

## Interferón: *ave fénix* en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica

## Interferon: phoenix in the treatment of chronic myeloid leukemia

Prof. Dr.Cs. Porfirio Hernández-Ramírez

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

### RESUMEN

Según el mito universal, cuando se acercaba su fin el *ave fénix* construía un nido donde se incineraba para después renacer de sus cenizas. Esta leyenda puede aplicarse metafóricamente a lo sucedido en los últimos años con el interferón (IFN) en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC), donde fue sustituido por los inhibidores de la actividad tirosina cinasa. Antes de la introducción del imatinib, la regla de oro para el tratamiento de la LMC en fase crónica eran los protocolos basados en el INF- $\alpha$ , pero los resultados obtenidos con dicho medicamento favorecieron que este inhibidor de la tirosina cinasa fuera aceptado como el mejor tratamiento inicial para la LMC recién diagnosticada. Sin embargo, la experiencia acumulada con los inhibidores de la tirosina cinasa ha evidenciado que generalmente hay cierto número de enfermos en que este tratamiento no es totalmente eficaz. Ante este hecho más la profundización de los conocimientos sobre los mecanismos de acción del INF- $\alpha$ , se pensó en su reincorporación al tratamiento de la LMC, pues pudiera complementar y coadyuvar a los inhibidores de la actividad tirosina cinasa. Esta idea promovió el interés de asociar el INF- $\alpha$ , que había sido prácticamente eliminado del escenario terapéutico de la LMC, con los inhibidores de la actividad tirosina cinasa. Los resultados que se han logrado con su asociación al imatinib son incuestionables y muy promisorios, lo que hizo que el INF- $\alpha$ , cual *ave fénix*, surgiera de sus cenizas con nuevos bríos. Aunque los resultados son significativos, se considera necesaria la ampliación de los estudios con esa combinación terapéutica para poder precisar mejor sus efectos, fundamentalmente a largo plazo.

**Palabras clave:** *ave fénix*, leucemia mieloide crónica, interferón, inhibidores de la tirosina cinasa.

---

### ABSTRACT

According to the universal myth, as its end approaches the phoenix built a nest where it cremated itself and then rose from its ashes. This legend can be metaphorically applied to what happened in

---

recent years with interferon (IFN) in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML), which was replaced by tyrosine kinase activity inhibitors. Before the introduction of imatinib, the gold standard for the treatment of CML chronic phase was based on INF- $\gamma$  protocols, but the results obtained with the drug favored tyrosine kinase inhibitors to be accepted as the best initial treatment for newly diagnosed CML. However, the experience with the tyrosine kinase inhibitors has shown that this treatment is usually not completely effective in a number of patients. Given this fact plus deepening the understanding of IFN- $\gamma$  action mechanisms, its reinstating in CML treatment was considered, since it might be a complement and contribute to inhibitors of tyrosine kinase activity. This idea promoted the interest of associating INF- $\gamma$ , which had been virtually eliminated from CML therapy, with inhibitors of tyrosine kinase activity. The results achieved with its association with imatinib are unquestionable and very promising, which made INF- $\gamma$  a phoenix arising from its ashes with renewed spirit. Although the results are significant, the extension of studies of that combination therapy is considered necessary to better clarify its effects, mainly in long terms.

**Keywords:** phoenix, chronic myeloid leukemia, interferon, tyrosine kinase inhibitors.

---

## INTRODUCCIÓN

El ave fénix (del griego *phoenix*, que significa rojo), según el mito universal, tenía el tamaño de un águila y según las antiguas leyendas era la única de su género, tenía ojos centellantes y se creía que sus lágrimas podían curar cualquier herida. Se decía que este fabuloso pájaro vivía alrededor de 500 años en medio de los desiertos de Arabia y cuando su fin se acercaba construía un nido con hierbas y ramas resinosas de fácil ignición, que exponía a los rayos del sol para que ardiera como una hoguera. Logrado esto, se introducía en él para incinerarse. Cuando el fuego se apagaba, el ave mitológica renacía de sus cenizas después de haber sido consumida por las llamas.<sup>1</sup>

En la época moderna, el ave fénix representa la resurrección y en el lenguaje popular actual simboliza salir de una adversidad o situación extremadamente crítica sin ninguna afectación, con plena capacidad vital y nuevos bríos.

En sentido metafórico podemos aplicar esta leyenda mitológica a lo que ha sucedido con el interferón (IFN) en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC).

## VARIACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA LMC

Después de su descubrimiento, hace alrededor de 50 años, el IFN se ha usado ampliamente en el tratamiento de diversas enfermedades virales y más recientemente se ha empleado el INF alfa (INF- $\alpha$ ) en algunos tipos de hemopatías, entre ellas la LMC.<sup>2,3</sup> Sin embargo, en el tratamiento de esta leucemia el INF- $\alpha$  ha sido sustituido en los últimos años por fármacos más efectivos, como son los inhibidores de la actividad tirosina cinasa, entre ellos en primer lugar el imatinib.<sup>3-5</sup>

Antes de la introducción del imatinib, la regla de oro para el tratamiento de la LMC en fase crónica era la indicación de protocolos basados en el INF- $\alpha$ .<sup>6</sup> El tratamiento con este INF se había comenzado desde los inicios de la década de los 80 del pasado siglo. Varios ensayos clínicos demostraron algunas de sus ventajas comparadas con la quimioterapia convencional y en algunos

---

casos se apreciaron remisiones citogenéticas prolongadas. Un aspecto destacado es que no se encontraron diferencias significativas entre los resultados obtenidos con los esquemas que empleaban dosis altas de INF- $\alpha$  y los que aplicaban dosis más bajas.<sup>7</sup> Por esto, hasta el año 2001 el INF- $\alpha$  representó el tratamiento de primera línea para la LMC, y aunque su mecanismo de acción no estaba claro, después se ha ido conociendo que ejerce importantes acciones sobre el sistema inmunológico y sobre las células madre leucémicas.<sup>7</sup>

Posteriormente, los notables resultados obtenidos con el imatinib que evidenciaron una importante mejoría de la sobrevida de los enfermos tratados, favorecieron que este nuevo medicamento fuera aceptado como el mejor tratamiento inicial para los pacientes en fase crónica recién diagnosticada, ya que es un inhibidor específico de la diana molecular representativa de la LMC: la proteína bcr-abl, que es codificada por el oncogen de fusión BCR-ABL, producto de la translocación recíproca t(9;22)(q34;q11) que da origen al cromosoma Filadelfia (Ph).<sup>8,9</sup> Todo esto contribuyó a reducir el interés por el INF- $\alpha$  hizo que su indicación en la LMC disminuyera marcadamente en los últimos 10 años.

Los primeros ensayos clínicos con el imatinib se iniciaron a finales de la década de los 90 del siglo pasado y su aplicación inicial en enfermos con LMC resistentes al tratamiento con INF- $\alpha$  mostró excelentes resultados, pues en los casos en fase crónica se logró el 50 % de remisión hematológica que se acompañó de algún grado de respuesta citogenética.<sup>10</sup> En estudios posteriores con dosis mayores de imatinib, también en enfermos refractarios o intolerantes al INF- $\alpha$ , se consiguió más del 90 % de remisión hematológica completa y el 41 % de respuesta citogenética completa.<sup>11</sup> Indudablemente, estos notables resultados contribuyeron a que el INF- $\alpha$  fuera prácticamente desplazado del tratamiento de la LMC. Así, estas experiencias dejaron completamente abiertas las puertas para que se ampliara el uso del imatinib. Sin embargo, a pesar de que sus resultados se mantenían muy favorables, a medida que se fue incrementando su indicación, se fueron observando casos de resistencia a este medicamento, tanto por una falta de respuesta inicial o por una recaída o progresión de la enfermedad después que se obtuvo una buena respuesta inicial. Los estudios para explicar este comportamiento desfavorable permitieron conocer la existencia de distintos mecanismos de resistencia al imatinib, entre los que se encuentra el desarrollo de mutaciones en la región cinasa del BCR-ABL y otros que no están relacionados con mutaciones génicas, pues dependen de la sobreexpresión del gen BCR-ABL, la amplificación de este gen, así como de la sobreexpresión de genes de resistencia a multidroga.<sup>12,13</sup>

En los casos resistentes al imatinib se han identificado más de 100 mutaciones puntiformes diferentes que codifican la sustitución de un solo aminoácido y que confieren distintos grados de resistencia al fármaco. A pesar de esta variedad, la mayor parte de ellas son muy poco frecuentes y solamente alrededor de 10 son las más comunes.<sup>12</sup> Muchas de estas mutaciones pueden responder a los otros tipos de inhibidores de la actividad tirosina cinasa, pero una de ellas, la T315 I (sustitución de tirosina por isoleucina en el aminoácido 315), induce resistencia no solo al imatinib sino también a inhibidores de segunda generación como el nilotinib y el dasatinib.<sup>12-15</sup> Aunque se han desarrollado algunos nuevos inhibidores como el danusertib y el omacetaxib, que actúan contra esta mutación, estos se encuentran todavía en ensayo clínico y se considera que deben de pasar varios años antes de que se puedan introducir plenamente en la clínica.<sup>16</sup> Se ha señalado que los pacientes resistentes al imatinib tienen mal pronóstico, por lo que en ellos se han planteado otras alternativas terapéuticas.<sup>9</sup> La detección de la mutación T315 I es de gran preocupación, pues ensombrece el pronóstico de los pacientes en fase crónica, y se ha indicado que para ellos lo más práctico en el estado actual es la utilización de una combinación de medicamentos de los que ya están aprobados y puedan tener cierta efectividad.<sup>16</sup>

La experiencia acumulada con los inhibidores de la tirosina cinasa ha evidenciado que aunque son medicamentos efectivos, no siempre pueden inducir la eliminación del clon maligno<sup>12,17</sup> y generalmente hay cierto número de enfermos con LMC en que el tratamiento no es totalmente eficaz, por lo que aún no se puede aseverar que tengan efectos curativos.<sup>7,13,18</sup> En estudios a largo plazo se ha comunicado que alrededor de un tercio a un cuarto de los pacientes tratados con imatinib se hacen resistentes al medicamento.<sup>12,18</sup>

Por otra parte, se conoce que en la médula ósea de los casos con LMC, las células leucémicas están ubicadas en un microambiente que comparten con una población residual muy disminuida de células madre normales. Estas últimas nunca dejan de existir y son las que producen una repoblación hematopoyética normal cuando el clon leucémico responde al tratamiento. En ese microambiente, las células madre leucémicas reciben diferentes estímulos que regulan su supervivencia, proliferación y diferenciación que contribuyen a incrementar el número de células leucémicas circulantes. Durante su permanencia en el nicho medular las células en reposo pueden sufrir mutaciones que las hacen resistentes al tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa, y si ellas en algún momento proliferan y pasan a la circulación, pueden constituir la población predominante y por tanto la enfermedad sería resistente al tratamiento con esos fármacos.<sup>19</sup>

Algunos investigadores han demostrado que en la LMC existe una subpoblación de células madre CD 34+ Ph+ muy primitivas (CD34+ CD38- Lin-) que se mantienen en estado quiescente en la fase G<sub>0</sub> del ciclo celular, pero que en determinadas circunstancias pueden entrar en actividad incorporándose al ciclo celular proliferativo y son resistentes, no solo a la acción del imatinib, sino también a otros inhibidores como el dasatinib y el bosutinib.<sup>12,13</sup> Estas células persisten en los enfermos después de que se han logrado remisiones moleculares completas y son las responsables de la persistencia de la enfermedad y de que ella pueda reaparecer en algunos casos en que el tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa se suspendió tras un período prolongado en remisión molecular completa.<sup>13,17</sup>

En otros estudios se ha evidenciado que en la LMC las células madre leucémicas CD 34+ son más sensibles a la inhibición por el INF- $\alpha$  que las células progenitoras normales.<sup>18</sup>

La profundización de las investigaciones sobre los mecanismos de acción del INF- $\alpha$ , que pueden contribuir a obtener respuestas favorables en los síndromes mieloproliferativos, ha sugerido que este fármaco puede tener un efecto citotóxico directo sobre las células malignas, promover la inducción de respuestas inmunes antitumorales y de genes proapoptóticos y, además, inhibir la angiogénesis y promover la introducción en el ciclo celular proliferativo de células madre malignas que se mantenían en estado de reposo.<sup>3,18</sup> Se ha referido que el INF- $\alpha$  inhibe el crecimiento en cultivos a largo plazo de células madre Ph+ procedentes de pacientes con LMC en fase crónica.<sup>20</sup>

Se ha planteado que incrementa la actividad funcional de los linfocitos T citotóxicos, de los macrófagos, las células citotóxicas naturales (células NK) y de las células dendríticas, lo que le confiere la capacidad de inducir una respuesta antitumoral. También puede aumentar la expresión de antígenos asociados con las células malignas. Otra acción consiste en la promoción de la apoptosis de varios tipos de células malignas mediante inducción de la expresión de genes proapoptóticos que actúan a través de diferentes vías mediadoras de la apoptosis. Además, se conoce que él es un inhibidor de la angiogénesis, aunque no se ha podido precisar si este mecanismo interviene en el caso de la LMC.<sup>3,18</sup>

Por otra parte, también se plantea que en los enfermos con LMC es capaz de modificar el microambiente en que se encuentran las células CD34+ malignas, mediante la regulación del incremento en ellas de la expresión de algunas moléculas de adhesión, acción que puede favorecer su efecto terapéutico.<sup>21</sup> Algunas investigaciones en modelos murinos han evidenciado que este medicamento estimula la proliferación de células madre hematopoyéticas que permanecían inactivas en un estado de reposo.<sup>22</sup> No obstante, no se ha precisado si este efecto se puede también producir en células humanas.

Si las células madre malignas que se encuentran en estado quiescente en la LMC pudiesen ser inducidas a proliferar por el INF, esta respuesta sería de gran importancia, pues una vez que ellas entren en el ciclo proliferativo, pudieran ser destruidas por fármacos que son activos en esta fase celular, pero no en estado de reposo.<sup>23</sup>

## NUEVO ENFOQUE SOBRE EL USO DEL INF- $\alpha$ EN EL TRATAMIENTO DE LA LMC

Estos hechos promovieron el interés de asociar el INF- $\alpha$ , que había sido prácticamente eliminado del escenario terapéutico de la LMC, con las drogas actualmente más efectivas, como son los inhibidores de la actividad tirosina cinasa a los que pudiera complementar y coadyuvar. Esto significaba el resurgimiento del INF- $\alpha$  como medida terapéutica en la LMC.

Otro elemento a favor del INF- $\alpha$  fue su preparación en forma pegilada (INF- $\alpha$  Peg) mediante su unión con una molécula de polietilenglicol. Esta nueva forma de presentación solo requiere una inyección semanal para mantener niveles plasmáticos aceptables, y otro aspecto importante es que puede ser efectivo en enfermos resistentes al INF- $\alpha$  convencional.<sup>24</sup>

Una integración de todos estos nuevos conocimientos hizo pensar en la posibilidad de que la asociación del imatinib con el INF- $\alpha$  pudiera mejorar los resultados terapéuticos en la LMC. Por este motivo se han efectuado varios estudios basados en esta estrategia, entre ellos, los que combinan el INF- $\alpha$  con un inhibidor de la tirosina cinasa; o bien, que usan el interferón como mantenimiento después de un tratamiento efectivo con un inhibidor de la tirosina cinasa,

En un ensayo clínico relativamente reciente, los pacientes con LMC se aleatorizaron en 4 grupos terapéuticos. En uno, solo recibieron imatinib en la dosis de 400 mg diarios; en otro grupo, la dosis de imatinib fue de 600 mg diarios; un tercer grupo fue tratado con 400 mg diarios de imatinib pero asociado con arabinósido de citosina (Ara-C) en dosis de 20 mg, administrada diariamente del día 15 al 28 de cada ciclo de 28 días; y el cuarto grupo fue tratado igualmente con 400 mg diarios de imatinib pero combinados con 90  $\mu$ g semanales de INF- $\alpha$  Peg. Se comprobó que en este último grupo la respuesta fue superior a la conseguida en los 3 restantes, pues se observó un mayor número de respuestas moleculares favorables (completa y mayor), diferencia que fue evidentemente significativa. Atendiendo a la demostrada superioridad de esa combinación se recomendó detener el tratamiento en los otros grupos.<sup>8</sup> Además, se comentó que con la asociación imatinib más INF- $\alpha$  Peg se obtenía más rápidamente respuesta citogenética completa y respuesta molecular mayor.<sup>6</sup>

Por otra parte, se ha señalado que con los inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación, nilotinib o dasatinib, se han conseguido menores porcentajes de remisión molecular mayor que con la asociación antes comentada.<sup>18</sup>

Esta superioridad de la combinación de imatinib con INF- $\alpha$  Peg ha sido también apreciada por otros investigadores y se recomendó que cuando el INF- $\alpha$  se asocie con otros medicamentos se haga en dosis bajas, para minimizar su toxicidad y de esta forma, garantizar que se pueda mantener el tratamiento.<sup>7</sup> Esta situación se presentó en el estudio comentado anteriormente, en que hubo necesidad de disminuir la dosis del INF- $\alpha$  Peg como consecuencia de sus manifestaciones secundarias, de las cuales las más frecuentes fueron la erupción cutánea y el estado depresivo.<sup>7,8</sup> La recomendación de las pequeñas dosis del INF- $\alpha$  Peg se basó en el criterio de que así se puede aumentar significativamente su tolerancia mientras se retiene su eficacia. Se ha sugerido que esta conducta debe tomarse en consideración en futuros protocolos en que se intenten tratamientos curativos.<sup>25</sup>

En una investigación reciente se ha señalado que el INF- $\alpha$  Peg puede intensificar la respuesta terapéutica conseguida con inhibidores de tirosina cinasa e incrementar el porcentaje de pacientes que se mantienen en remisión después de suspender el imatinib, lo que se evidenció en 5 (45 %) pacientes de los 11 incluidos en ese estudio.<sup>26</sup> Otras investigaciones, también relativamente recientes, han mostrado una remisión molecular mantenida en un alto porcentaje (75 %) de los pacientes que recibieron tratamiento con la combinación de imatinib más INF- $\alpha$  Peg por un periodo de 2 a 4 años y después continuaron con un mantenimiento en que solo se administró el interferón.<sup>27</sup>

Un resultado de gran interés se obtuvo en un paciente recién diagnosticado con LMC en fase crónica que se trató inicialmente con imatinib. A los 12 meses ya había conseguido una remisión citogenética completa, que perdió 6 meses después. Se comprobó la existencia de una mutación T315 I, que desapareció cuando el imatinib se asoció con el INF- $\alpha$ . Este es el primer caso comunicado en que se obtiene este sorprendente efecto.<sup>16</sup>

## CONSIDERACIONES Y PERSPECTIVAS

Por todo lo antes expuesto en esta revisión, se puede apreciar que el INF- $\alpha$  fue desplazado de su posición de medicamento de primera línea en el tratamiento de la LMC y relegado a un plano inferior casi de olvido, dada la especificidad y efectividad de los inhibidores de la tirosina cinasa. Pero según pasó el tiempo, se fueron encontrando casos de resistencia y recaídas durante el tratamiento particularmente con el imatinib. Por otro lado, se fueron precisando mejor las acciones del INF- $\alpha$  sobre las células malignas, conocimientos que propiciaron que se introdujera nuevamente en el tratamiento de la LMC. Esto hizo que cual ave fénix resurgiera de sus cenizas con nuevos bríos y al señalarse que el INF- $\alpha$  Peg puede ser efectivo en pequeñas dosis, también en sentido metafórico pudiera compararse con el poder curativo que se atribuía a las lágrimas de la mítica ave.

Aunque los resultados que se han logrado con su asociación al imatinib son incuestionables y muy promisorios, se considera necesaria la ampliación de los estudios con esta combinación terapéutica para poder precisar mejor sus efectos, fundamentalmente a largo plazo. De igual forma, también sería prudente continuar su evaluación como medicamento de mantenimiento, así como su comportamiento en asociación con inhibidores de tirosina cinasa que hoy son drogas de segunda línea.<sup>28</sup>

Con un carácter sumamente optimista, de acuerdo con el desarrollo que van adquiriendo los conocimientos en esta área, se podría ir pensando en la posibilidad de que con estos nuevos procedimientos se pueda conseguir un tratamiento curativo, que en la actualidad solo es factible en algunos casos con el trasplante de células hematopoyéticas, cuya indicación en la era de los inhibidores de la tirosina cinasa, se ha ido regulando en la LMC, según las características de los enfermos y su respuesta a esos inhibidores.<sup>29,30</sup>

Es posible que una asociación politerapéutica con otros medicamentos con actividad antileucémica, como son los nuevos inhibidores de la tirosina cinasa actualmente en estudio,<sup>16,19</sup> u otros como el ácido graso omega 3, aún en fase experimental,<sup>31</sup> pueda contribuir a lograr mayor efectividad terapéutica.

Otro punto de interés que también ha surgido es el de las aplicaciones de dosis semanales reducidas del INF- $\alpha$  Peg. Si los estudios actualmente en curso consiguen confirmar la efectividad de esta conducta, podríamos entonces incluirla como un método más de la terapia metronómica.<sup>32</sup>

Sin embargo, consideramos que aún es muy temprano para hacer predicciones, aunque las posibilidades sean muy promisorias. Como en otras situaciones en que persisten aspectos indefinidos, el tiempo será el que dirá la última palabra, pues el tiempo es el padre de la verdad (*Aulo Gelio*).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wikipedia. Fénix. [citado 6 febrero 2012]. Disponible en: [http://es.wikipedia.org/wiki/Ave\\_fenix](http://es.wikipedia.org/wiki/Ave_fenix)
2. Chebbi-Alix MK, Wietzerbin J. Interferon, a growing cytokine family: 50 years of interferon research. *Biochimie*. 2009 Jun-Jul;89(6-7):713-8.
3. Borden EC, Sen GC, Uze G, Silverman RH, Ransohoff RM, Foster GR, et al. Interferons at age 50: past, current and future impact on biomedicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2007 Dec;6(12):975-90.
4. Druker B, Lydon N. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukaemia. *J Clin Invest*. 2000 Jan;105(1):3-7.
5. Fausel C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy: Seeking a cure. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Dec 15;64(Suppl 15):S9-15.
6. Palandri F, Castagnetti F, Iacobucci I, Martinelli G, Amabile M, Gugliotta G, et al. The response to imatinib and interferon-imatinib alone: a retrospective analysis of 495 Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase. *Haematologica*. 2010 Aug;95(8):1415-9.
7. Simonsson B, Hjorth-Hansen H, Bierrum OW, Porkka K. Interferon alpha for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Curr Drug Targets*. 2011 Mar 1;12(3):420-8.
8. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, Rigal-Huguet F, Maloisel F, et al. Imatinib plus peg interferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Méd*. 2010 Dic 23;363(26):2511-21.
9. Burchert A, Neubauer A. Chronic myeloid leukemia. Diagnostics, therapy and future strategy. *Internist (Berl)*. 2011 Mar;52(3):283-93.
10. Goldman J. Tyrosine-kinase inhibition in treatment of chronic myeloid leukemia. *Lancet*. 2000 Mar 25;355(9209):1031-2.
11. Clarkson B, Strife A, Wisniewski D, Lambek CL, Liu C. Chronic myelogenous leukemia as a paradigm of early cancer and possible curative strategies. *Leukemia*. 2003 Jul;17(7):1211-62.
12. Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Cortes JE. Mechanisms of primary and secondary resistance to Imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control*. 2009 April;16(2):122-31.
13. Román-Gómez J, Martín-Palanco V, García-Ortiz MV, Muñoz-Calero M, Torres A. Mecanismos de resistencia a inhibidores de tirosina cinasa. *Haematologica/ edición española*. 2011;96(Extra 1):231-36.
14. Weisberg E, Manley P, Mestan J, Cowan-Jacob S, Ray A, Griffin JD. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer*. 2006 Jun 19;94(12):1765-9.
15. Copland M, Hamilton A, Elrick LJ, Baird JW, Allan EK, Jordanides N, et al. (BMS-354825) targets an earlier progenitor population than imatinib in primary CML but does not eliminate the quiescent fraction. *Blood*. 2006 Jun 1;107(11):4532-9.

16. Itonaga H, Tsushima H, Hata T, Matsuo E, Imanishi D, Imaizumi Y, et al. Successful treatment of a chronic-phase T-315I-mutated chronic myelogenous leukemia patient with a combination of imatinib and interferon-alfa. *Int J Hematol.* 2012 Jan 20.[Epub ahead of print]. DOI 10.1007/s12185-012-1005-1.
17. Graham SM, Jørgensen HG, Allan E, Pearson C, Alcorn MJ, Richmond L, et al. Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro. *Blood.* 2002 Jan 1;99(1):319-25.
18. Kiladjian JJ, Mesa RA, Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood.* 2011 May 5;117(18):4706-15.
19. Chávez-González MA, Ayala-Sánchez M, Mayani H. La leucemia mieloide crónica en el siglo XXI: biología y tratamiento. *Rev Invest Clin.* 2009 mayo-junio;61(3):221-32.
20. Cornelissen JJ, Ploemacher RE, Wognum BW, Borsboom A, Kluin-Nelemans HC, Hagemeijer A, et al. An in vitro model for cytogenetic conversion in CML. Interferon-alpha preferentially inhibits the outgrowth of malignant stem cells preserved in long-term culture. *J Clin Invest.* 1998 Sep 1;102(5):976-83.
21. Martín-Henao GA, Quiroga R, Sureda A, González JR, Moreno V, García J. L-selectin expression is low on CD34+ cells from patients with chronic myeloid leukemia and interferon-a up-regulates this expression. *Haematologica.* 2000 Feb;85(2):139-46.
22. Essers MA, Offner S, Blanco-Bose WE, Waibler Z, Kalinke U, Duchosal MA, et al. IFN alpha activates dormant haematopoietic stem cells in vivo. *Nature.* 2009 Apr 16;458(7240):904-8.
23. Trumpp A, Essers M, Wilson A. Awakening dormant haematopoietic stem cells. *Nat Rev Immunol.* 2010 Mar;10(3):201-9.
24. Talpaz M. Interferon-alfa-based treatment of chronic myeloid leukemia and implications of signal transduction inhibition. *Semin Hematol.* 2001 Jul;38(3 Suppl 8):22-7.
25. Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevörn B, Remes K, Stentoft J, Almqvist A, et al. Combination of pegylated IFN- $\alpha$ 2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2011 Sep 22;118(12):3228-35.
26. Hardan I, Stanevsky A, Volchek Y, Tohami T, Amariglio N, Trakhtenbrot L, et al. Treatment with Interferon alpha prior to discontinuation of Imatinib in patients with chronic myeloid leukemia. *Cytokine* 2012 Feb;57 (2):290-3.
27. Burchert A, Müller MC, Kostrewa P, Erben P, Bostel T, Liebler S, et al. Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 10;28(8):1429-35.
28. Visani G, Piccaluga P, Malagola M, Isidori A. Efficacy of dasatinib in conjunction with alpha-interferon for the treatment of imatinib-resistant and dasatinib-resistant Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2009 Sep;23(9):1687-8.
29. Olavarría E. Current role of allogeneic stem cell transplantation in the management of chronic myeloid leukemia. *Haematologica/ edición española.*2011;96 (Extra 1):236-9.

30. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood*. 2007 Oct 15;110(8):2828-37.

31. Hegde S, Kaushal N, Ravindra KC, Chiaro C, Hafer KT, Gandhi UH, et al.  $\Delta$ 12-prostaglandin J3, an omega-3 fatty acid-derived metabolite, selectively ablates leukemia stem cells in mice. *Blood*. 2011 Dec 22;118(26):6909-19.

32. Emmenegger U, Francia G, Shaked Y, Kerbel RS. Metronomic chemotherapy: principles and lessons learned from applications in the treatment of metastatic prostate cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2010;180:165-83. [citado 6 febrero 2012] DOI: 10.1007/978-3-540-78281-0\_10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20033383>

Recibido:15 de junio del 2012.

Aprobado: 15 de julio del 2012.

Prof. Dr.Cs. Porfirio Hernández-Ramírez. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800. La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)  
Website: <http://www.sld.cu/sitios/ihl>