

# El linfoma de Hodgkin (LH) recaído-refractario (R/R) en Pediatría: ¿cómo incorporamos las nuevas terapias?

Hodgkin's lymphoma (LH) relapse-refractory (R / R)  
in Pediatrics: how do we incorporate the new therapies?

Veron DA

*Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Austral.  
Pilar, Buenos Aires, Argentina.*

daveron@cas-austral.edu.ar



LINFOMA DE HODGKIN  
REFRACTARIO/RECAÍDO:  
OPCIONES TERAPÉUTICAS

HEMATOLOGÍA  
Volumen 22 • Número Extraordinario  
II Jornadas Latinoamericanas de la SAH: 72-78  
Noviembre 2018

**Palabras claves:** linfoma de Hodgkin pediátrico,  
linfoma de Hodgkin pediátrico recaído-refractario.

**Keywords:** pediatric Hodgkin lymphoma,  
refractory-relapsed pediatric Hodgkin lymphoma.

## Resumen

A pesar de los avances logrados en el tratamiento del linfoma de Hodgkin en Pediatría sabemos que un porcentaje de pacientes, cada vez más pequeño debido a la intensidad de los tratamientos de primera línea, se comportará como refractarios al tratamiento o recayendo en un tiempo variable. Sin embargo, en virtud de los cambios acontecidos en los últimos años en la terapia de primera línea y en las herramientas disponibles para el rescate de estos pacientes, este escenario merece discutirse y redefinirse.

## Abstract

Despite the advances made in the treatment of Hodgkin's lymphoma in pediatrics, we know that a percentage of patients, increasingly smaller due to the intensity of first-line treatments, will behave as refractory to treatment or relapse in a variable time. However, in view of the changes that have occurred in recent years in first-line therapy and in the tools available for the rescue of these patients, this scenario deserves to be discussed and redefined.

## Introducción

Es importante comenzar por definir que la refractariedad o la recaída requieren la confirmación por biopsia por tres razones principales, además de la necesidad de documentarla. Éstas son: la posibilidad de un diagnóstico inicial erróneo, la posibilidad de transformación y eliminar la posibilidad de falsos positivos de los estudios por imágenes.

En la práctica, los pacientes refractarios o que recaen tempranamente antes del año se incluyen en el mismo enfoque.

Si bien el tiempo a la recaída se ha establecido como el principal factor pronóstico, otros factores también se han identificado. Es por esto por lo que no existe un único tratamiento para el universo de estos pacientes que será más frecuente entre aquéllos que tuvieron un estadio avanzado y alto riesgo al momento del diagnóstico inicial.

### La estrategia de rescate debe ser como la confección de un traje a medida de cada paciente.

Si bien hemos aprendido que el linfoma de Hodgkin es una enfermedad que da una segunda oportunidad, en el escenario del linfoma de Hodgkin recaído/refractario la elección racional entre las herramientas disponibles de rescate debe estar basada en las características particulares del paciente. Esto determinará, entre otros factores, si nuestro paciente podrá tomar su "chance" y no deteriorar de manera progresiva su estado funcional con sucesivas líneas terapéuticas que no eran idealmente para él o no fueron empleadas racionalmente. Es importante también reconocer desde el inicio en qué lugar del espectro de las recaídas se ubica nuestro paciente. Los pacientes que tuvieron una remisión completa (RC) prolongada, que presentan enfermedad localizada y recibieron previamente terapia reducida constituyen un grupo con enfermedad potencialmente curable, en cambio aquellos pacientes que presentan una enfermedad refractaria a pesar de un tratamiento intensivo probablemente padezcan una enfermedad incurable. En pediatría menos del 10% de los pacientes sufren de enfermedad refractaria.

Los factores de riesgo que se deben considerar en la recaída son:

- si el tipo de afectación es localizada o diseminada;
- la modalidad del tratamiento previo: quimio-

terapia (QT), radioterapia (RT) o tratamiento de modalidad combinada (TMC);

- la intensidad del tratamiento previo (alta o baja);
- la respuesta a la terapia primaria: enfermedad quimiosensible o enfermedad refractaria;
- el tiempo a la recaída: enfermedad progresiva (<3 meses de finalizado el tratamiento), temprana (<12 meses), tardía (>12 meses) o muy tardía (>5 años).

La remisión completa es el gran objetivo que lograr en LH R/R. Para ello es necesario encontrar la combinación de fármacos que logre vencer la resistencia si es posible y lograr una RESPUESTA TEMPRANA y COMPLETA al esquema de segunda línea. El tiempo en el que se logra la remisión completa es FACTOR PRONÓSTICO.

La experiencia publicada en 2005 por Schellong y col. del grupo alemán GPOH-HD [1986-2003] incluyó de manera retrospectiva 176 pacientes (51 refractarios y 125 recaídos) y determinó que el factor de riesgo más importante es el tiempo, con valores de supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 86% para recaída tardía (68 pacientes analizados), 55% para recaída temprana (57 pacientes analizados) y 41% para enfermedad refractaria (51 pacientes analizados). 53 de los 176 pacientes recibieron TAMO que quedó reservado para el escenario de recaída temprana o refractariedad<sup>0</sup>.

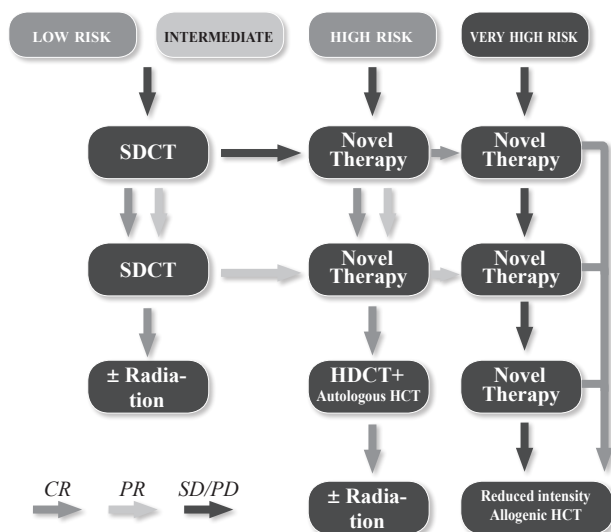
La experiencia del grupo inglés publicada en 2014 por Shankar y col. en el estudio UK-HD3 [2000-2005] analizó retrospectivamente 80 pacientes (11 refractarios, 69 recaídos). La estrategia de rescate definió para pacientes en estadio I: EPIC x 6 (etopósido, prednisona, ifosfamida, cisplatino) + IFRT ("involved-field radiation therapy"), para pacientes en estadios II-III: EPIC x 6, si RC o muy buena RP después de 4 x -> IFRT o TAMO para los pobres respondedores, y para pacientes en estadio IV: EPIC x 6 y si RC o muy buena remisión parcial (RP) después de 4 x -> IFRT seguida de TAMO. 43 de 80 pacientes recibieron TAMO. La supervivencia global y libre de progresión para todo el grupo a 5 años con esta estrategia fue de 76% y 60% respectivamente. Los factores de riesgo más importantes fueron el tiempo a la recaída, la enfermedad diseminada a la recaída y la presencia de síntomas B en el momento del diagnóstico primario<sup>0</sup>.

En 2008, Claviez y col. publicaron datos del IBMT revisando los resultados en pacientes pediátricos que recibieron TAMO en el marco de 9 estudios publicados de Europa y los Estados Unidos. La supervivencia libre de eventos se encuentra en esta revisión entre 31 y 70% y la supervivencia global entre 43 y 95%. Los factores de riesgo más importantes en este trabajo fueron: la quimiosensibilidad, la progresión de la enfermedad (<3 meses del final de tratamiento) y la recaída temprana (<12 meses del final de tratamiento)<sup>0</sup>.

En 2014, Harker-Murray y col. publicaron en *Pediatric Blood and Cancer* un sistema de estratificación de riesgo de las recaídas de LH en pediatría para proponer un uso racional de los recursos disponibles en el rescate.

Estadio al diagnóstico	Tiempo a la recaída (meses)	Enfermedad "E" o síntomas B en la recaída	Riesgo de categoría de recaída
IA, IIA	>12	No	Bajo
IB, IIB, IIIA, IVA	>12	No	Intermedio
IA, IIA	>3	Sí	Alto
IB, IIB, IIIA, IVA	>12	Sí	Alto
Cualquier	3-12	+/-	Alto
IIIB, IVB	>3	+/-	Alto
Cualquier	<3	+/-	Muy alto

Y propone según esta clasificación de riesgo el siguiente algoritmo:



**Abreviaturas.** SDCT: quimioterapia a dosis estándar, HDCT: altas dosis de quimioterapia, HCT: trasplante de progenitores hematopoyéticos, CR: remisión completa, PR: remisión parcial, SD/PD: enfermedad estable o progresiva.

Con este algoritmo el TAMO estaría reservado para aquellos pacientes de alto riesgo en RC, para pacientes de riesgo bajo e intermedio que lograron la RC luego de recibir nuevas terapias al no haber respondido a quimioterapia en dosis estándar. El rescate para pacientes de riesgo bajo e intermedio se propone inicialmente con quimioterapia a dosis estándar más radioterapia sin TAMO.

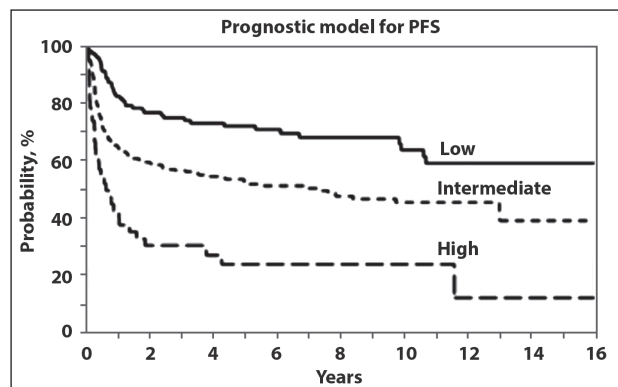
Para pacientes de muy alto riesgo, es decir pacientes con recaída antes de los 3 meses con o sin enfermedad extranodal o síntomas B, propone, luego de lograr la RC con nuevas terapias, consolidar con trasplante alogénico de médula ósea con régimen de acondicionamiento con dosis reducidas<sup>0</sup>.

Según datos extraídos del “Center for International Bone Marrow Transplant Research (CIBMTR)” [1995-2010], sobre 606 pacientes menores de 30 años que recibieron TAMO con confirmación histológica de LH R/R, se pudo elaborar un puntaje pronóstico teniendo en cuenta los siguientes ítems:

- Karnovsky o Lansky < 90%: 1 punto
- Tiempo del diagnóstico a la recaída < 1 año: 1 punto
- Enfermedad extranodal al auto-TPH: 1 punto
- Enfermedad quimiorresistente al auto-TPH: 1 punto

Teniendo en cuenta estos ítems: si el paciente presenta 0 puntos el riesgo es bajo. Si presenta 1-2 puntos el riesgo es intermedio. Si presenta 3-4 puntos el riesgo es alto<sup>0</sup>.

La probabilidad de supervivencia libre de progresión se ve a continuación:



Satwani et al. BMT 2015.

En 2016, Gayoso y col. publicaron en BMT la experiencia de trasplante haploidéntico en LH R/R. Los criterios de elegibilidad para el análisis fueron: edad

>16 y < 60 años, LH refractario, LH con recaídas múltiples, incluyendo después de trasplante previo. El **régimen de acondicionamiento** elegido fue: fludarabina, ciclofosfamida y busulfán. Y se definió como remisión completa a la respuesta metabólica completa por PET.

Características de la población analizada:

Características	N=43
Edad promedio	31 (17-53) años
Género M/F	29/14
LH refractario	14
Recaídas múltiples	29
Donante	
Hermano	19
Madre	20
Padre	3
Hijo	1
Tipo de producto	
CP/MO	11/32
Enfermedad	
RC/no RC	14/29

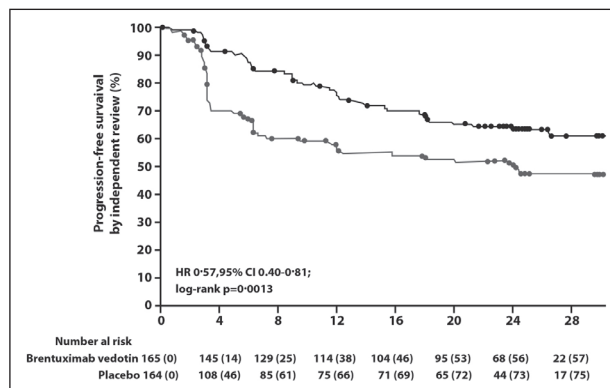
Los resultados fueron una sobrevida global a 2 años de 58% y una sobrevida libre de eventos de 48%. Cuando el análisis evaluaba si los pacientes habían logrado o no la remisión completa la sobrevida global era de 86% y 46% respectivamente<sup>0</sup>.

El estudio AETHERA (brentuximab vedotin como consolidación después de auto-TPH) publicado por Moskowitz y col. en *Lancet* en 2015 randomizó a 329 pacientes a recibir brentuximab vedotin versus placebo por 12 meses como consolidación post-TAMO. Se eligieron pacientes mayores de 18 años, con LH refractario (sin jamás haber conseguido RC), con LH en recaída < 12 meses después del diagnóstico y con enfermedad extranodal a la recaída.

Este importante estudio demostró que la consolidación temprana con brentuximab vedotin luego del trasplante autólogo de médula ósea mejoró la sobrevida libre de progresión en pacientes con LH R/R que presentaban factores de riesgo para recaer o progresar luego del trasplante. Esta estrategia aporta entonces una opción terapéutica importante para los

pacientes que recibirán un trasplante autólogo.

Una observación muy importante a destacar en el estudio AETHERA es que el beneficio de esta estrategia se produce sobre todo cuando es incorporada tempranamente en el post-trasplante, ya que como se observa en las curvas a continuación, la mayoría de los eventos en el grupo placebo ocurren en los primeros tres meses post-TAMO, luego las curvas son paralelas<sup>0</sup>.



Moskowitz et al. *Lancet* 2015

### El primer desafío: la remisión completa

Entre los esquemas de quimioterapia de rescate en los pacientes refractarios/recaídos se puede mencionar que, más allá de las opciones, los esquemas que incluyen gemcitabina son los más utilizados actualmente por su tasa de respuesta global y tasa de RC comparable con los regímenes previos, con la ventaja de su aplicación ambulatoria, su baja toxicidad y el hecho de no comprometer la colecta de progenitores hematopoyéticos.

### Esquema gemcitabina + vinorelbina

La actividad aditiva entre gemcitabina y vinorelbina en modelos preclínicos, el leve incremento de la toxicidad con la asociación en un amplio rango de dosis, los mecanismos de acción diferentes y las toxicidades no superponibles (evidenciado en estudios de adultos con cáncer de mama y pulmón) llevaron al COG a conducir un estudio no randomizado, de un único brazo entre enero de 2005 y abril de 2007 en pacientes con LH recaído o refractario tratados con al menos 2 líneas terapéuticas previas. Se eligieron menores de 30 años, con enfermedad radiológicamente detectable, con un Karnofsky de 0, 1 o 2, con recuperación de la toxicidad de los esquemas previos, con una expectativa de vida mayor a 2 semanas y adecuada función renal, hepática, pulmonar

y de la médula ósea. Los pacientes recibían cada 21 días, un ciclo de gemcitabina 1 g/m<sup>2</sup> los días 1 y 8, y vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8. A continuación recibían G-CSF. La respuesta se evaluaba al finalizar cada ciclo de 21 días. Al lograr la respuesta objetiva, el paciente tenía la chance de ir a trasplante o salir del estudio.

Ingresaron 33 pacientes. No se registraron muertes por toxicidad. La incidencia de neutropenia febril fue del 21%. Se observó además una elevación transitoria de las transaminasas y anemia. Entre los pacientes que habían recibido previamente irradiación mediastinal existió un riesgo de padecer efusión pleural. La respuesta objetiva fue del 76%. La respuesta fue mejor en aquellos con recaídas tardías y se observó mejoría de la respuesta con el transcurrir de los ciclos. La SLE a 1 año fue del 59,5% y la SG del 86%. No comprometió la colecta<sup>(6)</sup>.

El esquema ifosfamida + vinorelbina demostró su eficacia en linfomas resistentes previamente tratados. Estudios de fase 2 evidenciaron tasas de respuesta del 35 al 90% en pacientes que recibieron vincristina, vinblastina o etopósido. En altas dosis puede sortear la resistencia a los agentes alquilantes. La infusión continua de 4 días permite incrementar la dosis sin aumentar significativamente la mielotoxicidad. En un estudio conducido en menores de 65 años que fracasaron a la inducción o recayeron, con función renal y hepática normales, recibieron ifosfamida 3 g/m<sup>2</sup>/día por 4 días y vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 5, prednisona 50 mg/día 1 a 5 y G-CSF 5 mcg/kg día 7 a 14 de cada ciclo. Los ciclos se repetían cada 21 días y los pacientes consolidaban con radioterapia en sitios previamente no irradiados. El esquema IV demostró ser seguro y con alta actividad terapéutica. La tasa de respuesta fue menor cuando existían síntomas sistémicos, enfermedad extranodal y más de tres sitios involucrados<sup>(7)</sup>.

Un estudio de fase 1/2 de brentuximab vedotin en pacientes pediátricos con LH R/R (Trial: NCT01492088) determinó la seguridad, eficacia y la dosis de 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin cada 21 días en pacientes pediátricos (Blood 2013 122:4378)<sup>(8)</sup>.

Luego, el estudio AHOD1221 del COG fase 1/2 de brentuximab vedotin en combinación con gemcitabina para pacientes pediátricos y adultos jóvenes con linfoma de Hodgkin recaído o refractario se inició el 14/1/14 hasta el 18/1/15 y reclutó 16 pacien-

tes. Determinó la dosis recomendada para la fase 2. La fase 2 inició el 20/2/15 y espera reclutar 75 pacientes. Los criterios de elección son: pacientes de 12 meses a 30 años, con diagnóstico de linfoma de Hodgkin que han sido resistentes a la terapia de primera línea o que han recaído dentro del año de finalizada la primera línea con o sin enfermedad en la médula ósea. Reciben brentuximab vedotin el día 1 y gemcitabina los días 1 y 8, cada 21 días. La duración de cada ciclo es de 21 días. Se evaluará la respuesta al tratamiento mediante PET/TC y función respiratoria cada 2 ciclos. Los pacientes con compromiso de médula ósea también necesitarán una valoración mediante BMO bilateral. Si logran la remisión completa luego de 2 ciclos el paciente prosigue con TAMO. El resto de los pacientes reciben 2 ciclos más y revaloración (16 ciclos).

El estudio CheckMate 744 en curso investiga la seguridad y eficacia del esquema nivolumab + brentuximab vedotin en niños, adolescentes y adultos jóvenes con linfoma de Hodgkin clásico que fallaron a la primera línea terapéutica seguido de la estrategia brentuximab vedotin + bendamustina para pacientes con respuesta subóptima. Incluye pacientes de 5 a 30 años, con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico, recaído o refractario, con Karnofsky  $\geq 50$  para  $> 16$  años o Lansky  $\geq 50$  para  $\leq 16$  años y que fallaron a la primera línea terapéutica. Los objetivos principales son la evaluación de la sobrevida libre de eventos y la respuesta metabólica completa. Los secundarios: la tasa de respuesta global, la sobrevida libre de progresión, y la duración de la respuesta.

Tomando en cuenta que la mayoría de los pacientes con LH R/R se encuentran entre aquellos con enfermedad avanzada inicial, que la mayoría son adolescentes y adultos jóvenes, que la mayoría quiere atravesar una sola vez en la vida por un tratamiento oncológico más allá de que exista una segunda oportunidad y al costo de curación que implica la necesidad de ser rescatado en la refractariedad o recaída, en los Estados Unidos hoy, tanto el COG como *St. Jude Children's Research Hospital* están llevando a cabo estudios fase III en primera línea con brentuximab vedotin para pacientes de alto riesgo inicial. Respecto a los anti PD1, en 2016, la FDA aprobó nivolumab (Opdivo) para pacientes con LH clásico que recaen o progresan luego de haber recibido TAMO y Bv. En 2017 la FDA aprobó pembrolizumab (Keytruda) para pacientes adultos y pediátricos

con LH refractario o que recayeron después de tres o más líneas terapéuticas.

Estas nuevas terapias inmunomoduladoras abren además el desafío de la correcta interpretación de los estudios por imágenes, hecho que llevó a redefinir los criterios de respuesta en este contexto<sup>0</sup>. Por otro lado, y muy importante, es la alerta existente por la interacción de los eventos inmunológicos generados por estas drogas con el trasplante alogénico de médula ósea cuando se utilizan como puente a dicho procedimiento y la mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped. No es posible identificar aún factores de riesgo que identifiquen estos pacientes en riesgo. Al momento la forma de disminuir la probabilidad de ocurrencia de este cuadro sería generando una “ventana” sin tratamiento con anti-PD-1 hasta el trasplante.

Con la misma filosofía con la que se ha incorporado Bv a la primera línea de tratamiento en estudios fase 3 en curso, una posible estrategia futura es la investigación actual acerca de si la adición de un anti PD1 en pacientes de alto riesgo que luego de 2 ciclos presentan un iPET/TC positivo conlleva o no un beneficio a largo plazo.

### **Nuevos blancos biológicos que deben ser considerados a futuro**

- antígenos de EBV: linfocitos T citotóxicos selectivos contra la proteína latente de membrana (LMP);
- receptores celulares (CD23, CD30 o CD25);
- anticuerpos monoclonales vinculados a toxinas o radio-isótopos;
- factores de transcripción NFκB sobreexpresados en células de Reed-Sternberg con mayor inhibición de apoptosis;
- inmunomoduladores.

### **¿Qué planteos existen a resolver para el futuro?**

- Entender mejor cuáles son los pacientes que realmente se benefician del TAMO;
- analizar críticamente la función del trasplante alogénico de médula ósea;
- evaluar los resultados del uso de mantenimiento con brentuximab vedotin después del TAMO;

- incorporación de los blancos biológicos dentro de las terapias de primera línea para disminuir la necesidad de RT y rescate posterior.

Concluyendo, ante un paciente pediátrico con LH R/R lo primero que debe imponerse es la confirmación por biopsia. Una vez confirmada, la elección del esquema de rescate debe elegirse en función de las características del paciente. No todos los pacientes requerirán TAMO. No insistir con el mismo esquema si luego de dos ciclos no se evidenció respuesta, y anticipar el uso de nuevas terapias cuanto mayor sea el riesgo del paciente. El objetivo es la RC metabólica y el tiempo en que se logra es importante. En un paciente con alto riesgo de recaer luego del trasplante es importante considerar la terapia de mantenimiento luego del TAMO.

### **Declaración de conflictos de interés:**

El autor declara haber recibido honorarios de parte de Takeda y Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que he participado.

### **Bibliografía**

1. Schellong et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *JCO*. 2005 Sep 1;23(25):6181-9.
2. Shankar et al. Treatment outcome in children and adolescents with relapsed Hodgkin lymphoma--results of the UK HD3 relapse treatment strategy. *BJH*. 2014 May;165(4):534-44.
3. Claviez A, Sureda A, Schmitz N. Haematopoietic SCT for children and adolescents with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *BMT*. 2008 Oct;42 Suppl 2: S16-24.
4. Harker-Murray P et al. Stratification of treatment intensity in relapsed pediatric Hodgkin lymphoma. *PBC*. 2014 Apr;61(4):579-86.
5. Satwani et al. A Prognostic Model Predicting Autologous Transplantation Outcomes in Children, Adolescents and Young Adults with Hodgkin Lymphoma. *BMT*. 2015 Nov; 50(11): 1416-1423.
6. Gayoso J et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *JCO*. 2017 Oct 20;35(30):3425-3432.

7. Moskowitz et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1853-62.
8. Cole P, Schwartz CL, Drachtman R, de Alarcón P, Chen L, Trippett TM. Phase II study of weekly gemcitabine and vinorelbine for children with recurrent or refractory Hodgkin's disease: a COG report. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 20; 27(9): 1456-61.
9. Arai S, Letsinger R, Wong RM, Johnston LJ, Laport GG, Lowsky R, Miklos DB, Shizuru JA, Weng WK, Lavori PW, Blume KG, Negrin RS, Horning SJ. Phase I/II trial of GN-BVC, a gemcitabine and vinorelbine-containing conditioning regimen for autologous hematopoietic cell transplantation in recurrent and refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Aug;16(8):1145-54.
10. Cole P, McCarten K, Drachtman R, de Alarcon P, Chen L, Trippett T and Schwartz CL. Early FDG-PET-based Response Evaluation After Treatment with Gemcitabine and Vinorelbine for Refractory Hodgkin Disease: A Children's Oncology Group Report. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010 November; 27(8): 650–657.
11. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, Nozza A, Sarina B, Morengi E, Castagna L, Tirelli U, Balzarotti M. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Hematologica*. 2007 Jan;92(1):35-41.
12. Bonfante V, Viviani S, Santoro A, Devizzi L, Di Russo A, Zanini M, Soncini F, Soto Parra H, Valagussa P, Bonadonna G. Ifosfamide and vinorelbine: an active regimen for patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 1998 Nov;103(2):533-5.
13. Locatelli et al. Phase 1/2 Study Of Brentuximab Vedotin In Pediatric Patients With Relapsed Or Refractory (R/R) Hodgkin Lymphoma (HL) Or Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma (sALCL): Preliminary Phase 2 Data For Brentuximab Vedotin 1.8 Mg/Kg In The HL Study Arm. *Blood*. 2013 122:4378.
14. Cheson et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016 128: 2489-2496.