



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE POSGRADO**

---

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

“Efecto del mantenimiento con Peg-Interferon  $\alpha$ 2b en la remisión libre de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica en respuesta molecular indetectable”

**TESIS**  
**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

**PRESENTA**  
**XOCHQUETZATL JIMÉNEZ LÓPEZ**

**ASESOR**  
**DR. JOSÉ LUIS MANUEL AYALA SÁNCHEZ**  
**DR. JORGE VELA OJEDA**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

DR. JESÚS ARENAS OSUNA  
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

---

DR. JORGE VELA OJEDA  
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE HEMATOLOGÍA

---

DRA. XOCHIQUETZATL JIMÉNEZ LÓPEZ  
MÉDICO RESIDENTE DE HEMATOLOGÍA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

PROTOCOLO NÚMERO R-2017-3501-21

## Índice

Resumen	3
Introducción	5
Material y Métodos	15
Resultados	17
Discusión	21
Conclusión	24
Bibliografía y anexos	25

## Resumen

**Título:** Efecto del mantenimiento con Peg-Interferon  $\alpha 2b$  en la remisión libre de tratamiento (RLT) en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en respuesta molecular indetectable (RM5).

**Material y métodos:** Estudio piloto prospectivo, longitudinal, descriptivo, de una sola cohorte y abierto, para evaluar la tasa de recaída molecular en pacientes con LMC en RM5 estable. El tratamiento con inhibidores de cinasa de tirosina (ICT) de primera o segunda generación fue suspendido y se dio mantenimiento con peg-IFN- $\alpha 2b$  100 $\mu$ g subcutáneos semanal por 6 meses. Posteriormente se suspendió todo tipo de tratamiento. La vigilancia de recaída molecular fue mediante q-PCR trimestral. Aquellos con recaída molecular reiniciaron el ICT prescrito previamente. Se analizó el porcentaje de recaída molecular y de pérdida de respuesta molecular mayor (RMM) a los 6 meses de la suspensión y se compararon con el control histórico del estudio STIM. El análisis estadístico fue de tipo descriptivo mediante chi cuadrada.

**Resultados:** Se reclutaron 31 pacientes, a los 6 meses, 86.2% persistían con RMM y 79.31% con RM5. La mayoría de las recaídas ocurrieron en el primer semestre. De los pacientes con recaída, todos los evaluados recuperaron RMM a los 3 meses del reinicio del ICT. Ninguno presentó resistencia al ICT o progresión de la enfermedad. Los eventos adversos más frecuentes fueron trombocitopenia, mialgias, cefalea e hiperpigmentación de la piel, seguidos de neutropenia, fatiga, malestar general y artralgias.

**Conclusiones:** El manejo con Peg-IFN  $\alpha 2b$  puede aumentar la tasa de RLT en pacientes candidatos a suspensión electiva del ICT.

**Palabras clave:** Leucemia mieloide crónica, remisión libre de tratamiento, interferón.

## **Abstract**

**Title:** Effect of Peg-Interferon  $\alpha 2b$  maintenance on treatment-free remission (TFR) in patients with chronic myeloid leukemia (CML) with undetectable molecular response (MR5).

**Material and methods:** This was an open, one cohort, prospective, descriptive pilot study to evaluate the rate of molecular relapse in patients with CML in stable MR5. Treatment with 1<sup>st</sup> or 2<sup>nd</sup> generation tyrosine kinase inhibitors (TKI) was discontinued and maintenance with peg-IFN- $\alpha 2b$ , 100 $\mu$ g weekly subcutaneous for 6 months was given. After that, all treatment was suspended. Molecular relapse surveillance was performed every 3 months by q-PCR. Those with molecular relapse restarted the TKI previously prescribed. We analyzed the percentage of molecular relapse and loss of major molecular response (MMR) at 6 months suspension and was compared with that of the STIM study. Descriptive statistical analysis was used, by means of chi square.

**Results:** We enrolled 31 patients. At 6 months 86.2% persisted on MMR and 79.31% on MR5. Most of relapses occurred in the first semester, all of these responded and achieved MMR 3 months after treatment reintroduction. None of the patient presented resistance to TKI or disease progression. Most frequent adverse events were thrombocytopenia, myalgias, headache and skin hyperpigmentation, followed by neutropenia, fatigue, malaise and arthralgias.

**Conclusions:** Peg-IFN  $\alpha 2b$  management may increase the rate of TFR in patients eligible for elective TKI suspension.

**Key words:** Chronic myeloid leukemia, treatment-free remission, interferon.

## Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica de naturaleza clonal, con origen en una célula madre pluripotencial común a las 3 series hematopoyéticas que resulta en un excesivo número de células mieloides en todos los estadios de maduración y que se caracteriza por una translocación balanceada entre los cromosomas 9 y 22; dando origen a un oncogén de fusión BCR-ABL (1). En México representa la leucemia crónica más frecuente, con una frecuencia 3:1 respecto a la leucemia linfocítica crónica. No existen datos oficiales respecto a la epidemiología, sin embargo, se calcula una incidencia anual de 0.8 casos por cada 100,000 habitantes/año, y una mediana de edad de 47 años al diagnóstico (2).

La t(9;22) resulta en la yuxtaposición del análogo humano del oncogén *v-ABL* en el cromosoma 9, y el gen *BCR* en el cromosoma 22, para formar el gen de fusión BCR-ABL1. Éste gen se transcribe en RNAm y es traducido en la proteína Bcr/Abl1. Este gen de fusión resulta en dos eventos críticos en la enfermedad; primero, provee un marcador único para el diagnóstico y monitorización de la respuesta a tratamiento; segundo, la cinasa de tirosina resultante es susceptible a ser una diana terapéutica (1). La LMC es una enfermedad bi o trifásica. En la fase inicial o crónica la mayoría de los pacientes están asintomáticos, documentando leucocitosis en estudios de rutina (3). La segunda es la fase acelerada, en la cual existen blastos en sangre periférica y médula ósea del 15 al 29%. Finalmente, en la fase blástica se encuentra  $\geq 30\%$  de blastos en sangre periférica, médula ósea, o proliferación de blastos de forma extramedular, exceptuando el bazo (4).

La demostración del cromosoma Ph en médula ósea mediante cariotipo o FISH es determinante para establecer el diagnóstico de LMC. Además se puede confirmar el diagnóstico mediante la realización de RT-PCR en búsqueda del transcrito BCR-ABL1 (3). Así mismo, los tipos de respuesta se determinan de acuerdo a los resultados de cariotipo y PCR con el seguimiento en el tiempo.

En los pacientes con LMC en fase crónica se puede establecer una predicción de supervivencia de acuerdo a las escalas de riesgo (5). En la tabla 1 se muestra la

asignación de riesgo de acuerdo a las escalas actuales y en la tabla 2 los tipos de respuesta hematológica, citogenética y molecular.

*Tabla 1. Escalas de asignación de riesgo en LMC*

Escala	#Pacientes	Tratamiento	Variables	Grupos de riesgo
Sokal	813	Busulfan	Edad, tamaño del bazo (cm) Recuento de plaquetas %Blastos en SP	Riesgo bajo <0.8 Intermedio 0.8-1.2 Alto >1.2
Hasford	981	IFN- $\alpha$	Edad, tamaño del bazo (cm) %Blastos en SP, %Eosinófilos %Basófilos, Recuento plaquetario	Riesgo bajo $\leq$ 780 Intermedio 781 – 1480 Alto $\geq$ 1481
EUTOS	2060	Imatinib	Tamaño del bazo % basófilos	Riesgo bajo <87 Riesgo alto $\geq$ 87
ELTS	2290	Imatinib	Edad Tamaño del bazo (cm) %Blastos en SP Recuento plaquetario	Riesgo bajo $\leq$ 1.5680 Intermedio 1.5680 - $\leq$ 2.2185 Riesgo alto >2.2185

*SP: Sangre periférica, Escala de Sokal (6), Hasford (o Euro) (7), EUTOS (8) y ELTS (5).*

Tabla 2. Respuesta hematológica, tipos de respuesta citogenética y molecular.

Respuesta hematológica	
Completa	Leucocitos $<10 \times 10^9/L$ , plaquetas $<450 \times 10^9/L$ Ausencia de células inmaduras en sangre Ausencia de signos, síntomas y esplenomegalia
Parcial	Lo anterior con alguno de los siguientes: Presencia de células inmaduras en sangre, plaquetas $<50\%$ del previo al inicio de tratamiento, pero $>450 \times 10^9/L$ Esplenomegalia o reducción $<50\%$ respecto al previo al inicio de tratamiento
Respuesta citogenética (Cariotipo)	
Completa	Ausencia de metafases Ph+
Mayor	0-35% de metafases Ph+
Parcial	1-35% de metafases Ph+
Menor	36-90% de metafases Ph+
Respuesta molecular (PCR para BCR-ABL1)	
3 o mayor	IS $\leq 0.1\%$
4 o profunda	IS $\leq 0.01\%$
4.5	IS $\leq 0.0032\%$
5 o molecular indetectable*	IS $\leq 0.001\%$

\*Se considera como respuesta molecular indetectable estable cuando el paciente permanece en la misma por al menos 2 años. Respuesta hematológica y citogenética (4). Respuesta molecular (9).

### *Tratamiento con inhibidores de cinasa de tirosina*

Tras el desarrollo de los inhibidores de cinasa de tirosina (ICT) se revolucionó el tratamiento de la LMC. El imatinib demostró en el estudio IRIS lograr una tasa de respuesta citogenética completa (RCC) de 76.2%, contra 14.5% en el grupo de IFN y citarabina; y una respuesta molecular mayor (RMM) de 40% y 2% a 12 meses, respectivamente (10). Debido al aumento en la supervivencia, los objetivos de tratamiento pasaron a ser la RCC y la RMM. Posteriormente se desarrollaron los ICT de 2da generación, los cuales han demostrado efectividad similar a imatinib. Actualmente imatinib, dasatinib y nilotinib se encuentran aprobados como tratamiento de 1ra línea (9). A pesar de esto, se continúa usando imatinib con mayor frecuencia debido a que es un fármaco eficaz y con una baja incidencia de eventos adversos.

Todos los ICT tienen un espectro similar de eventos adversos, pero con algunas distinciones, lo que se ha atribuido a los diferentes niveles de unión a otras cinasas. Dentro de los principales efectos adversos asociados a imatinib se encuentran síntomas constitucionales (fatiga, cefalea, mialgias, artralgias, dolor óseo), gastrointestinales (diarrea, náusea, vómito y dolor abdominal), edema y citopenias (11). Estas aunque generalmente de grado 1, tienden a tener un impacto en la calidad de vida de los pacientes, especialmente en los más jóvenes.

En contraste, los ICT de 2da generación tienen toxicidad cardíaca, por lo que se debe tener precaución especialmente en los pacientes con historia de cardiopatía y uso de fármacos que prolonguen el intervalo QT. Dasatinib se ha asociado a desarrollo de hipertensión pulmonar (12) y de derrame pleural (13). Este último puede ser manejado con disminución de la dosis o cambio de fármaco, sin embargo, la hipertensión pulmonar parece no ser reversible a pesar de la suspensión del tratamiento. Nilotinib y ponatinib están asociados a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y de enfermedad oclusiva arterial (14). Otros efectos adversos incluyen hepatitis y pancreatitis.

### *Suspensión electiva de tratamiento*

Tras el desarrollo de los ICT se consideró que estos fármacos tendrían que ser administrados de por vida debido a la presencia de recaída tras cesación de tratamiento. Sin embargo, posterior a algunos reportes de casos, en 2010, Mahon y

col, publicaron los resultados del primer estudio piloto de suspensión electiva de imatinib (STIM) en 100 pacientes con respuesta molecular indetectable (RM5) por al menos 2 años. Se definió recaída molecular al presentar 2 RT-PCR positivas en un período de un mes en las que se observara un aumento del transcrito en la segunda determinación, respecto a la primera. De los 100 reclutados, sólo 69 completaron el seguimiento a 1 año. Encontrando a los 6 meses de tratamiento recaídas en el 58%, y al año en el 61% de los pacientes. Notando que la mayoría de las pérdidas de las respuestas ocurren en los primeros 6 meses de la suspensión del ICT. De los pacientes que recayeron, ninguno presentó resistencia posterior a imatinib, lograron nuevamente remisión molecular y no presentaron progresión de la enfermedad (15). Una actualización de los resultados reportó una probabilidad de mantener remisión molecular de 39% a los 36 meses, ya que se presentaron 3 recaídas posteriores al año de tratamiento. En el último reporte de seguimiento a 77 meses, no se encontraron recaídas posteriores a los 2 años de tratamiento, y se confirmó que aquellos pacientes con recaída molecular que reiniciaban tratamiento no presentaban progresión de la enfermedad. En un análisis sobre las características de la población se identificó un riesgo bajo o intermedio de Sokal y la duración del tratamiento con imatinib mayor a 58.8 meses como predictores de supervivencia libre de recaída (16).

Posterior al primer reporte del STIM, el grupo Australiano reportó los resultados del estudio TWISTER en 40 pacientes con RM5 por al menos 1 año. Se definió como recaída a una determinación con pérdida de la RMM, o dos tomas con pérdida de la RM5. Se confirmaron los resultados del estudio STIM, encontrando una tasa de remisión libre de tratamiento (RLT) del 47% al año de la suspensión de imatinib, y que la mayoría de las recaídas se presentaban en los primeros 6 meses de suspensión. Además, los pacientes que recayeron reiniciaron tratamiento, lograron nuevamente respuesta al mismo, y ninguno presentó progresión de la enfermedad (17). En un análisis retrospectivo de 43 pacientes japoneses con LMC en quien se suspendió imatinib por diversas razones (eventos adversos, costo, deseo de embarazo y respuesta molecular prolongada), se encontró una tasa de recaída del 45%, manteniendo también sensibilidad al ICT al iniciar tratamiento por recurrencia de la enfermedad (18). En estos dos estudios se observó que la mayor duración de tratamiento con ICT, Sokal de riesgo bajo y el tratamiento previo con IFN se asociaban

con el mantenimiento de la remisión molecular tras suspensión de imatinib. En otro reporte Coreano de 14 pacientes que discontinuaron imatinib también por diversas razones (decisión personal, síntomas adversos crónicos, petición del paciente y embarazo), se encontró una tasa de recaída molecular de 71.4% en una media de seguimiento de 23 meses (19). El estudio KIDS fue un ensayo multicéntrico Coreano prospectivo que evaluó la suspensión de imatinib en 48 pacientes con RM5 por al menos 2 años. En una media de seguimiento de 15.8 meses, la probabilidad de mantener la RM5 fue 66% (20).

Recientemente se han publicado los resultados preliminares del estudio Europeo de suspensión de ICT (EURO-SKI), el cual continúa aún en seguimiento. Éste evalúa la RLT en una población de pacientes mayor que en los estudios previos. Los pacientes incluidos recibieron ICT por un mínimo de 3 años (incluyendo 1ra o 2da línea debido a toxicidad del tratamiento de 1ra línea) y mantuvieron respuesta molecular 4 (RM4) por al menos 1 año. La recaída molecular se definió como pérdida de la RMM. Dentro de los primeros 750 pacientes, 348 presentaron recaída molecular; 62% mantuvieron la RMM a los 6 meses, 56% a los 12 meses y 52% a los 24 meses de suspensión. Además, como en resultados anteriores la mayor duración del tratamiento y de la RM4 se relacionó con una menor tasa de recaída, sin encontrar asociación respecto a género, edad, riesgo de Sokal, EURO, o ELTS. Manteniéndose en RLT a 6 meses 65.5% de los pacientes con más de 5.8 años de tratamiento con imatinib, y sólo 42.6% de aquellos con tiempo menor de tratamiento (21). Se esperan los resultados finales del estudio para 2018.

Tras los resultados de estos estudios, se observa una tendencia donde alrededor del 40% de los pacientes con LMC mantendrán una remisión molecular prolongada después de la suspensión de tratamiento. De esta forma se introduce el término "Remisión libre de tratamiento". Todo esto indicando que una RM5 sostenida puede convertirse en el próximo objetivo de tratamiento y la viabilidad de lograr la RLT en algunos pacientes. En conjunto, los resultados de estos estudios están proporcionando una orientación inicial sobre los criterios adecuados para la identificación de pacientes que pueden ser capaces de mantener la RLT (22).

La viabilidad de conservar una RLT tras suspensión de dasatinib o nilotinib también se ha demostrado. El estudio de suspensión de ICT de 2da generación (STOP SG-TKI)

enroló pacientes que habían recibido dasatinib o nilotinib como 1ra o 2da línea por al menos 3 años y con RM5 por al menos 2 años. Considerando el reinicio del ICT al presentar pérdida de la RMM. En un reporte de los resultados de los primeros 60 pacientes con un seguimiento medio de 47 meses (rango 12-65), la tasa estimada de RLT (no pérdida de RMM) a los 12 meses fue de 63.33% y a 48 meses de 53.57% (23). El estudio Japonés de discontinuación de dasatinib (DADI) evaluó la RLT posterior a la suspensión de éste como 2da línea en pacientes con respuesta molecular profunda por al menos 1 año. Se consideró recaída molecular al encontrar un BCR-ABL1 IS  $\geq 0.0069\%$ . Con una media de seguimiento de 20 meses entre 63 pacientes, 30 mantuvieron una RLT. Con una probabilidad de RLT del 49% y 48% a los 6 y 12 meses. Todas las recaídas se reportaron en los primeros 7 meses de suspensión y los pacientes que reiniciaron dasatinib lograron nuevamente remisión molecular profunda (24).

Dos estudios se encuentran en seguimiento para suspensión de nilotinib (ENESTFreedom, ENESTop). En estos, los pacientes que no han logrado respuesta molecular profunda con imatinib son cambiados a nilotinib al momento de la inclusión (fase de inducción). Posteriormente los pacientes inician la fase de consolidación durante la cual continúan manejo con nilotinib y son monitorizados mediante PCR. En aquellos con RM4.5 con nilotinib entran directamente en la fase de consolidación. En estos ensayos se requiere que los pacientes mantengan la remisión molecular para ser elegibles para suspensión de tratamiento. En el último reporte del ENESTfreedom se refiere que para las 48 semanas de suspensión de tratamiento el 51.6% de los pacientes se mantienen en RLT (25). En el último reporte del ENESTop, de 126 pacientes, 57.9% mantienen la RLT a las 48 semanas de las suspensión. De 125 pacientes que suspendieron tratamiento, las razones para cambiar manejo de imatinib a nilotinib fueron por intolerancia (51%), resistencia (24%) y elección del médico tratante (35.2%). No se encontró diferencia en la tasa de RLT entre estos 3 grupos, siendo de 58.5%, 53.3% y 61.4%, respectivamente (26).

El estudio DASFREE, un estudio fase 2 de discontinuación de dasatinib tras manejo por al menos 2 años y con seguimiento planeado por 5 años en pacientes con respuesta molecular profunda estable aún recluta pacientes. En el último reporte se informa el análisis preliminar de 30 pacientes seguidos por un año tras la suspensión

de dasatinib: 11 de 30 (36%) presentan recaída molecular, al momento no se han observado progresión o muerte relacionada a la enfermedad. Observando también una relación de la recaída con el tiempo de tratamiento, con una media de tratamiento de 55 meses en los pacientes que se mantienen en remisión, contra 40 meses en aquellos con recaída molecular (27).

La confirmación de que es posible suspender tratamiento es alentadora para pacientes que requieren de una medicación crónica, lo cual impacta en la calidad de vida. Además, a nivel institucional representa una disminución de los costos del tratamiento de esta enfermedad.

### *El papel actual de Interferón $\alpha$*

En la década de los 80's el IFN- $\alpha$  era la primera línea de tratamiento ya que demostró lograr la negativización del cromosoma Ph en un 10-15% de los pacientes (28, 29). A pesar de que posterior al desarrollo de los ICT el uso de IFN en esta enfermedad disminuyó radicalmente, ahora con la suspensión electiva de tratamiento y con la sospecha que la recaída está relacionada a mecanismos de inmunomodulación, el papel del interferón en el tratamiento de esta enfermedad ha vuelto a tomarse en cuenta.

### *Mecanismos de los efectos antitumorales del IFN- $\alpha$*

Los interferones son una familia de glucoproteínas  $\alpha$ -helicoidales secretadas por casi todos los tipos celulares. Se clasifican en 3 tipos, siendo el IFN- $\alpha$  parte de los tipo 1. El IFN- $\alpha$  se une al complejo receptor de IFN (IFNAR), el cual consiste en dos subunidades transmembrana, IFNAR1 e IFNAR2. Estas subunidades señalizan a través de las cinasa Tyk2 y Jak1. Las JAKs activadas fosforilan a las proteínas STAT, las cuales se translocan al núcleo y activan la transcripción génica. Entre otros, activan la transcripción de genes antiproliferativos y proapoptóticos, característicos de la señalización de IFN- $\alpha$  (30).

Análisis por microarreglos han mostrado que el IFN puede inducir expresión de más de 300 genes diferentes, los cuales codifican proteínas apoptóticas, antivirales, inmunomoduladoras, de defensa y de ciclo celular (31). EL efecto antitumor del IFN- $\alpha$

podría involucrar apoptosis de células tumorales o efectos indirectos en células inmunes efectoras o en la vasculatura (32).

El IFN puede inducir apoptosis a través de la vía del JAK/STAT, siempre involucrando el ligando FAADD/caspasa 8, iniciando la cascada de caspasas y liberación del citocromo C. En células malignas, puede inducir apoptosis independientemente de la fase de la detención del ciclo celular, el estatus de p53 o la expresión de miembros de la familia de Bcl-2 (32).

Así mismo, puede interferir en todas las fases del ciclo celular, principalmente detiene a las células en G1, a través de la regulación de cinasas y cinasas dependientes de ciclinas. El tratamiento con IFN regula a la baja la ciclina D3, E, y cdc25A. La inhibición de estas ciclinas, regula a la baja a la proteína del retinoblastoma, evita su unión con E2F y la consecuente progresión a fase S. Así mismo, favorece la detención en G1 al disminuir c-myc, el cual al estar expresado favorece la entrada a la fase S; y al inducir los inhibidores de CDK, p21 y p27 (33).

El IFN ha demostrado tener actividad antiangiogénica mediante regulación a la baja de VEGF (34), IL-8, del factor básico de crecimiento de fibroblastos, y de la expresión en la matriz extracelular de la metaloproteínasa 9. Además, en un análisis de pacientes con LMC tratados en combinación con IFN e imatinib, se observó una menor cantidad en las concentraciones de VEGF en comparación con aquellos pacientes tratados con imatinib en monoterapia o en combinación con citarabina (35).

El IFN- $\alpha$  favorece la activación de células inmunes efectoras. Induce proliferación, expansión y supervivencia de células T citotóxicas; así mismo, favorece la actividad citotóxica de las células NK *in vitro* (36) y controla la respuesta antitumoral mediada por NK en modelos tumorales (37). Las células dendríticas forman parte de la inmunomodulación por IFN. Estudios *in vivo* han demostrado que el IFN promueve la diferenciación de monocitos de LMC en células dendríticas, las cuales son activas y capaces de promover sensibilización cruzada de células T CD8<sup>+</sup> (38).

El IFN- $\alpha$  suprime directamente la formación de colonias de las células progenitoras hematopoyéticas. Dentro de los mecanismos involucrados se mencionan señalización a través de p38, activación de MAPK, activación de miembros de la familia Crk, regulación a la alta de receptor Fas, restaura la adhesión al estroma celular y disminución del factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, IL-1 $\beta$  e IL-11

(32). En conjunto, estos hallazgos tienen una relevante significancia clínica debido a que, a diferencia del IFN- $\alpha$ , los ICT no promueven apoptosis en células progenitoras hematopoyéticas de la LMC (39). Además, se ha demostrado la persistencia de éstas células progenitoras de LMC en pacientes con respuesta a imatinib, y posiblemente, sean las responsables de la recaída tras la suspensión de tratamiento (40). Al actuar en las células progenitoras de LMC, el IFN- $\alpha$  podría aumentar la durabilidad de las respuestas del tratamiento con ICT. De hecho, los resultados de algunos estudios utilizando imatinib más IFN- $\alpha$  soportan esta idea (41).

#### *Interferón como terapia de mantenimiento*

La mayoría de los pacientes con LMC en respuesta molecular indetectable que discontinúan tratamiento presentarán eventualmente recaída de la enfermedad. El mantenimiento con IFN podría permitir a los pacientes mantener el estatus de remisión. En un estudio piloto en 20 pacientes con diagnóstico de LMC que se encontraban en remisión, pero no respuesta molecular indetectable, tratados con imatinib más IFN- $\alpha$  por una media de 2.4 años se encontraron resultados favorables al iniciar mantenimiento con IFN- $\alpha$  recombinante o pegilado. El mantenimiento resultó en una remisión sostenida en 15 pacientes (75%). Durante el período de mantenimiento los niveles del RNAm de la proteinasa 3 y de PR1-CTLs aumentaron, lo que sugiere que podrían contribuir al efecto observado (42).

En otro ensayo con 11 pacientes con LMC en respuesta citogenética completa por 2 años con imatinib, se les administró INF pegilado por 9 meses previo y 3 meses posteriores a la suspensión de tratamiento. Se observó una recaída citogenética en 55% de los pacientes en una media de 8 meses tras cesación de imatinib (43).

Con estos resultados se sugiere que el efecto inmunomodulador del IFN podría modificar la tasa de recaída de 58% observada en el estudio STIM. Por lo que se postula que el mantenimiento con IFN- $\alpha$  durante 6 meses, posterior a la suspensión electiva de ICT en pacientes con LMC con respuesta molecular indetectable disminuirá el índice de recaída ya reportado previamente.

## Material y Métodos

### Objetivo general

Disminuir la tasa de recaída molecular en pacientes con LMC en fase crónica en respuesta molecular indetectable estable, con suspensión electiva de tratamiento y mantenimiento por 6 meses con peg-IFN- $\alpha$ 2b en comparación con los resultados del estudio STIM.

### Diseño del estudio

Se realizó un estudio piloto, prospectivo, longitudinal, descriptivo, de una sola cohorte y abierto. Se reclutaron pacientes con LMC en respuesta molecular indetectable de la Clínica de LMC y otras NMP del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza” en tratamiento con ICT de primera o segunda generación. Inmediatamente después de la suspensión del ICT, recibieron 100  $\mu$ g de peg-IFN- $\alpha$ 2b subcutáneo de forma semanal por 6 meses. Posteriormente suspendieron todo tipo de tratamiento. La vigilancia de recaída molecular se inició de forma simultánea con la suspensión del ICT, con toma de muestra de sangre periférica para medición de q-PCR basal y de forma trimestral hasta presentar recaída molecular.

En aquellos en quienes se documentó recaída molecular se reinició el ICT prescrito previamente, con la dosis prescrita previo a la suspensión de tratamiento. Los sujetos que desarrollaron toxicidad grado 1 y 2 no recibieron modificación de dosis, sin embargo, en aquellos con toxicidad grado 3 y 4 se redujo la dosis a 50 $\mu$ g SC semanal.

### Criterios de inclusión

Personas mayores de 18 años con diagnóstico de Leucemia Mieloide crónica en fase crónica con respuesta molecular indetectable estable por al menos 2 años, de acuerdo a los criterios de ELN 2013; que recibieron tratamiento con ICTs de primera o segunda generación por al menos 5 años. ECOG 0 – 1 y que aceptaron entrar al protocolo con firma del consentimiento informado.

### Criterios de no inclusión

Intolerancia previa a IFN- $\alpha$  o diagnóstico de hepatopatía o nefropatía.

### Criterios de exclusión

Desarrollo de 2das neoplasias o de intolerancia al Peg-IFN  $\alpha$ 2b o retiro del consentimiento informado.

### Análisis estadístico

Se calculó una  $n= 28$  para determinar que la proporción de recaída molecular presentada en el control histórico es mayor que la proporción del grupo en estudio.

Se realizó un cálculo del porcentaje de pacientes que presentaron recaída molecular y recaída molecular mayor a los 6 meses de la suspensión del ICT de acuerdo a los resultados de q-PCR y se compararon con el control histórico del estudio STIM mediante  $\chi^2$ , tomando como estadísticamente significativo un valor de  $p = 0.05$ .

## Resultados

Se reclutaron 31 pacientes, 16 hombres y 15 mujeres, la mediana de edad fue de 45 años. Todos debutaron en fase crónica. La mayoría de los pacientes, 24, se encontraban en tratamiento con imatinib, 6 con dasatinib y 1 con nilotinib previo al ingreso al estudio. Sólo 7 recibieron tratamiento previo con Interferón. Dos pacientes recibieron dasatinib como primera línea y el resto, imatinib. De los pacientes incorporados, 5 presentaron resistencia a imatinib y ameritaron cambio de manejo a segunda línea, 4 fueron tratados con dasatinib y 1 con nilotinib. En la tabla 3 se muestran las características basales del grupo estudiado.

Tabla 3. Características basales de los pacientes.

Características	Resultados (%)
<b>Demográficos</b>	
Mediana de edad (rango)	45 años
Sexo (M)	16 (51.61%)
<b>LMC al diagnóstico</b>	
Fase crónica	100%
Riesgo bajo ETL5	32.25%
Intermedio	22.58%
Alto	12.9%
No determinado	32.35%
Tiempo desde el diagnóstico de LMC, mediana meses (rango)	109 (49 -208)
<b>Tratamiento</b>	
Tratamiento previo a ICT con IFN, n (%)	7 (22.5%)
Imatinib (1ra línea)	24 (77%)
Dasatinib (1ª línea, 2 pacientes / 2da línea, 4 pacientes)	6 (19%)
Nilotinib (2da línea)	1 (3%)
Resistencia a imatinib	5 pacientes
Tiempo de tratamiento con ICT, mediana meses (rango)	85 (11 - 170)
Tiempo de tratamiento con imatinib, mediana meses (rango)	87 (11-170)

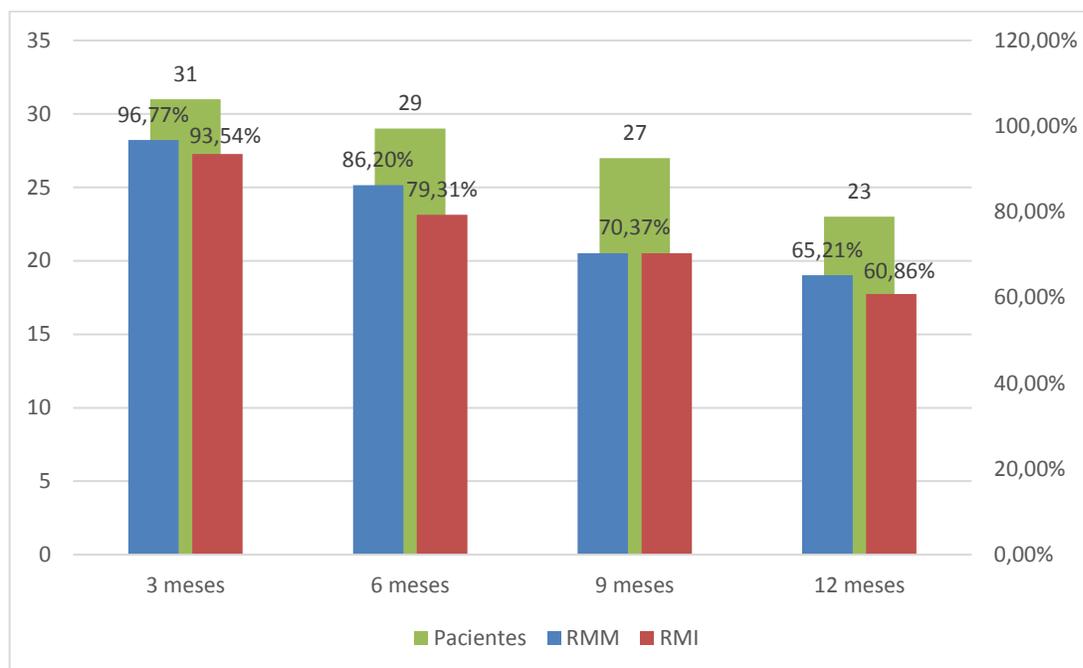
Tiempo de tratamiento con dasatinib, mediana meses (rango)	76 (37-115)
Tiempo de tratamiento con nilotinib, mediana meses (rango)	50 (50)
Tiempo de duración de la RM indetectable, media meses (rango)	41.5 (19-187)

### Remisión libre de tratamiento

Con una media de seguimiento de 11.1 meses (rango 3 a 18 meses), 86.2% de los pacientes se encuentran con RMM, y 79.31% con RM5 a 6 meses de la suspensión del ICT contra 42% de RMI del control histórico ( $p=0.00$ ), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Para este corte se consideraron 29 pacientes, ya que 2 aún no completan el seguimiento a 6 meses. La mayoría de las recaídas se han presentado en el primer semestre de la suspensión del ICT, con una media de 6.3 meses (rango 3 a 9 meses). La gráfica 1 muestra los tipos de respuesta en el tiempo y el número de pacientes evaluados.

Al momento del reporte de este estudio, 8 pacientes han perdido RMM, 4 del grupo de imatinib (16.6%) y 4 del grupo de dasatinib (66.6%), sin embargo debemos considerar que estos últimos habían sido tratados en 2da línea y eran resistentes citogenéticos a imatinib con un tiempo de diagnóstico prolongado y en alguno de ellos incluso habían recibido interferón previo a imatinib. Todos reiniciaron tratamiento con el ICT previamente prescrito y se continuó con determinación de q-PCR de forma trimestral con el objetivo de determinar el tiempo en que los pacientes presentaban recuperación de la respuesta molecular. Seis pacientes han sido evaluados y reportan recuperación de la RMM a los 3 meses del reinicio del ICT, de éstos, 3 pacientes han logrado respuesta molecular indetectable a los 3 meses y uno a los 6 meses. Durante el seguimiento de los pacientes, ninguno ha presentado resistencia al ICT o progresión de la enfermedad. La tabla 4 muestra el porcentaje de recaída molecular y el tiempo de recuperación de la misma.

Gráfica 1. Remisión libre de tratamiento.



Porcentaje de pacientes en RMM y respuesta molecular indetectable (RMI) a los 3, 6, 9, 12 meses.

Tabla 4. Recaída molecular.

<b>Pérdida de RMM n (%)</b>	8 (25.8)
<b>Tiempo desde suspensión del ICT, media (rango)</b>	6.3 meses (3-9)
<b>Pérdida de RM indetectable n (%)</b>	11 (35.5)
<b>Tiempo desde suspensión de ICT, media (rango)</b>	7.3 meses (3-15)
<b>Tiempo en recuperar la RMM, meses (rango)</b>	3 meses (3)
<b>Tiempo en recuperar la RM indetectable, media (rango)</b>	3.75 meses (3-6)

#### Eventos adversos

Durante el manejo con interferón, los eventos adversos fueron reportados, en su mayoría, en grado 1 o 2. Dentro de los eventos adversos hematológicos destaca la alta incidencia de trombocitopenia, la mayoría grado 1; y la neutropenia, observada en 4% grado 2 y 12% grado 3. A pesar de esto, ninguno de los pacientes desarrolló neutropenia febril, hemorragias, ni ameritó hospitalización. En cuanto a los no hematológicos, los más frecuentemente presentados fueron mialgias, cefalea e

hiperpigmentación de la piel, seguidos de fatiga, malestar general y artralgias. Siendo la fiebre la de menor frecuencia reportada. En las tablas 5 y 6 se muestran la frecuencia de estos eventos.

Posterior a la suspensión del tratamiento con interferón, algunos pacientes mantuvieron la sintomatología descrita en el período de intervención. Durante este tiempo, se encontró una incidencia total de artralgias en 28.5% en grado 1 y 14.2% en grado 2, mialgias 66.6% y 9.5%, fatiga 33.3% y 4.76% en grado 1 y 2, respectivamente, y cefalea 19% en grado 1.

Tabla 5. Eventos adversos hematológicos

<b>Evento adverso</b>	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>
<b>Anemia</b>	4%		4%
<b>Disminución en el recuento de linfocitos</b>	4%	4%	
<b>Disminución en el recuento de neutrófilos</b>		4%	12%
<b>Disminución en el recuento de plaquetas</b>	32%		4%
<b>Disminución en recuento leucocitario</b>	4%	8%	4%

Tabla 6. Eventos adversos no hematológicos

<b>Evento adverso</b>	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<b>Incremento en ALT</b>	24%	24%	4%	
<b>Incremento en fosfatasa alcalina</b>	12%			
<b>Incremento en AST</b>	20%	20%	4%	
<b>Incremento en GGT</b>		32%	24%	4%
<b>Fatiga</b>	16,66%	23,33%		
<b>Fiebre</b>	6,66%			
<b>Malestar general</b>	13,33%	23,33%		
<b>Artralgias</b>	13,33%	23,33%	3,33%	
<b>Mialgias</b>	46,66%	23,33%		
<b>Cefalea</b>	20,00%	30,66%		
<b>Hiperpigmentación de la piel</b>	57,14%	23,80%		

## **Discusión**

De acuerdo a lo esperado, en este estudio piloto se encontró una menor tasa de recaída a los 6 meses de suspensión del ICT en comparación con lo reportado en el estudio STIM. Esta diferencia observada, muy probablemente se deba a los efectos de inmunomodulación que posee Interferón, los cuales, como ya se mencionó regulan el microambiente hematopoyético e impactan de forma directa sobre la célula madre leucémica. Sin embargo, los grupos fueron tratados en diferentes momentos en el tiempo y son de poblaciones diferentes, lo cual debe considerarse para la interpretación de los resultados. Este estudio puede servir de base para desarrollo de ensayo clínicos en donde activamente se compare si la tasa de recaída tras mantenimiento con interferón es efectivamente menor. De confirmarse, podría ser una estrategia diferente de RLT, en comparación con la suspensión radical del ICT, que como se evidencia en el STIM, ofrece una tasa alta de recurrencias moleculares. Por otra parte el análisis de las subpoblaciones linfocitarias estudiadas en paralelo y motivo de otra publicación, nos permitirá evidenciar el blanco principal de actividad linfocitaria para la erradicación de células tallo leucémicas, principal origen de la recurrencia molecular.

Diversos estudios de discontinuación de ICT han reportado tasas muy variables de RLT. Esta discrepancia puede ser explicada parcialmente por la heterogeneidad de los pacientes y las distintas definiciones de recaída molecular. En la mayoría de los estudios se toma como corte la pérdida de la RMM debido a que se ha observado que hasta un 30% de los pacientes que pierden la respuesta molecular indetectable, pero no la mayor, pueden mantenerse en fase crónica con una muy baja expresión del transcrito o presentan disminución de la expresión del mismo sin presentar progresión de la enfermedad (44). De acuerdo a esto, en este estudio reportamos la pérdida de la RM5 y la RMM, y como en estudios previos, en aquellos pacientes con pérdida de la RM5, pero no de la RMM, se han mantenido en vigilancia sin presentar progresión de la enfermedad.

En concordancia con resultados previos, la mayoría de las recaídas se observaron dentro de los primeros 6 meses de suspensión. Si esta tasa de remisión libre de tratamiento se mantendrá posterior a los 6 meses de suspensión de interferón, es una incógnita. Por lo que estos pacientes continúan en seguimiento tras la suspensión de

interferón con el objetivo de identificar aquellos que presenten recaída para reiniciar tratamiento de forma oportuna. Además, en caso de no encontrar más recaídas, apoyaría aún más la hipótesis de nuestro estudio y de un regreso del interferón en el tratamiento de LMC.

En este estudio se observó una mayor tasa de recaída en los pacientes tratados con ICT de 2da generación. Característicamente en nuestra población el tratamiento de primera línea es imatinib, realizando cambio a ICT de 2da generación por desarrollo de resistencia al tratamiento inicial. Así, nuestros resultados muestran concordancia con lo ya reportado en ensayos de suspensión de ICT de 2da generación; donde se observó una mayor incidencia de recaída en pacientes en tratamiento de 2da línea cuando presentaron resistencia inicial a imatinib, en comparación con aquellos que recibieron ICT de 2da generación como primera línea o cuando ameritaron cambio de tratamiento por intolerancia a imatinib (23).

Otro punto importante a considerar en cuanto a las reacciones adversas medicamentosas es la presencia del “Síndrome de abstinencia del ICT”. Uno de los primeros reportes fue hecho por el equipo sueco participante en el estudio EURO-SKI, refiriéndolo como dolor musculoesquelético, el cual inicia o empeora tras semanas de la suspensión del ICT. En este reporte se encontró una incidencia del 30% (45). Otros estudios han reportado una incidencia entre el 16 y 30%, siendo grado 1 a 2 y manifestado con la suspensión de ICTs tanto de primera, como de segunda generación (27, 46). Por lo tanto, dado que uno de los eventos adversos frecuentes del manejo con Interferón son síntomas musculares, en este estudio es difícil precisar si la sintomatología reportada por los pacientes es debida a la suspensión del ICT o al manejo con IFN. Sin embargo, algunos pacientes que ya completaron los 6 meses de manejo con Interferón, persisten con la sintomatología mencionada, lo que indica que se encuentran con un síndrome de abstinencia del ICT y no con reacciones adversas secundarias al uso de Interferón. Esta situación es importante considerarla para la planeación de futuros estudios, ya que muy probablemente será un evento adverso que continuará reportándose con frecuencia, y quizá sea manifestación de una probable sinergia entre el síndrome de abstinencia del ICT y los efectos adversos del manejo con IFN.

A pesar de la presentación de este síndrome, en diversos reportes no se han encontrado diferencias en cuanto a la tasa de recaída molecular en pacientes que lo padecen, contra aquellos que no, lo cual tampoco se observó en este estudio. Sin embargo, sí se ha encontrado que aquellos pacientes con antecedente de dolor muscular y mayor duración de la toma de ICT, tienen mayor riesgo de desarrollo del mismo (47). Sólo los investigadores del estudio KIDS reportaron una mayor probabilidad de mantener la remisión libre de tratamiento en aquellos pacientes con desarrollo de este síndrome ( $p=0.003$ ) (46). Para validar esta observación, se requiere mayor información en otros ensayos clínicos.

## **Conclusiones**

Este estudio sugiere que el manejo con Peg-IFN  $\alpha$ 2b puede aumentar la tasa de remisión libre de tratamiento en pacientes candidatos a suspensión electiva de tratamiento con ICT. Además, como en lo reportado en estudios previos, parece ser que los pacientes que presentaron resistencia inicial a imatinib, tienen más riesgo de presentar recaída molecular con la suspensión de tratamiento.

Los eventos adversos fueron en su mayoría grado 1 o 2, sin embargo, con una incidencia mayor a lo reportado en estudios previos. Además, algunos pacientes persistieron con sintomatología posterior a la suspensión de Peg-IFN  $\alpha$ 2b, sugiriendo que los pacientes cursaron con un síndrome de abstinencia del ICT.

## Bibliografía y anexos

1. Deininger MW. Chronic Myeloid Leukemia. In: Greer JP AD, Glader B, List AF, Menas Jr RT, Parakevas F, Rodgers GM., editor. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 13th edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 1705-21.
2. Ayala M, Avila E, Dominguez J, Aquino X, Vela J. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in the Imatinib Mesylate Era: Report of the Experience at "La Raza" Medical Center in Mexico. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2016;16(2):57-62. Epub 2015/12/25.
3. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2015;385(9976):1447-59. Epub 2014/12/09.
4. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809-20. Epub 2006/05/20.
5. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(1):48-56. Epub 2015/09/30.
6. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789-99. Epub 1984/04/01.
7. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluijn-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(11):850-8. Epub 1998/06/13.
8. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011;118(3):686-92. Epub 2011/05/04.
9. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84. Epub 2013/06/28.
10. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2003;348(11):994-1004. Epub 2003/03/15.
11. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, Alimena G, Rosti G, Cottone F, et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood*. 2011;118(17):4554-60. Epub 2011/07/14.
12. Montani D, Bergot E, Gunther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125(17):2128-37. Epub 2012/03/28.
13. de Lavallade H, Punnialingam S, Milojkovic D, Bua M, Khorashad JS, Gabriel IH, et al. Pleural effusions in patients with chronic myeloid leukaemia treated with dasatinib may have an immune-mediated pathogenesis. *British journal of haematology*. 2008;141(5):745-7. Epub 2008/03/12.
14. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner GH, Schillinger M, Mitterbauer-Hohendanner G, Sillaber C, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *American journal of hematology*. 2011;86(7):533-9. Epub 2011/05/04.

15. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(11):1029-35. Epub 2010/10/23.
16. Etienne G, Guilhot J, Rea D, Rigal-Huguet F, Nicolini F, Charbonnier A, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(3):298-305. Epub 2017/01/18.
17. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarzer AP, Arthur C, Yeung DT, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*. 2013;122(4):515-22. Epub 2013/05/25.
18. Takahashi N, Kyo T, Maeda Y, Sugihara T, Usuki K, Kawaguchi T, et al. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2012;97(6):903-6. Epub 2011/12/20.
19. Yhim HY, Lee NR, Song EK, Yim CY, Jeon SY, Shin S, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia who have received front-line imatinib mesylate therapy and achieved complete molecular response. *Leukemia research*. 2012;36(6):689-93. Epub 2012/03/09.
20. Lee SE, Choi SY, Bang JH, Kim SH, Jang EJ, Byeun JY, et al. Predictive factors for successful imatinib cessation in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *American journal of hematology*. 2013;88(6):449-54. Epub 2013/02/27.
21. Mahon FX, Richter J, Guilhot J, Hjorth-Hansen H, Almeida A, Janssen JWM, et al. Cessation of Tyrosine Kinase Inhibitors Treatment in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Deep Molecular Response: Results of the Euro-Ski Trial. *Abstract. Blood*. 2016;128(22):787.
22. Dulucq S, Mahon FX. Deep molecular responses for treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Cancer medicine*. 2016;5(9):2398-411. Epub 2016/07/02.
23. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, Guilhot F, Guilhot J, Guerci-Bresler A, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood*. 2017;129(7):846-54. Epub 2016/12/10.
24. Imagawa J, Tanaka H, Okada M, Nakamae H, Hino M, Murai K, et al. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial. *The Lancet Haematology*. 2015;2(12):528-35. Epub 2015/12/22.
25. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, Radich JP, Ross DM, Gomez Casares MT, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia*. 2017. Epub 2017/02/22.
26. Hughes TP, Boquimpani CM, Takahashi N, Benyamini N, Clementino NCD, Shuvaev V, et al. Treatment-Free Remission in patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase according to reasons for switching from imatinib to nilotinib: Subgroup analysis from ENESTop. *Abstract. Blood*. 2016;128(22):792.
27. Shah NP, Paquette R, Müller MC, Saussele S, García-Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, et al. Treatment-Free Remission (TFR) in Patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP) and in Stable Deep Molecular Response (DMR) to Dasatinib - the Dasfree Study. *Abstrac. . Blood*. 2016;128(22):1895.
28. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *The German CML Study Group. Blood*. 1994;84(12):4064-77. Epub 1994/12/15.
29. Bonifazi F, de Vivo A, Rosti G, Guilhot F, Guilhot J, Trabacchi E, et al. Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders. *Blood*. 2001;98(10):3074-81. Epub 2001/11/08.

30. Platanius LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nature reviews Immunology*. 2005;5(5):375-86. Epub 2005/05/03.
31. de Veer MJ, Holko M, Frevel M, Walker E, Der S, Paranjape JM, et al. Functional classification of interferon-stimulated genes identified using microarrays. *Journal of leukocyte biology*. 2001;69(6):912-20. Epub 2001/06/19.
32. Chawla-Sarkar M, Lindner DJ, Liu YF, Williams BR, Sen GC, Silverman RH, et al. Apoptosis and interferons: role of interferon-stimulated genes as mediators of apoptosis. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*. 2003;8(3):237-49. Epub 2003/05/27.
33. Talpaz M, Mercer J, Hehlmann R. The interferon-alpha revival in CML. *Annals of hematology*. 2015;94 Suppl 2:S195-207. Epub 2015/03/31.
34. von Marschall Z, Scholz A, Cramer T, Schafer G, Schirner M, Oberg K, et al. Effects of interferon alpha on vascular endothelial growth factor gene transcription and tumor angiogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(6):437-48. Epub 2003/03/20.
35. Legros L, Guilhot J, Huault S, Mahon FX, Preudhomme C, Guilhot F, et al. Interferon decreases VEGF levels in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *Leukemia research*. 2014;38(6):662-5. Epub 2014/02/21.
36. Lee CK, Rao DT, Gertner R, Gimeno R, Frey AB, Levy DE. Distinct requirements for IFNs and STAT1 in NK cell function. *J Immunol*. 2000;165(7):3571-7. Epub 2000/10/18.
37. Swann JB, Hayakawa Y, Zerafa N, Sheehan KC, Scott B, Schreiber RD, et al. Type I IFN contributes to NK cell homeostasis, activation, and antitumor function. *J Immunol*. 2007;178(12):7540-9. Epub 2007/06/06.
38. Diamond MS, Kinder M, Matsushita H, Mashayekhi M, Dunn GP, Archambault JM, et al. Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors. *The Journal of experimental medicine*. 2011;208(10):1989-2003. Epub 2011/09/21.
39. Graham SM, Jorgensen 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 ST1571 in vitro. *Blood*. 2002;99(1):319-25. Epub 2002/01/05.
40. Bhatia R, Holtz M, Niu N, Gray R, Snyder DS, Sawyers CL, et al. Persistence of malignant hematopoietic progenitors in chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission following imatinib mesylate treatment. *Blood*. 2003;101(12):4701-7. Epub 2003/02/11.
41. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, Rigal-Huguet F, Maloisel F, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2010;363(26):2511-21. Epub 2010/12/24.
42. Burchert A, Muller 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(8):1429-35. Epub 2010/02/10.
43. 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;57(2):290-3. Epub 2011/12/16.
44. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, Agape P, Nicolini FE, Varet B, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(5):424-30. Epub 2013/12/11.
45. Richter J, Soderlund S, Lubking A, Dreimane A, Lotfi K, Markevarn B, et al. Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(25):2821-3. Epub 2014/07/30.

46. Lee SE, Choi SY, Song HY, Kim SH, Choi MY, Park JS, et al. Imatinib withdrawal syndrome and longer duration of imatinib have a close association with a lower molecular relapse after treatment discontinuation: the KID study. *Haematologica*. 2016;101(6):717-23. Epub 2016/02/19.
47. Berger M, Pereira B, Oris C, Saugues S, Cony-Makhoul P, Gardembas M, et al. Osteoarticular Pain after Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI): A French Cohort. Abstract. *Blood*. 2015;126(23):137.

## **Glosario de abreviaturas**

ELN	European Leukemia Net
ICT	Inhibidores de cinasa de tirosina
IFN	Interferón
IFNAR	Receptor de interferón
LMC	Leucemia Mieloide Crónica
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
qPCR	Reacción en cadena de polimerasa cuantitativa
RCC	Respuesta citogenética completa
RLT	Remisión libre de tratamiento
RMI	Respuesta molecular indetectable
RMM	Respuesta molecular mayor
RM4	Respuesta molecular 4
RM5	Respuesta molecular 5 o indetectable