracto gastrointestinal, la piel y la médula ósea y, con menos frecuencia, los pulmones.

Los síntomas B ocurren hasta en el 35% de los pacientes; Se puede observar síndrome hemo fagocítico. Los hallazgos de laboratorio comunes incluyen anemia con o sin hemólisis, trombocitopenia, eosinofilia, b2-microglobulina sérica elevada, LDH y proteína C reactiva e hipercalcemia^{13,12,4}. También se puede presentar hipo e hipogammaglobulinemia.

La estadificación es útil en algunos modelos pronósticos, pero su utilidad en el manejo es limitada, ya que actualmente no existe una función para la terapia local, incluso para

pacientes en una etapa temprana, y siempre se requiere terapia sistémica¹⁴. Se ha demostrado que la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18F-fluorodesoxiglucosa es más eficaz para estimar la extensión de la enfermedad en PTCL para la estadificación y el seguimiento^{19,20}.

En ausencia de evidencia que sugiera una ventaja para otros regímenes, cuatro a seis ciclos de quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) son el tratamiento de primera línea más común de PTCL-NOS, y se ha adoptado ampliamente como un estándar^{12,4,13,14}. Las tasas de respuesta generales son aceptables (50-60%) pero las tasas de recaída son altas y los resultados a largo plazo siguen siendo malos^{5,4}. Un análisis de subconjunto de pacientes con PTCL tratados en una serie de ensayos clínicos realizados por el Grupo Alemán de Estudio de Linfoma No Hodgkin de Alto Grado (DSHNHL) comparó los resultados después del tratamiento con varias permutaciones de CHOP versus CHOP con etopósido (CHOEP). Este estudio mostró que en pacientes menores de 60 años, CHOEP puede ser superior a CHOP, con una supervivencia libre de recaída a 3 años de 75,4% en comparación con 51,0% en pacientes que recibieron CHOP^{21,22}

El grupo GELL está constituido por 13 países de Latinoamérica, el cual quiere aportar datos acerca del pronóstico y diagnóstico de este grupo específico. El objetivo de este estudio fue comprender mejor el comportamiento demográfico y clínico, así como encontrar factores pronósticos relacionados con la mortalidad en una cohorte de pacientes de Latinoamérica.

Planteamiento del problema

El linfoma no Hodgkin periférico de células T (PTCL), no especificado de otra manera (NOS), es el subtipo de PTCL más común, representa al menos el 25% de los PTCL, sin embargo, tiene un mal pronóstico y se presenta en estadios avanzados la mayoría de las veces⁹

Para Latinoamérica y el caribe según el observatorio mundial de cáncer los linfomas no Hodgkin tienen una incidencia del 5.4 por cada 100.000 personas, sin embargo, los datos epidemiológicos, clínicos y anatómicos patológicos en Latinoamérica sobre estas patologías son escasos⁴.

Objetivo general

Determinar la caracterización epidemiológica, clínicas, de laboratorio y de respuesta a tratamiento de los pacientes con Leucemia/Linfoma de Células T del Adulto en los países que conforman el grupo GELL.

Objetivos específicos

- Determinar las características epidemiológicas de los PTCL- NOS en cada país que conforme el grupo GELL.
- Determinar las características clínicas y de laboratorio de los PTCL- NOS en cada país que conforme el grupo GELL.
- Determinar las características de respuesta al tratamiento del PTCL-NOS en cada país que conforme el grupo GELL.
- Evaluar curvas de supervivencia global, sobrevida libre de progresión y asociación estadísticamente significativa con los rangos clínicos y del laboratorio obtenidos en los pacientes con PTCL- NOS.

Variables

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de categorías	Medio de verificación
País	País de origen	Cualitativa		Nominal			Historia clínica
Identificación	Número de identificación asignado	Cualitativa		Nominal			Historia clínica
Edad al diagnóstico	Tiempo de vida transcurrido hasta el diagnóstico	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Sexo al nacer	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Cualitativa	Escala ECOG	Nominal	Masculino Femenino	0 1	Historia clínica
Año del diagnóstico	Año cronológico en el que se realiza el diagnóstico	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Mes del diagnóstico	Mes cronológico en el que se realiza el diagnóstico	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica

Día del diagnóstico	Día cronológico en el que se realiza el diagnóstico	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Subtipo histológico	Subtipos histológicos	Cualitativa	Subtipos histológicos	Nominal			Historia clínica
Invasión extranodal	Hallazgo histopatológico de invasión extranodal	Cualitativa		Nominal	Si No	0 1	Historia clínica
Compromiso médula ósea	Hallazgo histopatológico de invasión de la médula ósea	Cualitativa		Nominal	Si No	0 1	Historia clínica
Síntomas B	Presencia de al menos un síntoma B	Cualitativa		Nominal	Si No	0 1	Historia clínica
Estadio clínico	Etapa o periodo determinado de la evolución del linfoma	Cualitativa		Ordinal	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV	0 1 2 3	Historia clínica
ECOG	Status performance	Cualitativa	Estadio	Ordinal	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	Historia clínica
VIH	Diagnóstico de Virus de inmunodeficiencia humana	Cualitativa		Nominal	Si No	0 1	Historia clínica
Recuento de leucocitos	Conteo absoluto de leucocitos	Cuantitativo		Continua			Historia clínica
Recuento de plaquetas							
Deshidrogenasa láctica	Enzima citoplasmática	Cuantitativa	UI	Continua			Historia clínica
Valor límite superior de la deshidrogenasa láctica	Enzima citoplasmática	Cuantitativa	UI	Continua			Historia clínica
Recuento absoluto neutrófilos		Cuantitativa	/ml	Continua			Historia clínica

Recuento absoluto de linfocitos		Cuantitativa	/ml	Continua			Historia clínica
Albumina		Cuantitativa	g/dl	Continua			Historia clínica
Hemoglobina		Cuantitativa	g/dl	Continua			Historia clínica
Compromiso médula ósea		Cualitativo		Nominal	Sí no	0 1	Historia clínica
Valor de beta 2 microglobulina		Cuantitativa	Mg/dl	Continua			Historia clínica
Valor del límite superior de beta 2 microglobulina		Cuantitativa	Mg/dl	Continua			Historia clínica
Año de inicio de tratamiento de primera línea	Año cronológico en que se inició el tratamiento de primera línea	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Mes de inicio de tratamiento de primera línea	Mes cronológico en que se inició el tratamiento de primera línea	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Mes de inicio de tratamiento de primera línea	Día cronológico en que se inició el tratamiento de primera línea	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Descripción del tratamiento de primera línea	Terapia antineoplásica suministrada como primera alternativa de manejo				-CHOP -CHOEP -Brentuximab Vedotin + CHP -EPOCH -CHOP + IVE -HyperCVAD		Historia clínica
Año de mejor respuesta al tratamiento de primera línea	Año cronológico en el que se reportó la mejor respuesta al	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica

	tratamiento de primera línea						
Mes de mejor respuesta al tratamiento de primera línea	Mes cronológico en el que se reportó la mejor respuesta al tratamiento de primera línea	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Día de mejor respuesta al tratamiento de primera línea	Día cronológico en el que se reportó la mejor respuesta al tratamiento de primera línea	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Respuesta a tratamiento de primera línea		Cualitativa		Nominal	Si No	0 1	Historia clínica
Año en el que se completó el tratamiento de primera línea	Año cronológico en el que se completó el tratamiento de primera línea	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Mes en el que se completó el tratamiento de primera línea	Mes cronológico en el que se completó el tratamiento de primera línea	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Día en el que se completó el tratamiento de primera línea	Día cronológico en el que se completó el tratamiento de primera línea	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Radioterapia	Reporte de tratamiento con radioterapia	Cualitativa		Nominal	Si no	0 1	Historia clínica
Trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos después del tratamiento	Reporte de trasplante de precursores hematopoyéticos autólogo posterior al tratamiento	Cualitativa		Nominal	Si No	0 1	Historia clínica

de primera línea	de primera línea						
Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos después del tratamiento de primera línea	Reporte de trasplante de precursores hematopoyéticos alogénico posterior al tratamiento de primera línea	Cualitativa		Nominal	Si No	0 1	Historia clínica
Recurrencia	Reporte de recurrencia de la enfermedad	Cualitativa		Nominal	Si No	0 1	Historia clínica
Sitio de recurrencia	Sitio anatómico de recurrencia de la enfermedad	Cualitativa		Nominal			Historia clínica
Año de recurrencia	Año cronológico en el que se documenta la recurrencia	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Mes de recurrencia	Mes cronológico en el que se documenta la recurrencia	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Día de recurrencia	Día cronológico en el que se documenta la recurrencia	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Año de inicio de tratamiento de segunda línea	Año cronológico en que se inició el tratamiento de segunda línea	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Mes de inicio de tratamiento de segunda línea	Mes cronológico en que se inició el tratamiento de segunda línea	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Mes de inicio de tratamiento de segunda línea	Día cronológico en que se inició el tratamiento	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica

	de segunda línea						
Descripción del tratamiento de segunda línea	Terapia antineoplásica a suministrada como segunda alternativa de manejo, tras una primera línea, sea por recurrencia, refractariedad o intolerancia				-Belinostat -Brentuximab Vedotin -Pralatexato -Romidepsin -DHAP -DHAX -ESHAP -GDP -ICE -GemOX -Bendamustina -Gemcitbina -Lenalidomide -GVD		Historia clínica
Año de mejor respuesta al tratamiento de segunda línea	Año cronológico en el que se reportó la mejor respuesta al tratamiento de segunda línea	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Mes de mejor respuesta al tratamiento de segunda línea	Mes cronológico en el que se reportó la mejor respuesta al tratamiento de segunda línea	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Día de mejor respuesta al tratamiento de segunda línea	Día cronológico en el que se reportó la mejor respuesta al tratamiento de segunda línea	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Respuesta a tratamiento de segunda línea		Cualitativa		Nominal	Si No	0 1	Historia clínica
Año en el que se completó el tratamiento de segunda línea	Año cronológico en el que se completó el tratamiento de segunda línea	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica

Mes en el que se completó el tratamiento de segunda línea	Mes cronológico en el que se completó el tratamiento de segunda línea	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Día en el que se completó el tratamiento de segunda línea	Día cronológico en el que se completó el tratamiento de segunda línea	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Año del último seguimiento	Año cronológico de registro del último seguimiento	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Mes del último seguimiento	Mes cronológico de registro del último seguimiento	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Día del último seguimiento	Día cronológico de registro del último seguimiento	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Año de mortalidad	Año en el que se registra la muerte del paciente	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Mes de mortalidad	Mes en el que se registra la muerte del paciente	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Día de mortalidad	Día en el que se registra la muerte del paciente	Cuantitativa		Discreta			Historia clínica
Mortalidad	Registro de fallecimiento del paciente	Cualitativa		Nominal	Si No	0 1	Historia clínica
Mortalidad durante tratamiento	Registro de muerte del paciente durante el tratamiento	Cualitativa		Nominal	Si No	0 1	Historia clínica
Causa de muerte específica por el linfoma	Registro de causa de la muerte directa por el linfoma	Cualitativa		Nominal	Si No	0 1	Historia clínica

Descripción de la causa de muerte	Motivo fisiopatológico o primario que lleva a la muerte de acuerdo con historia clínica del paciente						Historia clínica
Estadio	Etapa o periodo determinado de la evolución del linfoma	Cualitativa	Estadio	Ordinal	I II III IV	1 2 3 4	Historia clínica
ECOG	Estatus performance	Cualitativa		Ordinal	0,1,2,3,4		Historia clínica

Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Foss FM, Zinzani PL, Vose JM, Gascoyne RD, Rosen ST, Tobinai K. Peripheral T-cell lymphoma. *Blood.* 2011;117(25):6756-6767. doi:10.1182/blood-2010-05-231548
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *blood J.* 2016;127(20):453-462. doi:10.1182/blood-2016-01-643569.The
4. Vose JM, Neumann M, Harris ME. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes international T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4124-4130. doi:10.1200/JCO.2008.16.4558
5. Broccoli A, Zinzani PL. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Blood.* 2017;129(9):1103-1112. doi:10.1182/blood-2016-08-692566
6. Oluwasanjo A, Kartan S, Johnson W, et al. *Peripheral T-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified (PTCL-NOS)*. Vol 176. Springer International Publishing; 2019. doi:10.1007/978-3-319-99716-2_4
7. Carson KR, Horwitz SM, Pinter-Brown LC, et al. A prospective cohort study of patients with peripheral T-cell lymphoma in the United States. *Cancer.* 2017;123(7):1174-1183. doi:10.1002/cncr.30416

8. Hildyard CAT, Shiekh S, Browning JAB, Collins GP. Toward a Biology-Driven Treatment Strategy for Peripheral T-cell Lymphoma. *Clin Med Insights Blood Disord.* 2017;10. doi:10.1177/1179545X17705863
9. Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2015. *Am J Hematol.* 2015;90(7):665-673. doi:10.1002/ajh.24076
10. Bellei M, Nabhan C, Pesce EA, et al. The Value and Relevance of the T Cell Lymphoma Registries and International Collaborations: the Case of COMPLETE and the T-Cell Project. *Curr Hematol Malig Rep.* 2015;10(4):448-455. doi:10.1007/s11899-015-0291-0
11. SM. Horwitz N, Guidelines N guidelines version 1. 202. T-Cell Lymphomas. Published online 2020.
12. Al-Zahrani M, Savage KJ. Peripheral T-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified: A Review of Current Disease Understanding and Therapeutic Approaches. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(2):189-207. doi:10.1016/j.hoc.2016.11.009
13. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: A report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood.* 2011;117(12):3402-3408. doi:10.1182/blood-2010-09-310342
14. Schmitz N, de Leval L. How I manage peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma: current practice and a glimpse into the future. *Br J Haematol.* 2017;176(6):851-866. doi:10.1111/bjh.14473
15. Yoshida N, Nishikori M, Izumi T, et al. Primary peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified of the thyroid with autoimmune thyroiditis. *Br J Haematol.* 2013;161(2):214-223. doi:10.1111/bjh.12255
16. Jiang L, Yuan C, Hubacheck J, et al. Malignancies : Implications for Alemtuzumab Therapy. 2012;145(2):173-179. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07606.x.Variable
17. Maura F, Doderio A, Carniti C, Bolli N. Biology of peripheral T cell lymphomas - Not otherwise specified: Is something finally happening? *Pathogenesis.* 2016;3(1):9-18. doi:10.1016/j.pathog.2016.02.002
18. Xu P, Yu D, Wang L, Shen Y, Shen Z, Zhao W. Analysis of prognostic factors and comparison of prognostic scores in peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified: a single-institution study of 105 Chinese patients. *Ann Hematol.* 2015;94(2):239-247. doi:10.1007/s00277-014-2188-8
19. Gutiérrez-García G, García-Herrera A, Cardesa T, et al. Comparison of four prognostic scores in peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2011;22(2):397-404. doi:10.1093/annonc/mdq359

20. Ellin F, Landström J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: A study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood*. 2014;124(10):1570-1577. doi:10.1182/blood-2014-04-573089
21. AbouYabis AN, Shenoy PJ, Sinha R, Flowers CR, Lechowicz MJ. A Systematic Review and Meta-Analysis of Front-line Anthracycline-Based Chemotherapy Regimens for Peripheral T-Cell Lymphoma. *ISRN Hematol*. 2011;2011:1-14. doi:10.5402/2011/623924
22. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: An analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010;116(18):3418-3425. doi:10.1182/blood-2010-02-270785