

Milena Soriano Marcolino

Avaliação dos efeitos cardiovasculares e renais do imatinibe

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicada à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do título de Doutor

Belo Horizonte
2011

Milena Soriano Marcolino

Avaliação dos efeitos cardiovasculares e renais do imatinibe

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicada à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do título de Doutor

Orientador: Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro, UFMG

Co-orientadores:

Prof. Nelma Cristina Diogo Clementino, UFMG

Prof. Eric Boersma, Erasmus MC

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2011

M321a Marcolino, Milena Soriano.
Avaliação dos efeitos cardiovasculares e renais do imatinibe
[manuscrito]. / Milena Soriano Marcolino. - - Belo Horizonte: 2011.
147f.: il.
Orientador: Antonio Luiz Pinho Ribeiro.
Co-Orientador: Eric Boersma, Nelma Cristina Diogo Clementino.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de
Medicina.

1. Leucemia Mielogênica Crônica BCR-ABL Positiva. 2.
Mesilatos/efeitos adversos. 3. Mesilatos/toxicidade. 4. Mesilatos/uso
terapêutico. 5. Insuficiência Renal Crônica. 6. Proteínas Tirosina Quinases.
7. Dissertações Acadêmicas. I. Ribeiro, Antonio Luiz Pinho. II. Boersma,
Eric. III. Clementino, Nelma Cristina Diogo. IV. Universidade Federal de
Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WG 100

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Professor Clélio Campolina Diniz

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Ricardo Santiago Gomez

Professora Andréa Gazzinelli Corrêa de Oliveira

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Professor Francisco José Penna

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Manoel Otávio da Costa Rocha

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari (coordenador)

Professora Valéria Maria Azeredo Passos (subcoordenador)

Professor Marcus Vinícius Melo de Andrade

Professor Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Professor Francisco Eduardo Costa Cardoso

Professora Suely Meireles Rezende

William Pedrosa de Lima (representante discente)

Dedico esta tese:

A meus pais, **Eloisa e Carlos**, por todo amor, dedicação e paciência,
mesmo nos momentos mais difíceis.

À **CAPES**, por ter proporcionado a experiência do doutorado sanduíche,
um período de grande crescimento profissional e pessoal.

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram de forma importante
para a conclusão desta tese de doutorado.

AGRADECIMENTO

Tudo começou quando resolvi fazer residência de clínica médica no Hospital Odilon Behrens. Aos poucos, fui envolvida pelo mundo da “Medicina Baseada em Evidências” e percebi a possibilidade de conciliar ensino, pesquisa clínica e atendimento aos pacientes. Durante um dos estágios conheci o prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro. Não me esqueço de sua cara de surpresa quando expus minha vontade de tentar prova para o mestrado faltando apenas um mês para a seleção e sem nenhum projeto em vista. Nesse momento, ele me ofereceu uma grande oportunidade: trabalhar em um estudo sobre a cardiotoxicidade do imatinibe. A publicação de Kerkelä e colaboradores era recente, o assunto estava no auge, preocupando hematologistas e pacientes. A princípio achei o tema muito específico, porém, ao ler um pouco sobre o assunto, me interessei. O projeto conciliava hematologia, cardiologia e oncologia. Um clínico, com a visão global do paciente, seria a pessoa ideal para desenvolver o projeto, de acordo com a minha percepção. Vesti a camisa e defendi o mestrado em onze meses. Entrei no doutorado e continuei o estudo. Durante a coleta de dados, ao perceber alteração dos valores de creatinina, surgiu a idéia de avaliar também a nefrotoxicidade da droga. Quando o prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro comentou a idéia do doutorado sanduíche na Holanda, tive medo, mas percebi que era uma oportunidade única. Tive que fazer escolhas e abrir mão de coisas importantes, superei muitas dificuldades, e não tenho dúvidas de que o crescimento profissional e pessoal foi enorme. Todo o esforço valeu a pena. A Holanda é um país fantástico e o período que passei por lá mudou minha vida. Hoje estou aqui, defendendo o doutorado, graças à ajuda de muitas pessoas, às quais agradeço:

Ao **prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro**, orientador, que me proporcionou essa oportunidade ímpar e me inspira a galgar objetivos cada vez mais altos. Sempre disponibilizou tempo para meu auxílio nos momentos necessários.

À **prof^a. Nelma Cristina Diogo Clementino**, co-orientadora, por todo incentivo, apoio, dedicação e importante contribuição em todas as etapas deste estudo.

Ao **prof. Eric Boersma**, co-orientador na Holanda, por toda a gentileza e disponibilidade. Aprender estatística foi desafiador; desenvolver a capacidade de escrita científica foi fascinante. Agradeço também a sua equipe, principalmente **Ron van Domburg**, **Cecile Sweers**, **Liesbeth van Marie** e **Maria Kamps**, além do doutorando **Jan-Peter**.

Ao **Netherlands Institute for Health Sciences**, que me propiciou a oportunidade de participar do *Erasmus Summer Programme* e *Erasmus Winter Programme*, onde aprofundei os conhecimentos sobre estatística e pesquisa clínica.

À **Kátia Lage**, meu braço direito durante a fase de recrutamento e realização dos exames, não sei o que seria da pesquisa sem a sua ajuda.

À **Márcia Barbosa** e **Maria do Carmo Nunes**, pelo auxílio na realização dos ecocardiogramas e pela importante contribuição na revisão dos artigos.

Aos hematologistas do Ambulatório de Doenças Mieloproliferativas Crônicas, em especial ao **Antonio Vaz de Melo**, que contribuiu de forma importante no estudo sobre a nefrotoxicidade, **Simone Magalhães**, **Cláudia de Souza** e **Gustavo Magalhães**, além de todos os **residentes**. Aos **funcionários do Ambulatório Borges da Costa**, em especial à **Vera Chaves** e **Elaine Morais**, por toda a colaboração.

À minha madrinha **Eunice Alencar**, conceituada pesquisadora, por todo o incentivo e disponibilidade.

Ao **Santino**, que sempre me deu força, cuidou de mim quando mais precisava e me provou que o amor vence barreiras.

Aos amigos que fiz na Holanda, em especial à **Alice**, que me socorreu algumas vezes, **Mira**, **Lisan**, **Natalia** e **Stefanie**. Aos amigos que me deram força à distância, principalmente **Francine**, **Isabel**, **Mariana**, **Heloisa** e **Carlos**.

Finalmente, agradeço a **todos os pacientes** do Ambulatório de Doenças Mieloproliferativas Crônicas, razão maior de todos os esforços.

“The experienced mountain climber is not intimidated by a mountain - he is inspired by it. The persistent winner is not discouraged by a problem - he is challenged by it. Mountains are created to be conquered; adversities are designed to be defeated; problems are sent to be solved. It is better to master one mountain than a thousand foothills”

William Arthur Ward

RESUMO

MARCOLINO, M.S. **Avaliação dos efeitos cardiovasculares e renais do imatinibe**. Belo Horizonte, 2011. 147 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

A introdução do mesilato de imatinibe revolucionou o manejo da leucemia mielóide crônica (LMC) e do tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado. Além de ser mais eficaz em reduzir a progressão da doença e aumentar o tempo de sobrevida, está associado a menor incidência de efeitos adversos quando comparado à quimioterapia tradicional. O perfil de segurança da droga tem sido questionado por evidências de cardiotoxicidade e nefrotoxicidade relacionadas ao tratamento.

Os objetivos desta tese foram, por meio de três estudos, avaliar os efeitos cardiovasculares do imatinibe em pacientes com LMC em uso prolongado da medicação, usando métodos sensíveis de avaliação da função ventricular esquerda; investigar a relação entre dose e duração do tratamento com imatinibe com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o BNP; avaliar a incidência de injúria renal aguda e insuficiência renal crônica (IRC) em pacientes com LMC em uso de imatinibe; investigar a relação entre a duração do tratamento com imatinibe e a redução do ritmo de filtração glomerular (RFG) estimado.

O recrutamento dos pacientes foi realizado no Ambulatório de Doenças Mieloproliferativas Crônicas do Serviço de Hematologia do HCUFG. No primeiro estudo, 12 pacientes (idade mediana 40 [IQ 28-48] anos, variando de 25 a 67 anos) foram submetidos a uma avaliação cardiológica antes do início do tratamento com imatinibe e após um tempo mediano de 12,4 meses. Não foram observadas alterações significativas na frequência de sinais e sintomas cardiovasculares, anormalidades eletrocardiográficas, medidas ecocardiográficas e níveis de BNP. A fração de ejeção mediana foi 67% na linha de base e 68% no exame de acompanhamento (alteração mediana intra-paciente 0,5%). Os níveis medianos de BNP foram 8,3 versus 7,3 pg/mL (alteração mediana intra-paciente 0,2 pg/mL). As medidas de troponina I permaneceram abaixo do limite inferior de detecção e as medidas do *strain* miocárdico foram similares ao controle sadio.

O segundo estudo incluiu 90 pacientes (idade 49 ± 15 anos) em uso de imatinibe durante um tempo mediano de 3,3 anos. A fração de ejeção média foi $68 \pm 7\%$ e a mediana dos níveis de BNP foi 9,6 pg/mL (IQR 5,7-17,0 pg/mL). Dois pacientes apresentaram BNP elevado ou fração de ejeção reduzida (2,2% 90% IC 0,9-6,8%) e dois pacientes apresentaram níveis séricos de troponina I acima do limite de detecção. Medidas do *strain* miocárdico longitudinal foram semelhantes a medidas no controle sadio. Foi observada uma relação fraca da dose e duração do tratamento com imatinibe com o log BNP. Não houve relação destas variáveis com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

O terceiro estudo incluiu 105 pacientes (idade 45 ± 15 anos) em uso de imatinibe durante um tempo mediano de 4,5 anos. Durante o acompanhamento, 7% dos pacientes desenvolveram injúria renal aguda; os níveis de creatinina retornaram ao basal em apenas um paciente. De acordo com a equação de regressão, o valor médio do RFG estimado na linha de base foi $88,9 \text{ mL/min/1.73m}^2$. O RFG estimado apresentou redução significativa com a duração do tratamento com imatinibe; a redução média por ano foi $2,77 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ($p < 0,001$); 12% dos pacientes desenvolveram IRC. Não foi observada relação significativa entre idade, hipertensão, história de IRC na linha de base ou uso prévio de interferon com a redução média do RFG estimado.

Concluindo, a cardiotoxicidade é um evento incomum, mesmo após o tratamento prolongado. A relevância clínica e a real necessidade do monitoramento cardiovascular de todos os pacientes são questionáveis. Por outro lado, a introdução da terapia com imatinibe em pacientes com LMC não incluídos em ensaios clínicos está associada à injúria renal aguda potencialmente irreversível, e o tratamento prolongado pode causar uma redução clinicamente relevante do RFG estimado. Assim, é importante monitorar a função renal de pacientes com LMC em uso de imatinibe através da medida da creatinina sérica e cálculo do RFG estimado, e se evitar a administração concomitante de agentes potencialmente nefrotóxicos. Além disso, é imperativa a necessidade de mais pesquisas sobre o tema.

Palavras-chave: imatinibe, leucemia mielóide crônica, inibidores tirosina quinase/efeitos adversos, toxicidade cardiovascular, nefrotoxicidade induzida por droga, BNP, ecocardiografia por *speckel-tracking*, injúria renal aguda, insuficiência renal crônica

ABSTRACT

MARCOLINO, M.S. **Assessment of cardiotoxicity and nephrotoxicity of imatinib.** Belo Horizonte, 2011. 147 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

The introduction of imatinib mesylate has revolutionized the management of chronic myeloid leukemia (CML) and advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). Imatinib is not only more effective in delaying disease progression and improving survival time, but it is also associated with fewer adverse effects compared with traditional chemotherapy. The drug safety profile has been questioned by evidence concerning imatinib-related cardiac and renal toxicity.

The aims of this thesis were, through three studies, to assess the cardiac effects of imatinib in CML patients on long-term treatment, using sensitive measures of left ventricular function; to investigate whether there is a relation between imatinib dose and treatment time with left ventricle ejection fraction and BNP; to assess the incidence of acute kidney injury and chronic renal failure in CML patients using imatinib; and to elucidate whether there is a relation between imatinib treatment duration and decrease in estimated glomerular filtration rate (GFR).

Patients were recruited at the outpatient clinic of the Hematology Service of the Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). In the first study, 12 CML patients (median age 40 [IQR 28-48] years) underwent cardiac screening at the baseline and follow-up visit, which was performed after a median treatment time of 12.4 months. No significant changes on the frequency of cardiovascular signs and symptoms, electrocardiographic abnormalities, echocardiographic measurements and BNP levels were observed. Median ejection fraction was 67% at baseline versus 68% at follow-up (median intra-patient change 0.5%). Median BNP levels were 8.3 versus 7.3 pg/mL (median intra-patient change 0.2 pg/mL). Troponin I measures were below the lower limit of detection, whereas strain measures were similar to healthy control.

The second study included 90 CML patients (mean age 49 ± 15 years) under imatinib therapy for a median treatment time of 3.3 years. The mean ejection fraction was $68 \pm 7\%$ and the median BNP level was 9.6 pg/mL (IQR 5.7-17.0

pg/mL). Two patients had either an elevated BNP or a depressed ejection fraction (2.2% 90% CI 0.9-6.8%). Most of troponin I measurements were lower than the detection limit, except for two patients. Longitudinal strain was similar to measurements in healthy controls. A weak relation was observed between log BNP and imatinib treatment duration and dose. There was no relation between these variables and left ventricle ejection fraction.

The third study enrolled 105 CML patients on imatinib therapy for a median treatment time of 4.5 years. During follow-up, 7% of patients developed acute kidney injury; creatinine levels returned to baseline in only one of them. According to the regression equation, the mean baseline value of the estimated GFR was 88.9 mL/min/1.73m². Estimated GFR decreased significantly with imatinib treatment duration; the mean decrease per year was 2.77 mL/min/1.73m² (p<0.001); 12% of patients developed chronic renal failure. Age, hypertension and history of chronic renal failure or previous interferon usage were not significantly related to the mean decrease in the estimated GFR over time.

In conclusion, imatinib-related cardiotoxicity is an uncommon event in CML patients, even during long-term treatment. Its clinical relevance and the usefulness of regular cardiac monitoring are both questionable. Conversely, the introduction of imatinib therapy in non-clinical trial CML patients is associated with potentially irreversible acute renal injury, and the long-term treatment may cause a clinically relevant decrease in the estimated GFR. Therefore, it is important to monitor renal function of CML patients under imatinib therapy by measuring the creatinine levels and estimating GFR. Attention must be paid to concomitant administration of other potentially nephrotoxic agents, to avoid additive nephrotoxicity in these patients. Furthermore, there is urgent need for further research on this subject.

Key words: imatinib, chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors/adverse effects, cardiotoxicity, drug-induced nephrotoxicity, BNP, speckel-tracking echocardiography, acute kidney injury, chronic renal failure

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	Adenosina trifosfato
AVD	Atividades de vida diária
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
BRD	Bloqueio de ramo direito
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
c-kit	Receptor do fator de crescimento de células germinativas
CAPES	Coordenadoria de Aperfeiçoamento do Ensino Superior
CD 117	Proteína expressa pelo oncogene c-kit
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTCAE	Crítérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos
DEPE	Diretoria de Ensino e Pesquisa
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition</i>
ECG	Eletrocardiograma
EDTA	Ácido etilenodiaminotetraacético
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FISH	Hibridização <i>in situ</i> por fluorescência
GIST	Tumor do estroma gastrointestinal
GVHD	Doença do enxerto-versus-hospedeiro
HC	Hospital das Clínicas
HLA	Complexo principal de histocompatibilidade humano (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
IFN	Interferon
IQR	Intervalo interquartil (<i>interquartile range</i>)
IRC	Insuficiência renal crônica
IRIS	<i>International Randomized Study of Interferon and STI571</i>

JUNKs	Quinases Jun N-terminais
LMC	Leucemia mielóide crônica
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NT pro-BNP	Fragmento N-terminal do pro-peptídeo natriurético tipo B
p	Probabilidade de significância
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PDGFR	Receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas
PDGFRA	Receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas
PDGFR-β	Receptor beta do fator de crescimento derivado de plaquetas
Ph	Philadelphia
RFG	Ritmo de filtração glomerular
RFGe	Ritmo de filtração glomerular estimado
RNA	Ácido ribonucléico
RNAm	Ácido ribonucléico mensageiro
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VE	Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1 CARDIOTOXICIDADE	28
1.2 NEFROTOXICIDADE	31
2. OBJETIVOS	33
2.1 OBJETIVO GERAL	33
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
3. MATERIAIS E MÉTODOS	34
3.1 ASPECTOS ÉTICOS	34
3.2 DELINEAMENTO	34
3.3 ARTIGOS	37
3.3.1 Artigo 1	38
3.3.2 Artigo 2	59
3.3.3 Artigo 3	80
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	103
5. CONCLUSÕES	106
REFERÊNCIAS	107
ANEXO A - Aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa	118
ANEXO B - Aprovação na Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão	119
APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido	120
APÊNDICE B - Solicitações da banca de qualificação de tese	123

1. INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença proliferativa do sistema hematopoiético resultante da transformação e expansão clonal da célula-tronco hematopoética pluripotencial, com conseqüente produção descontrolada de granulócitos em maturação, hiperplasia mielóide na medula óssea e esplenomegalia. (1,2)

Representa aproximadamente 15 a 20% dos casos de leucemia em adultos, com incidência de um a dois casos por 100.000 pessoas por ano. A incidência aumenta com a idade, com idade mediana ao diagnóstico de cerca de 65 anos. (1,3)

A LMC é associada a uma anormalidade citogenética característica, o cromossomo Philadelphia (Ph), que resulta da translocação recíproca balanceada entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, t(9;22)(q34;q11). Tal translocação leva à justaposição do gene ABL do cromossomo 9 com o gene *BCR* do cromossomo 22, resultando na formação do gene híbrido *BCR-ABL*. (1,4,5)

O gene híbrido *BCR-ABL* codifica uma proteína com atividade tirosina quinase autônoma, que tem papel central no desenvolvimento da LMC. Essa oncoproteína fosforila diferentes substratos envolvidos em vias de transdução de sinais, incluindo a proteína RAS, tornando-os ativados. (6-8) Como a proteína RAS atua como um ponto de controle para a transdução de sinais da membrana celular ao núcleo, sua superexpressão mediada por *BCR-ABL* altera a transdução de sinais em uma célula progenitora, com conseqüente mitose anormal e expansão neoplásica. Além disso, a oncoproteína *BCR-ABL* reduz a adesão celular à matriz de estroma, rompendo a interação entre células hematopoéticas, estroma e sinalização de membrana mediada por moléculas de adesão, o que permite às células progenitoras da linhagem mielóide permanecer mais tempo em fase proliferativa, antes da diferenciação celular. A proteína *BCR-ABL* também reduz a resposta celular ao estímulo apoptótico. Essas alterações conferem maior sobrevivência e grande vantagem de crescimento às células leucêmicas, suprimindo a hematopoiese normal. (7-9)

O curso natural da doença é caracterizado por três fases seqüenciais: crônica, acelerada e blástica. Na fase crônica, em mais de 50% dos casos o

paciente é assintomático e o diagnóstico é realizado após o achado de leucocitose em exame hematológico de rotina. Nessa fase, o paciente apresenta contagem elevada de leucócitos, com desvio escalonado e células imaturas circulantes. Pode apresentar anemia normocítica e normocrômica, trombocitose e esplenomegalia. (10,11)

Caso não tratada, a doença evoluiu para as fases acelerada e blástica, mais agressivas, após aproximadamente quatro a cinco anos. Essas fases são caracterizadas pelo desenvolvimento de sintomas constitucionais, aumento do número de blastos na medula óssea e sangue periférico, agravamento da anemia, aumento da esplenomegalia e infiltração de linfonodos, pele, ossos ou outros tecidos. (11,12) No cariótipo de medula óssea, podem ser observadas anormalidades citogenéticas adicionais (evolução clonal), que ocorrem devido à instabilidade genética conseqüente à translocação t(9;22)(q34;q11). (12) A fase blástica é semelhante à leucemia aguda, em que blastos mielóides ou linfóides perdem a capacidade de diferenciação e proliferam de forma descontrolada. A sobrevida média de pacientes nessa fase é menor que seis meses. (11,13)

A confirmação do diagnóstico é obtida pela identificação, no sangue periférico ou medula óssea, do cromossomo Ph, por citogenética ou hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), ou dos transcritos BCR-ABL, através da reação em cadeia da polimerase (PCR). (1,5)

A resposta ao tratamento é avaliada em três níveis: hematológico, citogenético e molecular. (3,14) A resposta hematológica avalia contagens celulares no sangue periférico e sinais e sintomas da doença. É considerada completa quando há ausência de células imaturas (mielócitos, promielócitos ou blastos) no sangue periférico, contagem de leucócitos menor que $10 \times 10^9/L$ e plaquetas menor que $450 \times 10^9/L$, além de ausência de sinais e sintomas da doença, com desaparecimento da esplenomegalia palpável. (3,14)

A resposta citogenética é avaliada através da realização de cariótipo de medula óssea. Pelo menos 20 metáfases são analisadas e é contada a porcentagem de células Ph positivas (3,14), conforme tabela abaixo: (Tabela 1)

Tabela 1 - Critérios de resposta citogenética para pacientes com LMC

Resposta citogenética	células Ph+ (%)
Completa	0
Parcial	1-35
Menor	36-65
Mínima	66-95
Ausente	> 95

Adaptado de: BACCARANI et al, 2009, p.6042

A resposta citogenética maior inclui resposta completa ou parcial. (14)

A resposta molecular é avaliada através da mensuração dos RNA mensageiros transcritos de BCR-ABL no sangue periférico, utilizando a reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (PCR *real time*). O resultado segue uma escala internacional, e é expresso como uma razão percentual entre o resultado do paciente e um gene controle *ABL* ou *BCR*, obtido de 30 pacientes com LMC ao diagnóstico. A resposta é considerada maior se esta razão for menor ou igual 0,1% e completa se não forem detectados transcritos BCR-ABL em duas amostras consecutivas. (3,14)

Para determinar o prognóstico da LMC, o preditor mais importante é a fase da doença ao diagnóstico. (12) Existem escores prognósticos que levam em conta características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico. (14) O escore mais usado é o proposto por Sokal e colaboradores na década de 90, (15) que é baseado em uma fórmula matemática que tem como parâmetros a idade do paciente, o número de plaquetas, a porcentagem de blastos no sangue periférico e o tamanho do baço. Os pacientes são então estratificados em três categorias distintas de risco (baixo, intermediário e alto), que têm relação com a resposta ao tratamento e com o tempo de sobrevida. (15,16) Além desses escores, o grau de resposta hematológica, citogenética e molecular e o tempo para alcançar a resposta são fatores importantes. (1,14,17,18)

Previamente ao desenvolvimento do mesilato de imatinibe, o tratamento da LMC se resumia ao uso de agentes citostáticos, interferon-alfa e transplante de medula óssea. (1)

Os agentes citostáticos são usados para o controle inicial da doença. Mais de 90% dos pacientes alcançam remissão hematológica, melhora dos sintomas e redução da esplenomegalia, porém o tratamento não é curativo, não altera a progressão para fase acelerada e crise blástica e não aumenta a sobrevida. (19-21)

O interferon-alfa foi a primeira droga que demonstrou ser capaz de levar a respostas citogenéticas significativas, apesar do mecanismo de ação pouco esclarecido (efeito imunomodulador/antiproliferativo). (21,22) Pode induzir remissão hematológica e citogenética em pacientes em fase crônica, porém o tratamento está relacionado à toxicidade significativa, muitas vezes intolerável. (21) A maioria dos pacientes apresenta inicialmente sintomas gripais, além de náuseas, vômitos e diarreia. Efeitos colaterais mais tardios e dose-limitantes ocorrem em cerca de 20% dos pacientes. Esses efeitos adversos, associados à necessidade de injeção subcutânea diária, tornam o tratamento desconfortável, afetando a adesão. Em 10 a 25% dos pacientes é necessário suspender o tratamento devido a intolerância. (20,23)

O transplante de medula óssea alogênico representa a única modalidade terapêutica com potencial curativo comprovado. Previamente ao desenvolvimento dos inibidores de tirosina quinase, era a única alternativa de tratamento para pacientes em fase acelerada ou crise blástica. Entretanto, a maioria dos pacientes (80% ou mais) não são candidatos, devido a restrições de idade (a idade limite para transplante em muitos centros é de 60 anos), comorbidades e indisponibilidade de doador HLA-compatível. (20,24-26) Além disso, é uma terapia relacionada a alto risco de mortalidade e graves complicações imediatas e tardias: toxicidade, infecções oportunistas, doença veno-oclusiva e doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD), com repercussão importante na qualidade de vida. (7,20,27)

O conhecimento de que a proteína BCR-ABL tem papel central na fisiopatologia da LMC propiciou o desenvolvimento da terapia-alvo, que proporcionou mudanças radicais no tratamento da doença e um novo paradigma na terapia do câncer. (4,28,29)

O mesilato de imatinibe foi a primeira droga desenvolvida como terapia-alvo capaz de inibir seletivamente a tirosina quinase BCR-ABL. (30) Atua através da competição na ocupação no sítio de ligação de adenosina trifosfato (ATP) no domínio quinase BCR-ABL. Dessa forma, impede a transferência de fosfato para o resíduo de tirosina do substrato e, conseqüentemente, inibe vias de transdução de

sinais, além de inibir a proliferação e induzir apoptose de células que expressam BCR-ABL. (5,9) (Figura 1)

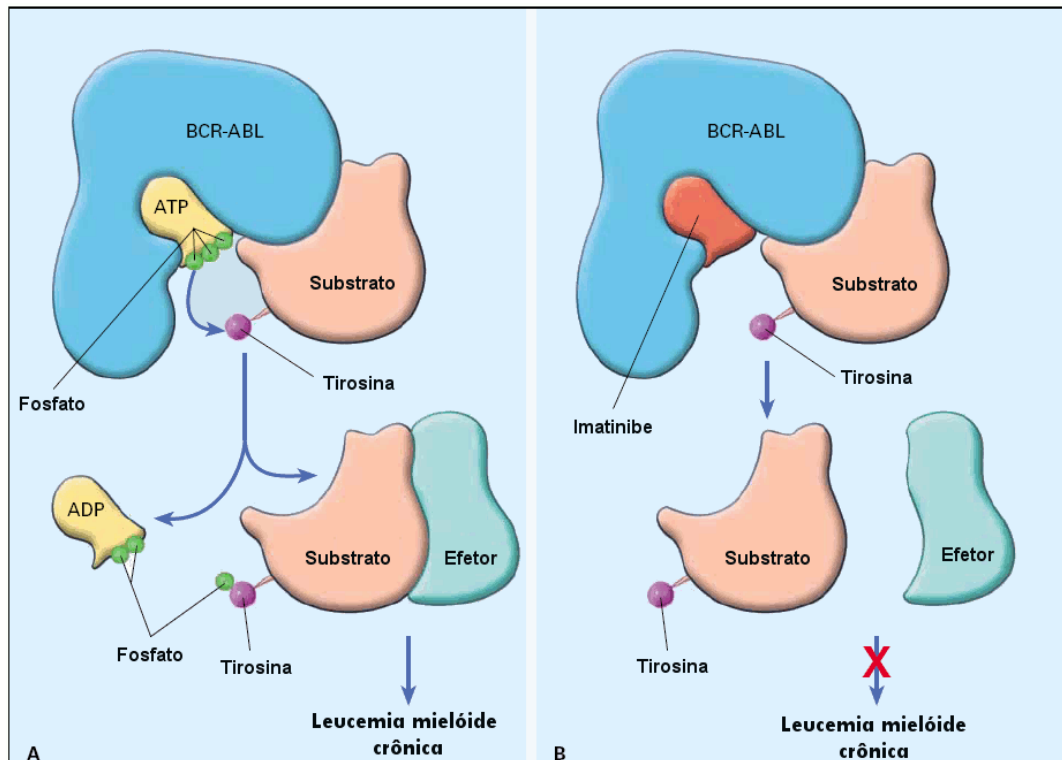


Figura 1 – Mecanismo de ação da proteína BCR-ABL e sua inibição pelo imatinibe

Adaptado de: SAVAGE, D.G., ANTMAN, K., N Engl J Med 2002, p.684

A figura A mostra a oncoproteína BCR-ABL ligada a uma molécula de adenosina trifosfato (ATP). O substrato é ativado pela fosforilação de um resíduo de tirosina e pode ativar outras moléculas efectoras, envolvidas na via de transdução de sinais. Quando o imatinibe ocupa o sítio de ligação do ATP, a ação da BCR-ABL é inibida pelo bloqueio da fosforilação do substrato. ADP: adenosina difosfato.

O imatinibe é também inibidor do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e do receptor do fator de crescimento de células germinativas (*stem cell growth factor*), c-kit, ambos com atividade tirosina quinase. (9)

Em estudos de fase I, a droga mostrou-se eficaz e segura, com resposta hematológica completa em 98%, resposta citogenética maior em 31% e completa em 13% dos pacientes com LMC em fase crônica, refratários ao interferon. (31) Em pacientes em crise blástica, foi observada resposta hematológica completa em 11%

e redução da porcentagem de blastos na medula a menos de 5% em 10% dos casos. (32)

Os estudos de fase II confirmaram os resultados dos estudos de fase I. (33-35) Em pacientes em fase crônica, foi observada resposta hematológica completa acima de 90%, resposta citogenética maior em 60% e completa em 41%, com sobrevida livre de progressão em 89% em dezoito meses. (33)

Esses resultados levaram à aprovação do imatinibe pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de pacientes com LMC em fase acelerada, crise blástica ou fase crônica resistentes ou altamente intolerantes ao interferon. (36)

O benefício do imatinibe na LMC fase crônica foi demonstrado de forma definitiva no *International Randomized Study of Interferon and STI571* (IRIS), estudo de fase III que iniciou no ano 2.000 e cujos pacientes ainda estão em acompanhamento, com resultados parciais periodicamente publicados. (37) Consiste em um ensaio clínico multicêntrico que randomizou 1.106 pacientes para tratamento com imatinibe ou interferon e citarabina, sendo 553 para cada grupo. Em 18 e 30 meses o grupo tratado com imatinibe demonstrou respostas hematológica e citogenética superiores, além de maior sobrevida livre de progressão, o que levou a aprovação do imatinibe como terapia de primeira linha para o tratamento da LMC. (4)

Seu delineamento permitiu *cross over* em casos de ausência de resposta hematológica ou citogenética maior, perda de resposta ou intolerância ao tratamento. Quando o imatinibe foi aprovado pelo FDA para o tratamento da LMC, vários pacientes alocados para o grupo interferon e citarabina abandonaram o estudo. Conseqüentemente a esses dois fatores, no momento da análise de cinco anos, 382 pacientes (69%) randomizados para o grupo imatinibe e apenas 16 pacientes (3%) para o grupo interferon e citarabina continuavam no grupo inicial, o que impediu uma comparação direta entre os grupos. Dessa forma, o grupo imatinibe foi comparado com controles históricos: estudos anteriores com interferon associado à citarabina, que mostraram sobrevida de 68 a 70% em cinco anos. No estudo IRIS, o tratamento com imatinibe mostrou resposta hematológica completa em 98% dos pacientes, resposta citogenética maior em 89% e completa em 82%, com sobrevida estimada de 89% e sobrevida livre de progressão estimada de 93%, além de melhor qualidade de vida. (20,37,38)

Nos pacientes que alcançaram resposta citogenética completa, foram observados altos percentuais de resposta molecular no grupo tratado com imatinibe e maior sobrevida livre de progressão nos pacientes que alcançaram resposta molecular completa, em relação àqueles que alcançaram resposta molecular maior. Dessa forma, o imatinibe revolucionou o tratamento da LMC e levou a mudanças no acompanhamento dos pacientes, incluindo o desenvolvimento de padrões de monitorização molecular. (1,39,40)

Os resultados do seguimento de seis e sete anos confirmaram a eficácia do imatinibe como terapia de primeira linha da LMC fase crônica. (41,42) Aos sete anos, os percentuais de resposta ao tratamento com imatinibe continuaram elevados: resposta citogenética completa em 82% dos pacientes, com sobrevida estimada de 95% e sobrevida livre de progressão estimada de 93%. (42) Houve apenas um novo caso de progressão para fase acelerada ou crise blástica do quinto ao sétimo ano. (41,42) Entre os pacientes que alcançaram a resposta citogenética completa, 86% apresentaram resposta molecular maior. (42)

O benefício do tratamento a longo prazo foi observado também em pacientes com LMC fase acelerada: em seguimento de sete anos, 96% dos pacientes retornaram a fase crônica, 71% apresentaram resposta hematológica completa e 30% resposta citogenética maior, com sobrevida mediana de 37 meses e sobrevida em sete anos de 43%. (43)

Em todos os estudos o tratamento foi bem tolerado, incluindo aqueles em que foi utilizada dose alta. Em geral, os efeitos colaterais foram leves ou moderados, com duração de poucos meses após início do tratamento. (5) A maioria dos pacientes não necessitou de redução de dose ou interrupção do tratamento. (26) No estudo IRIS, em apenas 4% dos pacientes foi necessário suspender o tratamento devido a efeitos colaterais, enquanto no grupo que usava interferon e citarabina 26% mudaram o tratamento (*cross over*) devido à intolerância. (37) Os efeitos adversos mais comuns foram: edema periférico e periorbital, câimbras, mialgia, náuseas, diarreia, *rash* cutâneo, fadiga, dor abdominal, cefaléia e artralgia. Efeitos adversos graus três ou quatro (Tabela 2) mais freqüentes foram toxicidade hematológica (neutropenia, trombocitopenia, anemia, ou pancitopenia, com freqüência de 17%), geralmente reversível com a interrupção temporária do medicamento, e hepatotoxicidade (5%), que pode demandar suspensão definitiva ou associação de corticóide por tempo prolongado. (26,37,44) Retenção hídrica generalizada,

incluindo edema pulmonar, derrame pleural ou pericárdico, ascite ou anasarca foi mais rara (menos que 1% na fase crônica, 3% na fase blástica). (37) Há relato de ginecomastia (45) e alteração do metabolismo ósseo e mineral, com aumento da excreção urinária de fosfato, hipofosfatemia, hipocalcemia, níveis reduzidos de 25-hidroxivitamina D e 1,25-hidroxivitamina D, aumento do hormônio paratireoideiano e inibição do remodelamento ósseo (formação e reabsorção). (26,46)

Tabela 2 – Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do Instituto Nacional do Câncer

Grau	Critérios
1	Leve; paciente assintomático ou sintomas mínimos; intervenção não indicada
2	Moderada; paciente sintomático, com limitação de AVD instrumentais*; intervenção mínima, local ou não invasiva indicada
3	Grave ou significativa porém não ameaça a vida de imediato, incapacitante, limita AVDs de autocuidado**; hospitalização ou prolongação da hospitalização indicadas
4	Ameaçadora da vida. Intervenção urgente indicada
5	Óbito relacionado ao efeito adverso

AVD: atividades de vida diária.

* AVD instrumental: preparo de refeições, fazer compras, uso do telefone, administrar dinheiro

** AVD de autocuidado: se refere a banho, vestir-se ou despir-se, alimentar-se sozinho, usar o banheiro, tomar medicações

Adaptado de: National Cancer Institute, 2009. (47)

A suspensão do tratamento em pacientes que alcançaram resposta molecular completa é assunto controverso. (48-51) Novos estudos são necessários para determinar a duração ótima do tratamento. Até o momento, a suspensão do imatinibe em pacientes que responderam ao tratamento não é recomendada fora do contexto de ensaio clínico. (3)

Por inibir os receptores tirosina quinase c-kit e PDGFR, o imatinibe é também eficaz no tratamento do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), e é considerado terapia de primeira linha para o tratamento do GIST avançado. (52)

O GIST é um tumor raro, com incidência anual estimada de dez a vinte casos por milhão. Representa 0,2% dos tumores gastrointestinais, porém é a

neoplasia mesenquimal mais comum do trato gastrointestinal. Mais de 90% dos pacientes acometidos tem idade acima de 40 anos, e a mediana de idade ao diagnóstico é de 63 anos. (53)

A localização mais comum do tumor é estômago, seguida de intestino delgado, cólon, reto e esôfago. Ocasionalmente, acomete omento, mesentério ou retroperitônio. Há relato de casos de acometimento da vesícula biliar, pâncreas e fígado. (53)

Cerca de 30% dos pacientes são assintomáticos, com tumores descobertos incidentalmente em laparotomias, endoscopias ou exames de imagem. (53) As manifestações clínicas dependem do tamanho e localização do tumor. Pode manifestar-se com sintomas inespecíficos (náuseas, vômitos, saciedade precoce, perda de peso ou desconforto abdominal) ou ulcerar, causando sangramento, ou aumentar de tamanho o suficiente para causar dor, alteração de hábito intestinal ou obstrução. Tumores localizados no esôfago podem causar disfagia. (53-55)

O GIST tem potencial para comportamento maligno. Em 10 a 40% dos casos, invade órgãos vizinhos. As metástases estão presentes em cerca de 10 a 25% dos pacientes ao diagnóstico. (55) Os fatores preditivos mais importantes para determinar o comportamento biológico são tamanho, localização anatômica e atividade mitótica. (53,54,56)

Da mesma forma que na LMC, a patogênese do GIST está relacionada a atividade tirosina quinase desregulada. Mais de 80% dos pacientes apresentam mutações no gene *KIT*, que resultam em ativação constitutiva (ligante-independente) do receptor tirosina quinase c-kit (proteína CD117), com ativação de vias de transdução de sinais que controlam proliferação celular, adesão e diferenciação. Outros apresentam mutação no gene do receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (*PDGFRA*) e 10 a 15% dos pacientes não têm mutações no *KIT* ou no gene *PDGFRA*, com patogênese desconhecida. (54, 57-59)

O tumor é refratário à radioterapia e quimioterapia convencional. (55) A ressecção cirúrgica completa com margens livres é o tratamento de escolha, pois é a única modalidade capaz de proporcionar cura. (52) Cerca de 20 a 30% dos tumores são inoperáveis (60), e mais de 50% dos pacientes submetidos à cirurgia potencialmente curativa desenvolvem recidiva ou doença metastática. (61) Previamente ao desenvolvimento do imatinibe, a sobrevida em cinco anos de pacientes submetidos a ressecção cirúrgica variava de 28 a 65%. (60,62,63)

A introdução do imatinibe traçou um novo paradigma no tratamento do GIST e mudou a história natural da doença, pois trouxe a possibilidade de tratamento para pacientes com tumores irresssecáveis ou doença metastática, que antes recebiam apenas tratamento sintomático, (60,64,65) além de novas perspectivas de terapia combinada com cirurgia em doenças inicial e avançada. (54) Proporcionou o aumento da sobrevida mediana de pacientes com doença avançada de 18 para 57 meses. (66) Foi a primeira droga de alvo molecular utilizada em tumor sólido. (67)

Da mesma forma que na LMC, não há consenso em relação à duração do tratamento. Em estudo de fase III em pacientes sem progressão após um ano de tratamento com imatinibe, foi observado que a interrupção da terapia resulta em progressão rápida da doença. (68) Portanto, a interrupção não é recomendada, exceto em casos de toxicidade significativa. (52)

O imatinibe mostrou-se eficaz também no tratamento de pacientes com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Ph positivo, doenças mieloproliferativas associadas com rearranjos no gene PDGFR, mastocitose sistêmica avançada, síndrome hipereosinofílica, leucemia eosinofílica crônica e dermatofibrosarcoma protuberans avançado. (32,69-71) Conseqüentemente, e com o aumento da sobrevida de pacientes com LMC e GIST, o uso crônico da droga tem aumentado bastante, apesar do custo significativo. (72)

1.1 CARDIOTOXICIDADE

Kerkelä e colaboradores descreveram toxicidade cardíaca significativa relacionada ao tratamento com imatinibe. (73) Os autores relataram dez casos de disfunção ventricular esquerda grave, com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de $56 \pm 7\%$ para $25 \pm 8\%$ após 7 ± 5 meses de tratamento. À microscopia eletrônica, biópsias miocárdicas mostraram evidências de miocardiopatia tóxica, com o aparecimento de mitocôndrias pleomórficas, com gotículas lipídicas esparsas e vacúolos, alterações de membrana e depósito de glicogênio. (73)

Os autores realizaram estudo experimental em ratos. Após três a quatro semanas de tratamento com 200 mg/kg/dia, dose que produz níveis séricos semelhantes aos observados em humanos, foram observadas deterioração funcional e dilatação do ventrículo esquerdo, associadas à redução da massa muscular, além de alterações mitocondriais ultra-estruturais, alterações de membrana e dilatação do retículo endoplasmático. Adicionalmente, foi observado que o imatinibe produz morte celular em cardiomiócitos isolados, através da ativação da resposta ao estresse pelo retículo endoplasmático, colapso do potencial de membrana mitocondrial, liberação de citocromo-c no citosol e redução importante do ATP celular, o que pode ter efeitos deletérios significativos em diversos processos celulares. (73)

Os autores investigaram se o mecanismo provável da indução de morte celular estaria relacionado à inibição da ABL (porção da proteína BCR-ABL responsável pela atividade tirosina quinase autônoma) através do uso da transferência genética mediada por retrovírus de um tipo selvagem de ABL e um mutante ABL resistente ao imatinibe, ABL(T315I). Houve transdução em mais de 90% dos cardiomiócitos, com expressão de proteína comparável à expressão endógena. A transferência de ABL(T315I) inibiu a liberação de citocromo-c relacionada ao imatinibe e protegeu as células da indução de morte celular. Os achados sugerem que a inibição da ABL é o mecanismo mais provável da toxicidade ao cardiomiócito e que a ABL pode ter uma função na sobrevivência dos cardiomiócitos. (73)

O estudo criou polêmica, pois os efeitos descritos eram inesperados. Nenhuma evidência de toxicidade cardiovascular havia sido descrita anteriormente, apesar de uma elevada incidência de edema (63-66%) e dispnéia (12-16%) observada em estudos clínicos. (37,74)

Cartas em resposta ao estudo (45,75-78) e publicações subseqüentes questionaram a real existência e importância clínica da cardiotoxicidade, sugerindo que a incidência de insuficiência cardíaca seria semelhante à incidência na população geral da mesma faixa etária. (79-81) Tais estudos não foram delineados especificamente para investigar eventos cardíacos: não incluíram entre os desfechos avaliados a ocorrência de eventos cardíacos e não avaliaram a FEVE antes e após o início do tratamento. Dessa forma, são estudos limitados por sua natureza retrospectiva e por terem usado principalmente história, exame clínico, eletrocardiograma e radiografia de tórax, métodos pouco sensíveis para o

diagnóstico de insuficiência cardíaca, principalmente insuficiência cardíaca assintomática. (82,83)

Estudos prospectivos por Tiribelli e colaboradores, em cinco pacientes com LMC, e Perik e colaboradores, em 55 pacientes com GIST, com o objetivo de avaliar o desenvolvimento de cardiotoxicidade subclínica, não observaram diferenças nos níveis de peptídeo natriurético tipo B (BNP) e fragmento N-terminal do pro-peptídeo natriurético tipo B (NT pro-BNP), respectivamente, em três meses de seguimento. (84,85) Os níveis de troponina permaneceram abaixo do limite superior da normalidade. (84) Os estudos foram limitados pelo curto tempo de seguimento dos pacientes, ausência de medidas objetivas da função ventricular e pelo tamanho da amostra.

Fernández e colaboradores reestruturaram o imatinibe, criando um novo composto (WBZ_4) com atividade reduzida na proteína BCR-ABL, mas que mantinha a atividade sobre c-kit, de forma a manter o efeito no tratamento do GIST. Em estudo experimental em ratos, foi observado que o grupo que recebeu o WBZ_4 durante seis semanas apresentou FEVE e níveis de BNP (RNAm) semelhantes ao grupo controle, enquanto o grupo que recebeu imatinibe apresentou redução significativa da FEVE e elevação dos níveis de BNP RNAm. (86)

Segundo as diretrizes da *American Heart Association*, o desenvolvimento de insuficiência cardíaca inexplicada em pacientes em uso de imatinibe configura como possível indicação de biópsia endomiocárdica. (87) Entretanto, a cardiotoxicidade à droga ainda é assunto controverso. Os grandes ensaios clínicos excluíram idosos e/ou pacientes com comorbidades, (37,79) que representam proporção significativa dos pacientes com LMC, e podem ser mais propensos ao desenvolvimento do efeito adverso. (88) Além disso, a possibilidade de mudança do perfil de toxicidade com o uso prolongado da medicação não pode ser descartada. Dessa forma, a real frequência e a importância da cardiotoxicidade na prática clínica em pacientes com uso prolongado da medicação ainda não foram estabelecidas.

1.2 NEFROTOXICIDADE

Publicações de relatos de casos sugerem que o tratamento com imatinibe pode estar associado ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda. (89-96) O mecanismo não foi completamente elucidado, mas Gafter-Gvili e colaboradores sugerem dois possíveis mecanismos: síndrome da lise tumoral e lesão tubular tóxica. (97)

A síndrome da lise tumoral geralmente ocorre 12 a 72 horas após o início do tratamento (98) e é caracterizada pela destruição maciça de células tumorais, com liberação de grandes quantidades de potássio, fosfato e ácidos nucleicos na circulação sistêmica. O catabolismo dos ácidos nucleicos a ácido úrico leva à hiperuricemia. Conseqüentemente, há um aumento expressivo na excreção de ácido úrico, o que pode resultar na sua precipitação nos túbulos renais e causar insuficiência renal aguda. Além disso, a grande carga de fosfato pode saturar a capacidade de excreção renal e levar à precipitação de cristais de fosfatos de cálcio, nefrocalcinose, obstrução urinária e depósitos em tecidos. (99)

Em alguns casos descritos de nefrotoxicidade induzida pelo imatinibe, o desenvolvimento da insuficiência renal foi mais gradual e havia evidência de lesão tubular (por exemplo, necrose tubular aguda, vacuolização de células tubulares e indução de síndrome de Fanconi parcial). (90,93,100) As células tubulares renais, principalmente as células do túbulo contornado proximal, são vulneráveis ao efeito tóxico de drogas. Desempenham um papel importante de reabsorção de água e solutos e concentração do filtrado glomerular. Conseqüentemente, são expostas a altas concentrações de toxinas circulantes. (101)

Em relação especificamente à toxicidade induzida pelo imatinibe, o mecanismo não foi completamente elucidado, mas pode estar relacionado à inibição do PDGFR. (97) A expressão de receptor beta do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR- β) foi observada em células tubulares proximais, células mesangiais e intersticiais. (102) Além disso, foi observado em modelos animais que o PDGFR desempenha papel importante na regeneração tubular após necrose tubular aguda.(103) Dessa forma, por inibir o PDGFR, o imatinibe pode interferir com os mecanismos de reparo tubular, permitindo a lesão das células. (97) A expressão de c-kit também foi observada em células tubulares proximais e distais. (102) Seu

papel ainda não foi estabelecido, mas é possível que sua inibição também esteja envolvida no desenvolvimento da injúria renal.

Em ensaios clínicos em pacientes com LMC fase crônica, não foram observados casos de insuficiência renal aguda como efeito adverso do imatinibe. (41,104,105) Druker e colaboradores, em estudo de fase I em pacientes com LMC fase blástica e leucemia linfoblástica aguda Ph positivo, relataram apenas um caso (1,7%) de insuficiência renal aguda provavelmente relacionada ao uso de imatinibe. (32) Entretanto, esses estudos excluíram pacientes com creatinina acima de 1,5 ou duas vezes o limite superior da normalidade. Considerando que a LMC é mais comum em idosos, com a mediana de idade ao diagnóstico de cerca de 65 anos, e que a prevalência de redução do ritmo de filtração glomerular (RFG) pode chegar a 60% em indivíduos de 60 a 69 anos e até 74% em indivíduos mais idosos, (106, 107) a incidência exata do efeito adverso na prática clínica diária é desconhecida. Além disso, nenhum estudo avaliou o efeito do tratamento a longo prazo com imatinibe na função renal e a ocorrência de insuficiência renal crônica (IRC) progressiva nesses pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a cardiotoxicidade e a nefrotoxicidade do imatinibe em pacientes com LMC.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Cardiotoxicidade

- Avaliar os efeitos cardiovasculares do imatinibe em pacientes com LMC em uso prolongado da medicação, usando biomarcadores cardíacos (BNP e troponina I), eletrocardiograma e medidas objetivas da função ventricular esquerda.
- Investigar a relação entre dose e duração do tratamento com imatinibe com a FEVE e o BNP, em pacientes em uso prolongado da medicação.

2.2.2 Nefrotoxicidade

- Avaliar a incidência de injúria renal aguda e insuficiência renal crônica em pacientes com LMC em uso de imatinibe, sem uma seleção prévia dos pacientes de acordo com função renal ao início do tratamento ou idade.
- Investigar a relação entre a duração do tratamento com imatinibe e a redução do ritmo de filtração glomerular.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP), da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), sob o parecer número ETIC 504/06 de 28 de fevereiro de 2007 (ANEXO A), e pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE), do Hospital das Clínicas da UFMG, pelo processo número 132/6, de 23 de março de 2007 (ANEXO B).

Antes de iniciar a participação nesta pesquisa, os voluntários receberam todas as informações relacionadas aos objetivos propostos e procedimentos metodológicos do estudo. Após concordarem em participar, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participação no projeto de pesquisa (APÊNDICE A).

O estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [edital MCT/CNPQ 15/2007, processo 478923/2007-4], pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) [PPM 328-08] e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) [BEX 1199-09-9].

3.2 DELINEAMENTO

Esta tese aborda três estudos em formato de artigo científico, que foram desenvolvidos durante o período do doutoramento.

3.2.1 Desenho geral do estudo

Os pacientes incluídos neste estudo foram recrutados no ambulatório de Doenças Mieloproliferativas Crônicas do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG). Todos apresentavam diagnóstico confirmado de LMC (identificação do cromossomo Philadelphia, ou dos transcritos BCR-ABL, ou ambos, em sangue periférico ou

aspirado de medula óssea) (14) e foram recrutados entre os pacientes incluídos no estudo que deu origem à dissertação de mestrado “Avaliação dos efeitos cardiovasculares do imatinibe em pacientes com leucemia mielóide crônica” (108) e publicação de Ribeiro AL e colaboradores (Figura 2). (109) O referido estudo incluiu 103 pacientes em uso de imatinibe e 57 pacientes do grupo controle. Destes, 12 pacientes apresentavam diagnóstico de LMC, porém ainda não estavam em uso de imatinibe. Estes 12 pacientes iniciaram uso de imatinibe posteriormente e sua avaliação em 12 meses consistiu no estudo do artigo 1 (Figura 2).

O artigo 2 incluiu pacientes que faziam uso de imatinibe no estudo inicial e continuaram em uso da medicação. A amostra inicial consistiu de 103 pacientes, porém um paciente foi excluído da nova análise, pois apresentou redução da FEVE na inclusão, quatro pacientes foram a óbito devido à evolução da doença, um paciente transferiu seu acompanhamento para outro centro, seis tiveram o tratamento com imatinibe suspenso (cinco pacientes foram incluídos no protocolo de pesquisa de outro inibidor tirosina quinase e um paciente apresentou critérios de dependência do álcool) e um retirou o termo de consentimento. A mediana de idade dos pacientes excluídos foi 51 anos (intervalo interquartil 42-63 anos). Dessa forma, o estudo do artigo 2 incluiu 90 pacientes (Figura 2).

O artigo 3, que se trata do estudo para avaliação da nefrotoxicidade, incluiu os doze pacientes incluídos no artigo 1 e 93 pacientes da amostra de 103 pacientes que estavam em uso de imatinibe no estudo inicial.

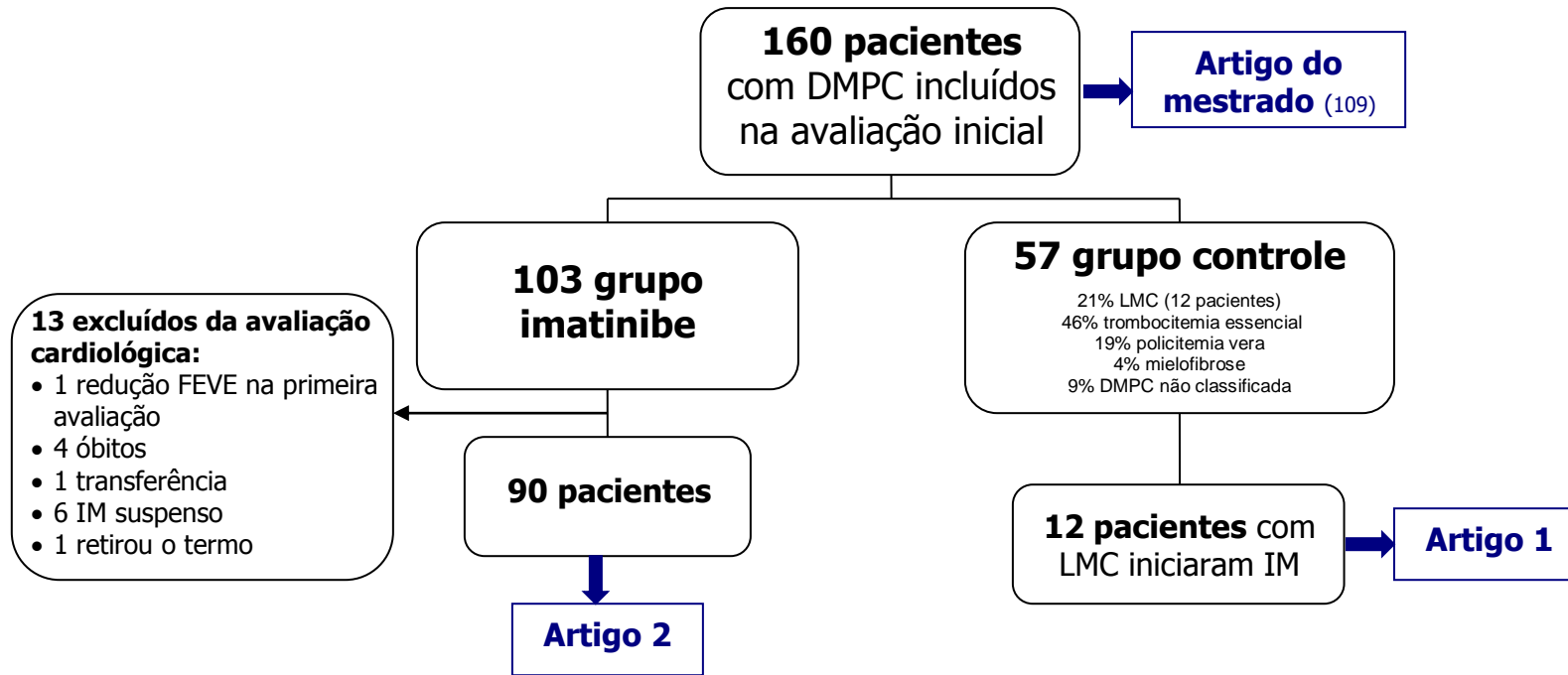


Figura 2- Fluxograma dos pacientes incluídos nos estudos que avaliaram a cardiotoxicidade

DMPC: doença mieloproliferativa crônica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IM: imatinibe; LMC: leucemia mielóide crônica.

3.3 ARTIGOS

1º Estudo: *The use of imatinib mesylate has no adverse effects on the heart function. Results of a pilot study in patients with chronic myeloid leukemia*

Periódico: *Leukemia Research* 35 (2011): 317-322.

2º Estudo: *The duration of the use of imatinib mesylate is only weakly related to elevated BNP levels in chronic myeloid leukemia patients*

Periódico: *Hematological Oncology*.

Situação: no prelo, doi: 10.1002/hon.967

3º Estudo: *Imatinib treatment duration is related to decreased estimated glomerular filtration rate in chronic myeloid leukemia patients*

Periódico: *Annals of Oncology*.

Situação: no prelo, doi: 10.1093/annonc/mdq715

3.3.1 Artigo 1

O uso de mesilato de imatinibe não tem efeitos adversos na função cardíaca. Resultados de um estudo piloto em pacientes com leucemia mielóide crônica.

Milena Soriano Marcolino^{1,5}, Antonio Luiz Ribeiro^{1,2}, Nelma C. D. Clementino^{1,3},
Maria do Carmo P. Nunes^{1,2,4}, Márcia M. Barbosa⁴, Maria Helena C. R. Silva¹,
Henrique N.S. Bittencourt³, Marcel L. Geleijnse⁵, Eric Boersma⁵

Instituições:

¹ Faculdade de Medicina, ² Serviço de Cardiologia, ³ Serviço de Hematologia; Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

⁴ Serviço de Ecocardiografia, Hospital Socor, Belo Horizonte, Brasil

⁵ Departamento de Cardiologia, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Holanda

Resumo

Com o objetivo de investigar os efeitos cardíacos do imatinibe em um acompanhamento a longo prazo (tempo mediano 12,4 meses), 12 pacientes com leucemia mielóide crônica foram submetidos a uma avaliação cardiológica. Não foram observadas alterações significativas na frequência de sinais e sintomas cardiovasculares, anormalidades eletrocardiográficas, medidas ecocardiográficas e níveis de BNP. A fração de ejeção mediana foi 67% na linha de base e 68% no exame de acompanhamento (alteração mediana intra-paciente 0,5%). Os níveis medianos de BNP foram 8,3 versus 7,3 pg/mL (alteração mediana intra-paciente 0,2 pg/mL). As medidas de troponina I permaneceram abaixo do limite inferior de detecção e as medidas do *strain* miocárdico foram similares ao controle sadio. Este estudo piloto sugere que provavelmente é seguro realizar o monitoramento cardíaco em pacientes em uso de imatinibe anualmente.

Palavras-chave: leucemia mielóide crônica, imatinibe, BNP, ecocardiografia por *speckel-tracking*

Introdução

Atualmente, o mesilato de imatinibe é considerado o tratamento de escolha para pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC) e tumores do estroma gastrointestinal (GIST) irressecáveis ou metastáticos. Esta terapia-alvo tem demonstrado altos percentuais de resposta em termos de progressão da doença e tempo de sobrevida, com percentuais aceitáveis de efeitos adversos. (1-3)

O perfil de segurança da droga tem sido questionado por evidências de cardiotoxicidade relacionada ao tratamento, manifesta como insuficiência cardíaca congestiva grave, que foi descrita em série de casos e observada em modelos experimentais. (4) Atallah e colaboradores (5) e Verweij e colaboradores (6), em análises retrospectivas de ensaios clínicos com o objetivo de investigar a incidência e o significado clínico da insuficiência cardíaca induzida pelo imatinibe, observaram incidência semelhante à esperada na população em geral de mesmo sexo e faixa etária. Dessa forma, os autores sugeriram que a insuficiência cardíaca induzida por imatinibe é um evento incomum, com significado clínico questionável. (5-7)

Entretanto, esta evidência não é definitiva, pois estes estudos não foram delineados especificamente para investigar desfechos cardíacos e não foi realizada uma avaliação cardíaca sistemática nos pacientes usando métodos sensíveis. A detecção dos desfechos cardíacos foi baseada apenas na avaliação clínica e na interpretação do raio X de tórax, métodos insensíveis para o diagnóstico de insuficiência cardíaca assintomática. Dessa forma, a real incidência de insuficiência cardíaca relacionada ao imatinibe pode ter sido subestimada. Outros relatos de casos foram publicados, a maioria deles em pacientes com outros fatores de risco cardiovascular ou doença cardíaca prévia. (8-11)

A medida nos níveis plasmáticos de BNP tem sido sugerida como um biomarcador útil para detecção de cardiotoxicidade induzida pelo imatinibe. (8) Considerando a importância do efeito adverso, alguns autores recomendaram a estratégia de monitorar todos os pacientes com medidas seriadas de BNP. (8) Entretanto, um estudo de Perik e colaboradores em pacientes com GIST não observou alteração em medidas seriadas de NT-proBNP em um acompanhamento de três meses. (12) A maior limitação desse estudo foi o curto período de acompanhamento, pois as diretrizes clínicas baseadas nas evidências disponíveis recomendam que o tratamento com imatinibe deve ser vitalício. (1) Além disso, o estudo não incluiu medidas objetivas de avaliação da função ventricular esquerda.

Em um estudo transversal realizado por Ribeiro e colaboradores, não foram observadas diferenças nos níveis de BNP e na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) entre pacientes com LMC em uso de imatinibe (n=103) e controles (n=57). (13) Entretanto, 4% dos pacientes do grupo imatinibe apresentaram BNP acima de 100 pg/mL. Estes pacientes apresentaram também diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VE) no limite superior da normalidade, átrio esquerdo pouco aumentado e maior relação E/e'. (13) O delineamento transversal impede o estabelecimento de uma relação causal entre os achados e o uso do imatinibe. Nenhum estudo prospectivo avaliou medidas de BNP e ecocardiografia em pacientes com LMC.

Este estudo foi delineado para suprir tais limitações. Nosso objetivo foi avaliar de forma prospectiva os efeitos cardíacos do imatinibe em pacientes com LMC não incluídos em ensaios clínicos, em acompanhamento a longo prazo, usando métodos sensíveis e medidas objetivas de avaliação da função ventricular.

Métodos

Delineamento do estudo e seleção dos pacientes

Este estudo prospectivo observacional incluiu 12 pacientes com o diagnóstico confirmado de LMC no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Brasil. A confirmação do diagnóstico foi obtida com a identificação do cromossomo Philadelphia, ou dos transcritos BCR-ABL, ou ambos, em sangue periférico ou aspirado de medula óssea. (14) Foram recrutados pacientes com pelo menos 18 anos. Foram considerados critérios de exclusão qualquer tipo de doença cardíaca, história de arritmias atriais ou ventriculares, hipertensão arterial resistente (definida como pressão arterial que permanece acima do objetivo apesar do uso de três anti-hipertensivos de classes diferentes em doses otimizadas (15), anemia significativa (hemoglobina menor que 9 g/dL), doença pulmonar obstrutiva crônica (sugerida por sinais e sintomas clínicos, fatores de risco e alterações radiológicas ou confirmada por espirometria) e história de abuso de álcool ou drogas (segundo critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition* [DSM-IV]). (16)

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da UFMG, e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Tratamento com imatinibe

O período de recrutamento foi de março a setembro de 2007. Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação inicial antes do início do tratamento com imatinibe. A segunda avaliação foi planejada para 12 meses após a primeira, porém em alguns pacientes ela ocorreu mais tardiamente, pois os pacientes não compareceram na data planejada.

Todos os pacientes receberam imatinibe. A indicação do tratamento e a dose estavam a critério do médico assistente (hematologista), e não foram especificadas no protocolo (estudo observacional). A adesão ao tratamento foi verificada por entrevista a cada consulta e mensalmente nos registros da farmácia, como parte do cuidado habitual. Níveis plasmáticos de imatinibe não foram mensurados. Um protocolo clínico foi desenvolvido para coletar dados relativos à dose acumulada de imatinibe, e o prontuário médico foi revisado para checar informação quanto ao uso prévio de outras drogas.

Avaliação cardiológica

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação cardiológica antes do início do tratamento com imatinibe (linha de base) e no acompanhamento, que incluiu anamnese e exame físico, com ênfase nos sinais e sintomas relacionados à insuficiência cardíaca, eletrocardiograma 12 derivações com medição computadorizada dos parâmetros eletrocardiográficos e ecodopplercardiograma. As anormalidades no eletrocardiograma (ECG) foram analisadas pelo primeiro autor usando critérios padronizados. (17)

O ecodopplercardiograma bidimensional (Hewlett Packard Sonos 5500, Andover, Massachusetts, equipado com transdutores 2,5 a 3,5 MHz) foi realizado por dois cardiologistas experientes, cegos com relação à avaliação clínica, ECG e marcadores cardíacos. O modo M foi realizado de acordo com recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (18) e a FEVE foi estimada pelo método de Teichholz, pois não era esperado que os pacientes apresentassem alterações segmentares da contratilidade.

Para avaliação da função diastólica, foi realizada a análise do fluxo mitral pelo corte apical quatro câmaras, com o Doppler pulsado, segundo critérios validados. (19) Utilizando o método de Doppler tecidual, foram determinadas as velocidades sistólica (S), diastólica precoce (e') e tardia (A'). A relação E/e' foi calculada para estimar as pressões de enchimento no ventrículo esquerdo, como descrito previamente. (20)

Biomarcadores cardíacos

A dosagem de BNP no plasma foi realizada na avaliação inicial e no acompanhamento. O sangue venoso foi coletado em tubos contendo ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA, 1 mg/ml de sangue) e processado dentro de 1 hora usando o "*Triage BNP Test*" (Biosite, San Diego, California). O "*Triage BNP Test*" é um imunoenensaio de fluorescência para a medida quantitativa do BNP no sangue total e plasma. A precisão, sensibilidade analítica e estabilidade do sistema foram estabelecidas previamente. (21) O limite de detecção é de 5 a 1300 pg/mL, e o ponto de corte considerado foi 100 pg/mL.

No acompanhamento, a dosagem de troponina I foi realizada com o uso do "*VIDAS® Troponin I Ultra assay*" (Biomérieux, Marcy L'Etoile, France), que associa o método imunoenzimático tipo sanduíche em uma etapa com uma detecção

final em fluorescência, seguindo as recomendações do fabricante. O limite inferior de detecção é 0.01 µg/L.

Strain miocárdico

Durante a realização do estudo, o ecocardiograma com medida do *strain* miocárdico surgiu como uma técnica quantitativa que possibilita estimar com acurácia a função e a contratilidade miocárdica. (23) O ecocardiograma bidimensional com *speckle-tracking* foi realizado na segunda avaliação (Vivid 7, General Electric, Horten, Norway) (transdutor eletrônico de alta resolução com frequência variável, 4 to 12 MHz). A metodologia para aquisição da imagem e pós-processamento das medidas do *strain* miocárdico com *speckle-tracking* foi descrita previamente. (24)

O *strain* miocárdico pode ser influenciado por idade, sexo e etnia. Sua aplicação rotineira na prática clínica requer a definição de um intervalo de normalidade. (25) Tendo em vista a ausência de dados prévios de medidas do *strain* miocárdico para a população sul-americana, vinte voluntários saudáveis foram recrutados na comunidade como um grupo-controle para estas medidas. Os indivíduos não apresentavam doença cardíaca estabelecida e nem fatores de risco para doença cardiovascular. Todos os voluntários forneceram consentimento informado.

Desfechos

Foram considerados desfechos primários alterações na FEVE e níveis de BNP. Reduções de 10% na FEVE e níveis de BNP acima do valor de referência (100 pg/mL) foram considerados clinicamente relevantes.

Sinais e sintomas de doença cardíaca (dispnéia, síncope, palpitações, ingurgitamento jugular, terceira e quarta bulhas), alterações em outros parâmetros para avaliar a função sistólica VE (medidas da dimensão diastólica final e fração de encurtamento), função diastólica VE (relação E/A transmitral, tempo de desaceleração mitral, relação E/e' septal, diâmetro do átrio esquerdo) e parâmetros eletrocardiográficos (presença de anormalidades eletrocardiográficas, alterações no intervalo PR, QRS e QTc), níveis e troponina I igual ou acima de 0,01 µg/L e diferenças nas medidas do *strain* miocárdico (comparadas com os voluntários saudáveis) foram considerados desfechos secundários. Embora possa ser um sinal de

doença cardíaca, a presença de edema não foi incluída como desfecho cardíaco porque pode ser um efeito adverso do tratamento com imatinibe. (26)

Todos os desfechos foram avaliados na primeira e segunda avaliações, exceto a troponina I e as medidas do *strain* miocárdico, que foram avaliadas somente no acompanhamento.

Análise estatística

Este estudo é um estudo piloto, portanto nenhum cálculo de amostra foi realizado. A análise estatística foi realizada usando o software estatístico SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois) versão 17.0. Variáveis contínuas foram expressas como mediana e intervalo interquartil (IQR), pois a amostra era pequena. A análise dos desfechos foi realizada usando testes pareados: o teste Wilcoxon Signed Rank foi usado para variáveis contínuas e o teste de McNemar para variáveis categóricas. O teste de Mann-Whitney U foi usado para comparar as medidas do *strain* miocárdico entre pacientes com LMC e o grupo controle. Um valor de p de 0,05 foi considerado clinicamente significativo, e todos os valores de p foram bicaudais.

Resultados

Pacientes

Durante o estudo, doze pacientes com LMC foram incluídos; onze em fase crônica e um em fase acelerada. Nove pacientes (75%) fizeram uso prévio de interferon alfa (tempo mediano de tratamento 4,6 [IQR 1,8-23,6] meses) antes do início do imatinibe. A Tabela 1 resume as características clínicas dos pacientes na linha de base. O tempo mediano de uso da medicação no acompanhamento foi 12,4 meses (variando de 5,1 a 18,4 meses), e a dose mediana por dia foi 400 mg, variando de 328 a 400 mg. A dose acumulada mediana foi 148,4 gramas (variando de 51,2 a 224,8 g), sendo a dose mediana por quilograma de peso de 4,8 mg/kg (variando de 3,6 a 7,2 mg/kg).

A resposta hematológica completa (definida como contagem de leucócitos no sangue periférico menor que $10 \times 10^9/L$, plaquetas menor que $450 \times 10^9/L$, basófilos menor que 5%, ausência de mielócitos, promielócitos ou mieloblastos e baço não palpável) foi observada em 100% dos casos; 92% apresentaram resposta citogenética maior (zero a 35% de metáfases cromossomo Philadelphia positivo

[Ph+]) e 75% resposta citogenética completa (ausência de metáfases Ph+). Dois pacientes (17%) apresentaram resposta molecular completa (transcritos RNAm BCR-ABL indetectáveis pela técnica de PCR quantitativo em duas amostras consecutivas com qualidade adequada) e 50% resposta molecular maior (relação BCR-ABL transcrito sobre ABL menor que 0,1% na escala internacional).

Tabela 1. Características clínicas na linha de base

Idade (anos)	40,0 (28,2-47,7)
Sexo feminino	5 (42)
Índice de massa corporal	26,3 (22,8-29,2)
Freqüência cardíaca (bpm)	82 (72-88)
PAS (mmHg)	120 (110-130)
PAD (mmHg)	70 (70-87)
Hipertensão arterial	4 (33)
Diabetes	1 (8)
Dislipidemia	1(8)
Obesidade	2 (17)
História pregressa de tabagismo	2 (17)
Tabagismo	1 (8)
História familiar de DAC	0
História familiar de morte súbita	1 (8)
Uso atual de hidroxiuréia	6 (50)
Uso prévio de hidroxiuréia	5 (42)
Uso prévio de interferon	9 (75)
Tempo de tratamento com interferon (meses)	4,6 (1,8-23,6)
Clearance de creatinina estimado (mL/min)	95 (80-123)

Valores expressos como mediana (intervalo interquartil) ou número (%). PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DAC: doença arterial coronariana. Hipertensão arterial foi definida como PAS \geq 140 mm Hg ou PAD \geq 90 mm Hg em medidas repetidas, ou baseado no uso atual de tratamento anti-hipertensivo. Obesidade foi definida como índice de massa corporal maior ou igual a 30.

Desfechos

Edema periférico, um efeito adverso comumente observado com o tratamento com o imatinibe, estava ausente na avaliação inicial, mas foi observado em três pacientes no acompanhamento (valor de p 0,25). A frequência de outros sinais e sintomas cardiovasculares foi similar na avaliação inicial e no acompanhamento. As medidas eletrocardiográficas e a frequência de alterações eletrocardiográficas também permaneceram semelhantes. Taquicardia sinusal, sinais eletrocardiográficos de sobrecarga de câmaras, alterações do ritmo ou desvios de eixo não foram observados.

Os parâmetros ecocardiográficos de avaliação da função sistólica e diastólica do VE não foram diferentes nas duas avaliações. A tabela 2 mostra os valores medianos das medidas ecocardiográficas e as alterações medianas intrapaciente. Uma diferença significativa foi observada na relação E/A transmitral, mas este achado é desprovido de significado clínico, pois a relação é considerada anormal e associada a disfunção diastólica do VE quando abaixo de 1,0. Neste estudo, ambas as medidas estavam claramente acima de 1,0, e não houve declínio entre a primeira e segunda medida. Dados individuais da FEVE e do diâmetro diastólico final do VE (Figura 1) variaram entre pacientes individuais, mas esta variabilidade foi menor que a variabilidade teste-reteste esperada, segundo definido pela Sociedade Americana de Ecocardiografia. (27)

Tabela 2. Medidas ecocardiográficas na linha de base e acompanhamento

	Linha de base (n=12)	Acompanhamento (n=12)	Delta*	Valor p
Fração de ejeção do VE (%)	67 (62-73)	68 (64-71)	0,5 (-3,25-2,75)	0,92
Dimensão diastólica final do VE (mm)	52 (48-54)	51 (49-53)	0 (-2,75-2,5)	0,92
Fração de encurtamento do VE (%)	39 (33-42)	36 (32-40)	1,0 (-1,0-2,0)	0,28
Dimensão do átrio esquerdo (mm)	36 (34-38)	36 (34-40)	-1,0 (-4,0-0)	0,57
Relação E/A **	1,2 (0,9-1,4)	1,4 (1,2-1,8)	-	0,003
Tempo de desaceleração (ms)	215 (175-243)	206 (177-242)	32 (-54-58)	0,59
Relação E/e' septal	6,8 (5,6-9,6)	6,9 (5,2-8,8)	-	0,72
Dimensão do ventrículo direito (mm)	18 (17-21)	19 (13-23)	-1,0 (-5,0-10,0)	0,82

Valores expressos como mediana (intervalo interquartil) ou número (%).

* Delta = (medida na linha de base) - (medida no acompanhamento). Esta variável foi calculada individualmente.

** Valor de referência: acima de 1,0.

Não foi observada alteração nos níveis medianos de BNP entre a avaliação inicial e o acompanhamento: 8,3 (IQR 5,3-10,6) pg/mL e 7,3 (IQR 5,1-16,4) pg/mL, respectivamente (p=0,80). A variação mediana intrapaciente foi 0,2 (IQR -3,2-4,6) pg/mL. Dados individuais (Figura 1) mostraram que nenhum paciente apresentou dosagem de BNP acima de 100 pg/mL, e a dosagem dos três pacientes que tiveram alterações acima do intervalo interquartil variou de 17,7 a 46,7 pg/mL. Dois pacientes apresentaram aumento dos níveis de BNP no acompanhamento (porém abaixo do limite superior da normalidade); em um deles este aumento pode ser explicado pela piora da função renal causada por nefrite intersticial aguda precipitada pelo uso de antibiótico (ritmo de filtração glomerular estimado 58mL/min na linha de base e 38mL/min no acompanhamento). Um paciente apresentou

redução importante do BNP (de 57,7 para 11,0 pg/mL no acompanhamento). Não há explicação clara para o nível de BNP mais elevado na avaliação inicial.

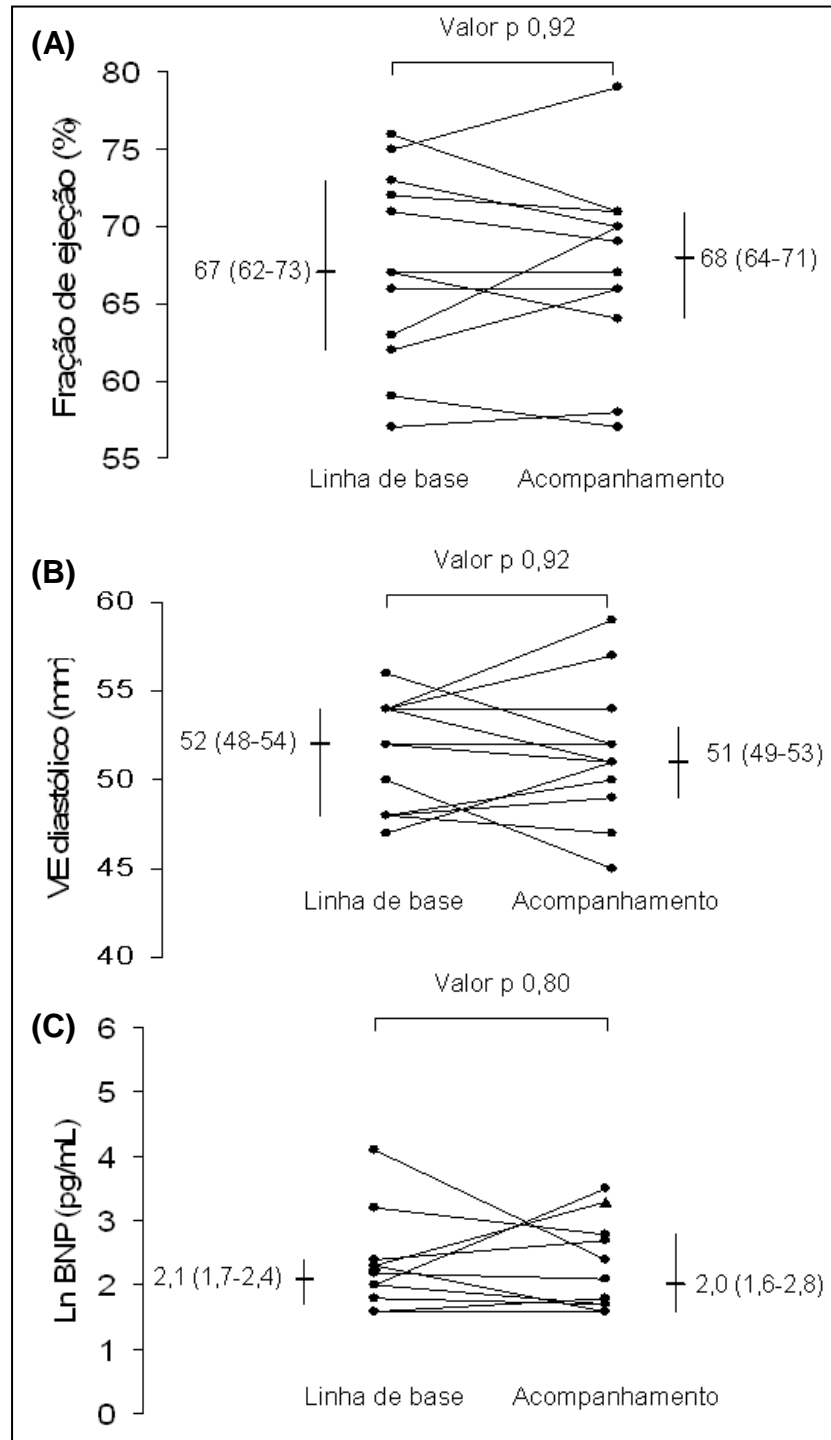


Figura 1 - Dados individuais de alterações na fração de ejeção do VE (A), diâmetro diastólico do VE (B) e níveis de Ln BNP (C) da linha de base ao acompanhamento.

A dosagem da troponina I permaneceu abaixo do limite inferior de detecção em todos os pacientes no acompanhamento.

As medidas do *strain* miocárdico longitudinal sistólico estão resumidas na Tabela 3. Pacientes com LMC e o grupo controle saudável foram semelhantes em relação à idade (mediana 41,0 anos [IQR 29,2 – 48,7] versus 42 anos [IQR 33,0 – 48,2], respectivamente, $p=0,99$) e sexo (42% versus 60% sexo feminino, $p=0,26$). Não foram observadas diferenças nas medidas *strain* miocárdico do VE entre pacientes com LMC e controles em todos os segmentos individualmente e no *strain* global.

Tabela 3. Comparação de medidas segmentares do strain miocárdico entre os pacientes e o grupo controle no acompanhamento (%)

	Grupo IM (n=12)	Controle (n=20)	Valor p
Todos os segmentos	18,2 (15,9-20,5)	19,1 (17,1-20,2)	0,53
Anterior	18,5 (13,6-20,6)	20,8 (16,5-22,6)	0,27
Anteroseptal	18,5 (14,7-21,0)	19,0 (15,2-21,0)	0,74
Inferior	20,7 (17,9-22,9)	21,0 (19,3-23,9)	0,66
Lateral	15,8 (13,7-19,5)	17,3 (14,7-19,3)	0,45
Posterior	16,7 (13,3-19,3)	15,3 (13,8-19,6)	0,64
Septal	19,2 (16,6-20,2)	20,5 (17,7-21,8)	0,10

Os valores, expressos como mediana (intervalo interquartil), são negativos.

Discussão

Este estudo piloto foi delineado especificamente para avaliar os efeitos cardíacos do imatinibe em pacientes com LMC usando métodos sensíveis e medidas objetivas de avaliação da função ventricular esquerda e detecção de insuficiência cardíaca assintomática. Não foram observadas alterações na dosagem de BNP, parâmetros eletrocardiográficos e índices ecocardiográficos de avaliação da função sistólica e diastólica ventricular esquerda com o tempo. A troponina I, biomarcador

de cardiotoxicidade associada com outras drogas oncológicas (28), permaneceu abaixo do limite inferior de detecção.

O tempo mediano de acompanhamento em nosso estudo (12,4 meses) foi considerado mais longo que o estudo de Perik e colaboradores e Tiribelli e colaboradores, que foram delineados para avaliar cardiotoxicidade subclínica. (12,29) Foi um estudo inovador não apenas por realizar avaliação ecocardiográfica sistemática, mas também por avaliar medidas do *strain* miocárdico através do uso da ecocardiografia bidimensional por *speckle tracking*, uma técnica que permite estimar a função miocárdica com acurácia. A mediana das medidas do *strain* miocárdico global e do *strain* miocárdico segmentar foram semelhantes às medidas no grupo controle sadio com idade e distribuição por gênero semelhantes. Aparentemente, a cardiotoxicidade por imatinibe é um evento raro mesmo durante o tratamento a longo prazo, pelo menos quando comparado a outras terapias-alvo. Nossos resultados sugerem que o monitoramento cardíaco periódico parece ser desnecessário, mas observações por um período mais prolongado de tratamento são necessárias para uma confirmação definitiva. A duração da terapia com imatinibe ainda não foi definida, mas a suspensão do tratamento não é recomendada pelo potencial de recaída da LMC. A possibilidade de mudança do perfil de toxicidade durante o tratamento a longo prazo não pode ser excluída. Embora o presente estudo não possa excluir de forma definitiva a necessidade de monitoramento cardíaco rotineiro, ele sugere que é seguro realizar este monitoramento anualmente, pois não houve alterações clinicamente relevantes da dosagem de BNP, parâmetros eletrocardiográficos e índices ecocardiográficos da função sistólica e diastólica do VE em um seguimento mediano de 12,4 meses. A dosagem de BNP representa uma ferramenta potencial para o monitoramento cardíaco.

A cardiotoxicidade induzida por droga tem sido relatada com os inibidores tirosina quinase dasatinibe, nilotinibe, sorafenibe e lapatinibe. (30) Os efeitos cardíacos incluem aumento do intervalo QT, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, derrame pericárdico, síndrome coronariana aguda, hipertensão e morte súbita. A detecção de eventos cardíacos não é incluída de forma sistemática na maioria dos ensaios clínicos, então a real incidência é desconhecida. A redução da FEVE tem sido relatada com dasatinibe (0-3%) (31), sunitinibe (10-19%) (32) e lapatinibe (2.5%). (33) Como o nilotinibe e o dasatinibe estão registrados para o tratamento da LMC resistente ao imatinibe, uma questão importante é a

possibilidade de efeito cardiotoxíco cumulativo desses inibidores tirosina quinase de segunda linha após o uso inicial de imatinibe.

Este estudo apresenta algumas limitações. Como a amostra é pequena, o poder do estudo para avaliar a cardiotoxicidade pode ter sido baixo. Entretanto, não houve evidência de alteração clinicamente relevante na FEVE (mediana 67% na linha de base versus 68% no acompanhamento; alteração mediana intra-paciente de 0,5%), fração de encurtamento, dimensão diastólica do VE, ou dosagem de BNP (mediana 8,3 pg/mL na linha de base versus 7,3 pg/mL no acompanhamento; alteração mediana intra-paciente de 0,2 pg/mL). Dessa forma, é improvável que este estudo tenha deixado de detectar grandes diferenças entre medidas na avaliação inicial e no acompanhamento. Entretanto, uma associação fraca, que implica em um baixo risco de cardiotoxicidade, mensurada por pequenas diferenças nos parâmetros de avaliação cardíaca, podem não ter sido detectada. Uma observação durante um período mais prolongado de acompanhamento é necessária. As evidências disponíveis sugerem que o tratamento com imatinibe deve ser vitalício, e mesmo em pacientes com fatores de risco cardiovascular, pode ser necessário um período maior de tratamento para o desenvolvimento da cardiotoxicidade. Em um estudo por Chu e colaboradores para avaliar eventos cardíacos associados ao tratamento com sunitinibe, o tempo mediano até o evento cardiovascular foi 7,0 meses, variando de 2,5 a 19,5 meses. (32)

Além disso, a amostra estudada consiste em uma coorte selecionada de pacientes com LMC, pois o recrutamento foi realizado em apenas um único centro. Uma particularidade deste centro é a frequência elevada de pacientes que fizeram uso prévio de interferon (75%), que pode ser explicada pela política de saúde vigente no país no início do estudo. Embora o imatinibe já estivesse estabelecido como a terapia de primeira linha para LMC, no Brasil naquele período a medicação só poderia ser prescrita para pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) que estivessem na fase acelerada da LMC, ou em fase crônica com doença refratária ou intolerantes ao interferon. A cardiotoxicidade tem sido descrita como um efeito adverso incomum da terapia com interferon, que pode se manifestar com arritmias, distúrbios de condução, hipertensão ou cardiomiopatia. Em todos os casos descritos, a função cardíaca retornou ao normal após a suspensão do tratamento. (34,35) Entretanto, existe a possibilidade de que este estudo piloto tenha incluído uma

coorte selecionada de pacientes com uma menor propensão de desenvolver cardiotoxicidade induzida por droga.

Uma terceira limitação é que foram incluídos apenas pacientes com LMC. É importante avaliar a cardiotoxicidade em pacientes em uso de imatinibe para o tratamento de outras doenças. Não se sabe se o risco de desenvolver cardiotoxicidade ao imatinibe depende da doença oncológica de base. Garcia-Alvarez e colaboradores relataram o caso de um paciente com síndrome hipereosinofílica que desenvolveu disfunção grave do VE após o início do tratamento com imatinibe, e a função ventricular foi restabelecida após a suspensão da droga. (10) Krauth e colaboradores relataram o caso de um paciente com leucemia eosinofílica crônica que apresentou melhora da função ventricular, regurgitação mitral e hipertensão pulmonar após a introdução do tratamento com dose baixa de imatinibe. (36)

Além disso, o estudo não foi delineado para avaliar o efeito do imatinibe em pacientes com doença cardíaca preexistente. Esta é uma questão relevante, uma vez que a LMC é mais comum em idosos, que também têm uma prevalência aumentada de doenças cardíacas. (37,38) Entretanto, esta população ainda não foi estudada. Em análises retrospectivas de ensaios clínicos com imatinibe, foi observado que a insuficiência cardíaca foi mais comum em pacientes com fatores de risco para doença cardiovascular, e os autores sugeriram que a insuficiência cardíaca pode ter sido precipitada ou exacerbada pela retenção hídrica associada ao imatinibe nesses pacientes com uma função cardíaca possivelmente previamente comprometida. (5,6) O estudo de Perik e colaboradores é o único estudo que incluiu pacientes com insuficiência cardíaca em uso de imatinibe. Os níveis de NT-pro BNP se comportaram de forma diversa em cada paciente (aumentou em um paciente e reduziu no outro), mas ambos permaneceram clinicamente estáveis com o tratamento padrão para insuficiência cardíaca. (12) Mais estudos são necessários para definir a segurança do uso do imatinibe em pacientes com insuficiência cardíaca.

Conclusão

Concluindo, este estudo prospectivo não evidenciou alterações em biomarcadores cardíacos, parâmetros eletrocardiográficos e ecocardiográficos em

uma amostra de pacientes com LMC em uso de imatinibe não incluídos em estudos clínicos, com um tempo prolongado de acompanhamento. O estudo sugere que provavelmente é seguro realizar monitoramento cardíaco de pacientes em uso de imatinibe anualmente, embora mais estudos com um acompanhamento ainda mais prolongado e amostra maior sejam necessários para definir de forma definitiva a real necessidade de monitoramento cardíaco de rotina em pacientes em uso de imatinibe.

Divulgação de conflitos de interesse

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

Financiamento

Este estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [478923/2007-4 to A.L.R.]; Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) [PPM 328-08 to A.L.R.] e Coordenadoria de Aperfeiçoamento do Ensino Superior (CAPES) [BEX 1199-09-9 to M.S.M.].

Contribuições dos autores

MSM: concepção do estudo, aquisição de dados, análise e interpretação dos dados, redação do artigo, revisão crítica do artigo; ALR e NCDC: concepção e desenho do estudo, análise e interpretação dos dados, revisão crítica do artigo; MCPN e MMB: aquisição de dados, revisão crítica do artigo; MHCRS: aquisição de dados; HNSB: concepção e desenho do estudo, MLG: revisão crítica do artigo; EB: análise e interpretação dos dados, redação do artigo, revisão crítica. Todos os autores aprovaram a versão final.

Referências

1. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009 Dez;27(35):6041-51.
2. Blackstein ME, Blay JY, Corless C, Driman DK, Riddell R, Soulieres D, et al. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol*. 2006 Mar;20(3):157-63.
3. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol*. 2003 Jun;21(11):2138-46.
4. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*. 2006 Ago;12(8):908-16.
5. Atallah E, Durand JB, Kantarjian H, Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood*. 2007 Ago;110(4):1233-37.
6. Verweij J, Casali PG, Kotasek D, Le Cesne A, Reichard P, Judson IR, et al. Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ISG-AGITG study 62005. *Eur J Cancer*. 2007 Abr;43(6):974-8.
7. Hatfield A, Owen S, Pilot PR. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nat Med*. 2007 Jan;13(1):13.
8. Park YH, Park HJ, Kim BS, Ha E, Jung KH, Yoon SH, et al. BNP as a marker of the heart failure in the treatment of imatinib mesylate. *Cancer Lett*. 2006 Nov;243(1):16-22.
9. Breccia M, Cannella L, Frustaci A, Stefanizzi C, Levi A, Alimena G. Cardiac events in imatinib mesylate-treated chronic myeloid leukemia patients: A single institution experience. *Leuk Res*. 2008 Set; 32(5):835-6.

10. Garcia-Alvarez A, Garcia-Albeniz X, Esteve J, Rovira M, Bosch X. Cardiotoxicity of tyrosine-kinase-targeting drugs. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2009 Jan; 8(1):11-21.
11. Turrisi G, Montagnani F, Grotti S, Marinozzi C, Bolognese L, Fiorentini G. Congestive heart failure during imatinib mesylate treatment. *Int J Cardiol*. 2010 Nov; 145(1):148-50.
12. Perik PJ, Rikhof B, de Jong FA, Verweij J, Gietema JA, van der Graaf WT. Results of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide and cardiac troponin monitoring in GIST patients do not support the existence of imatinib-induced cardiotoxicity. *Ann Oncol*. 2008 Oct; 19(10):2059-61.
13. Ribeiro AL, Marcolino MS, Bittencourt HN, Barbosa MM, Nunes MC, Xavier VF, et al. An evaluation of the cardiotoxicity of imatinib mesylate. *Leuk Res*. 2008 Dec;32(12):1809-14.
14. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007 Jul;370(9584):342-50.
15. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008 Jun;117(25):e510-26.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM IV*. 4th ed. 1994, Washington, DC.: American Psychiatric Association.
17. Bayes de Luna A. *Clinical Electrocardiography: A Textbook*. 2a ed. Armonk: Futura Publishing Company; 1998. 386 p.
18. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63.

19. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL, New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Oct;32(4):865-75.
20. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Nov;30(6):1527-33.
21. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan;39(2):202-9.
22. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography - from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007 Mar;20(3):234-43.
23. Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003 Dec;16(12):1334-42.
24. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Oct;17(10):1021-29.
25. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009 Jan;2(1):80-4.
26. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006 Dec; 355(23):2408-17.
27. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Oct;17(10):1086-1119.

28. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004 Jun;109(22):2749-54.

29. Tiribelli M, Colatutto A, Marin L, Barbina G, Qualizza U, Damiani D, et al. Brain natriuretic peptide level as marker of cardiac function in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients: no evidence of cardiotoxicity of imatinib therapy. *Am J Hematol*. 2008 Jun; 83(6):517-8.

30. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol*. 2009;48(7):964-70.

31. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, Dorlhiac-Llacer P, Pasquini R, DiPersio J, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood*. 2009 Jun;113(25):6322-9.

32. Chu TF, Rupnick MA, Kerkelä R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007 Dez;370(9604):2011-9.

33. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dez;355(26):2733-43.

34. Sonnenblick M, Rosin A. Cardiotoxicity of interferon. A review of 44 cases. *Chest*. 1991 Mar;99(3):557-61.

35. Teragawa H, Hondo T, Amano H, Hino F, Ohbayashi M. Adverse effects of interferon on the cardiovascular system in patients with chronic hepatitis C. *Jpn Heart J*. 1996 Nov;37(6):905-15.

36. Krauth MT, Binder T, Ohler L, Jager U, Valent P. Improvement of cardiac function, mitral regurgitation and pulmonary hypertension in a patient with chronic eosinophilic leukemia (CEL) after low dose imatinib therapy. *Leuk Res*. 2008 Nov;32(11):1779-17.

37. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Out;22(4 Suppl A):6A-13A.

38. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004 Sep;25(18):1614-9.

3.3.2 Artigo 2

A duração do uso de mesilato de imatinibe tem relação fraca com níveis elevados de BNP em pacientes com leucemia mielóide crônica

Milena Soriano Marcolino¹, Eric Boersma², Nelma Cristina Diogo Clementino^{1,3},
Maria do Carmo Pereira Nunes^{1,4,5}, Márcia Melo Barbosa⁶, Maria Helena Cruz
Rangel da Silva¹, Marcel L. Geleijnse², Antonio Luiz Ribeiro^{1,4}.

Instituições:

¹ Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

² Departamento de Cardiologia, Erasmus MC, Rotterdam, Holanda

³ Serviço de Hematologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

⁴ Serviço de Cardiologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

⁵ Ecocenter, Hospital Socor, Belo Horizonte, Brasil

Resumo

A cardiotoxicidade tem sido temida como um efeito adverso potencial do tratamento com imatinibe. Estudos com acompanhamento a curto prazo não identificaram um excesso de eventos cardíacos, porém observações a longo prazo são necessárias para excluir de forma definitiva este efeito adverso. Este estudo foi delineado para avaliar os efeitos adversos cardíacos do imatinibe em pacientes com tratamento prolongado.

Noventa pacientes com LMC em uso de imatinibe durante um tempo mediano de 3,3 anos (média de idade $48,9 \pm 15,1$ anos) foram incluídos. Os pacientes foram submetidos a avaliação clínica, eletrocardiograma, ecocardiograma (bidimensional, mapeamento de fluxo a cores, Doppler tecidual e *strain* miocárdico), medidas de BNP e troponina I. Vinte voluntários sadios foram incluídos como grupo controle para medidas de *strain* miocárdico.

A fração de ejeção média foi $68 \pm 7\%$ e a mediana dos níveis de BNP foi 9,6 pg/mL (IQR 5,7-17,0 pg/mL). Dois pacientes apresentaram BNP elevado ou fração de ejeção reduzida (2,2% 90% CI 0,9-6,8%) e dois pacientes apresentaram níveis séricos de troponina I acima do limite de detecção. Medidas do *strain* miocárdico longitudinal foram semelhantes a medidas no controle sadio. Foi observada uma relação fraca da dose e duração do tratamento com imatinibe com o log BNP. Não houve relação destas variáveis com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Concluindo, a cardiotoxicidade relacionada ao imatinibe é um evento incomum em pacientes com LMC, mesmo durante o tratamento a longo prazo. Portanto, seu uso não deve causar grande preocupação, e a utilidade do monitoramento cardíaco regular em todos os pacientes em uso de imatinibe é questionável.

Palavras-chave: imatinibe, cardiotoxicidade, BNP, ecocardiografia por *speckle-tracking*

Introdução

O mesilato de imatinibe alterou de forma expressiva o manejo da leucemia mielóide crônica (LMC) e tumores do estroma gastrointestinal avançado (GIST) e se tornou o tratamento padrão para as duas doenças. (1,2) A eficácia do imatinibe tem sido demonstrada em diversas outras doenças, (3,4) e seu uso crônico tem crescido, apesar do custo significativo.

Como terapia-alvo, o imatinibe inibe a atividade das proteínas tirosina quinases BCR-ABL, PDGFR e c-kit, que estão superexpressas em células cancerosas. As tirosina quinases também estão expressas em tecidos normais e desempenham papel na fisiologia normal de muitos sistemas orgânicos, incluindo o sistema cardiovascular. (5) A insuficiência cardíaca induzida pelo imatinibe foi observada em modelos animais e em pacientes (6), e biópsias endomiocárdicas de pacientes com insuficiência cardíaca mostraram evidências de miocardiopatia tóxica. (6) Dessa forma, a cardiotoxicidade tem sido temida como um efeito adverso potencial do tratamento com imatinibe, provavelmente relacionada à inibição da ABL (6), causando grande preocupação para médicos e pacientes.

Embora casos de insuficiência cardíaca relacionada ao imatinibe tenham sido relatados em vários outros estudos (7-11), a real incidência deste efeito adverso é incerta. Análises retrospectivas de estudos de fase III questionaram o significado clínico da insuficiência cardíaca induzida pelo imatinibe e sugeriram que este evento é incomum, com incidência semelhante à esperada em população de mesmo sexo e faixa etária. (12, 13) Entretanto, as alterações patológicas no miocárdio relacionadas ao imatinibe não necessariamente se traduzem em cardiotoxicidade clinicamente significativa. O risco de cardiotoxicidade induzida pelo imatinibe não foi definido com acurácia nestes estudos, pois a detecção de desfechos cardíacos foi baseada na avaliação clínica e raio-X de tórax, métodos considerados insensíveis para diagnosticar insuficiência cardíaca assintomática. Portanto, a real incidência de insuficiência cardíaca induzida pelo imatinibe pode ter sido subestimada. (14) A distinção entre os sintomas de insuficiência cardíaca e os efeitos adversos relacionados à quimioterapia pode ser difícil. Conseqüentemente, testes específicos e acurados, incluindo biomarcadores cardíacos e ecocardiografia, são essenciais para detectar insuficiência cardíaca induzida pelo imatinibe.

Estudos prospectivos por Tiribelli e colaboradores, em cinco pacientes com LMC, e Perik e colaboradores, em 55 pacientes com GIST, não observaram

diferenças nos níveis de peptídeo natriurético tipo B (BNP) e fragmento N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B (NT pro-BNP), respectivamente, em três meses de seguimento. (15, 16) Os níveis de troponina permaneceram abaixo do limite superior da normalidade. (16) Marcolino e colaboradores avaliaram de forma prospectiva 12 pacientes com LMC com um tempo mediano de tratamento de 12,4 meses. Os autores não observaram alterações nos níveis de BNP e medidas ecocardiográficas da função sistólica do ventrículo esquerdo. (17) Entretanto, observações por um período mais prolongado são necessárias para excluir de forma definitiva a cardiotoxicidade induzida pelo imatinibe. A duração ótima do tratamento com imatinibe ainda não foi determinada, mas sua suspensão não é recomendada devido ao potencial de recidiva em pacientes com LMC ou progressão rápida em pacientes com GIST. (18, 19) Além disso, a possibilidade de mudança no perfil de toxicidade durante o tratamento a longo prazo não pode ser excluída.

Atualmente, não existem evidências sobre os efeitos cardíacos do tratamento a longo prazo com imatinibe, e este estudo foi desenvolvido para superar essa limitação. O objetivo foi avaliar os efeitos cardíacos do imatinibe em pacientes com LMC tratados com a medicação durante pelo menos um ano, como parte do atendimento clínico de rotina, utilizando biomarcadores cardíacos e medidas sensíveis e objetivas da função ventricular esquerda, incluindo medidas do *strain* miocárdico.

Pacientes e métodos

Delineamento do estudo e seleção dos pacientes

Este estudo transversal incluiu 90 pacientes com LMC em uso de imatinibe, recrutados no ambulatório do Serviço de Hematologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Brasil, um hospital terciário acadêmico, de abril a dezembro de 2008. Foram considerados elegíveis pacientes com idade igual ou acima de 18 anos, diagnóstico confirmado de LMC (20) e uso de imatinibe durante pelo menos 12 meses. Os critérios de exclusão foram doença cardíaca estabelecida, hipertensão arterial resistente (21), anemia significativa (hemoglobina menor que 9 g/dL), doença pulmonar obstrutiva crônica (sugerida por sinais e sintomas clínicos, fatores de risco e alterações radiológicas ou confirmada por espirometria) e história de abuso de álcool ou drogas (segundo critérios DSM-IV). (22)

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da UFMG, e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Avaliação cardiológica

História clínica, exame físico com ênfase nos sinais e sintomas relacionados a insuficiência cardíaca, eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, dosagens de BNP e troponina I foram realizados em todos os pacientes. O prontuário médico foi revisado para checar informações quanto ao uso prévio de outras drogas e a dose acumulada de imatinibe. A adesão ao tratamento foi verificada por entrevista a cada consulta e mensalmente nos registros da farmácia, como parte do cuidado habitual.

Um eletrocardiograma de 12 derivações com medição computadorizada dos parâmetros eletrocardiográficos foi realizado. As alterações eletrocardiográficas foram analisadas pelo primeiro autor usando critérios padronizados. (23)

Um ecocardiograma abrangente com fluxo em cores, Doppler tecidual e imagem por *speckle tracking* foi realizado usando sistema Vivid 7 (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Noruega), com um transdutor de alta resolução, imagem harmônica e frequência variável (4 to 12 MHz). Os exames foram realizados por dois ecocardiografistas experientes, cegos aos dados.

Os registros ecocardiográficos do modo M seguiram as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (24, 25) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi estimada pelo método de Teichholz, pois não era esperado que os pacientes apresentassem alterações segmentares da contratilidade. A função diastólica foi avaliada pelo Doppler pulsado do fluxo mitral, segundo critérios validados. (26) Utilizando o método de Doppler tecidual, foram determinadas as velocidades sistólica (S), diastólica precoce (e') e tardia (A'). A relação E/e' foi calculada para estimar as pressões de enchimento no ventrículo esquerdo, como descrito previamente. (27)

O *strain* miocárdico longitudinal (*speckle-tracking*), uma técnica recente capaz de estimar a função e a contratilidade miocárdica com acurácia, foi mensurado para detectar disfunção miocárdica subclínica, como descrito previamente. (28, 31) Sabe-se que o *strain* miocárdico pode ser potencialmente influenciado por idade, sexo e etnia, sendo necessário estabelecer limites da

normalidade para diferentes populações. (31) Tendo em vista a ausência de dados prévios de medidas do *strain* miocárdico para a população sul-americana, vinte voluntários saudáveis foram recrutados na comunidade como um grupo-controle para estas medidas. Os indivíduos não apresentavam doença cardíaca estabelecida e nem fatores de risco para doença cardiovascular. Todos os voluntários forneceram consentimento informado.

Para a dosagem quantitativa de BNP, o sangue venoso foi coletado em tubos contendo ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA, 1 mg/ml de sangue) e processado dentro de 1 hora usando o “*Triage BNP Test*” (Biosite, San Diego, California), um imunoensaio de fluorescência que permite a dosagem rápida (*point-of-care*). A precisão, sensibilidade analítica, estabilidade do sistema e limite de detecção (5 a 1300 pg/mL) foram estabelecidas previamente. (32) O ponto de corte considerado neste estudo foi 100 pg/mL. (33)

Medidas de desfecho

As medidas de desfecho primário foram FEVE e níveis de BNP. Foram considerados desfechos secundários sinais e sintomas de doença cardíaca, incluindo dispnéia, síncope, palpitações, ingurgitamento jugular, terceira e quarta bulhas. Embora possa ser um sinal de doença cardíaca, o edema periférico não foi incluído como desfecho cardíaco porque é relatado como um efeito adverso freqüente do tratamento com imatinibe. Níveis de troponina I, dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo (VE), fração de encurtamento do VE, medidas do *strain* miocárdico e parâmetros eletrocardiográficos também foram considerados desfechos secundários.

Cálculo da amostra

Baseado em estudos prévios, assumiu-se que 4% dos pacientes apresentariam níveis de BNP acima do limite superior da normalidade de 100pg/mL ou uma FEVE reduzida (menor que 50%). (10) Dessa forma, a amostra escolhida de 90 pacientes é suficiente para excluir uma proporção de 10% de BNP elevado ou FEVE reduzida com um nível de significância (α) de 0,05 (teste unilateral) e um poder ($1-\beta$) de 90%.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o software estatístico SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois) versão 17.0. Com o objetivo de determinar se a distribuição dos dados era normal, foi aplicado o teste Kolmogorov-Smirnov. Como a distribuição dos valores de BNP não era normal, foi realizada a transformação logarítmica (log BNP). Variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil), conforme apropriado. Variáveis categóricas foram expressas como números e porcentagens. Intervalos de confiança (IC) 90% foram calculados para as estimativas pontuais de níveis de BNP elevados ou FEVE reduzida.

Para investigar a hipótese que o log BNP e/ou a FEVE podem estar relacionados com a dose e duração do tratamento com imatinibe, foi realizada análise de regressão linear. Análises preliminares foram conduzidas para assegurar que não havia violação dos pressupostos de normalidade, linearidade, multicolinearidade e homocedacidade. Subsequentemente, a análise univariada foi realizada para avaliar a associação entre cada desfecho primário e as variáveis independentes dose e duração do tratamento com imatinibe. As duas variáveis tiveram associação significativa com o log BNP, porém não foi observada associação com a FEVE com valor de p menor que 0,15. Dessa forma, um modelo de regressão multivariada foi construído para o log BNP, a fim de ajustar para potenciais fatores de confusão. Nove potenciais fatores de confusão foram escolhidos com base em estudos prévios de sua relação com cardiopatia e/ou níveis de BNP, incluindo idade, sexo, história de hipertensão arterial, história de diabetes, índice de massa corporal, obesidade, uso de beta-bloqueador, uso de diurético, uso prévio de interferon e clearance de creatinina estimado (equação de Cockcroft e Gault). Inicialmente foi construído um modelo estendido, incluindo todos os potenciais fatores de confusão. Para criar um modelo restrito, foi utilizado um processo de deleção *backward*, de forma que as variáveis foram gradualmente eliminadas até que todos os valores de p foram menor que 0,15. Os coeficientes de regressão, os erros-padrão e a porcentagem da variância explicada (valor de R^2) foram descritos para o modelo final.

Um valor de p de 0,05 foi considerado clinicamente significativo, e todos os valores de p foram bicaudais.

Resultados

Noventa pacientes foram incluídos, 87 em fase crônica e três em fase acelerada da LMC. Sete pacientes estavam em uso de imatinibe para recaída da LMC após transplante alogênico de medula óssea.

A duração mediana do tratamento com imatinibe foi 3,3 anos (intervalo interquartil [IQR] 2,2-4,8 anos, variando de 1,3 a 7,1 anos), e a dose mediana por dia foi 400 mg (IQR 400-432 mg), o que leva à dose acumulada mediana de 527 g (IQR 368-715 g, variando de 182 a 1,546 g) e a dose mediana por quilograma de peso de 6,4 mg/Kg (variando de 2,8 a 12,4 mg/Kg, IQR 5.2-7.3 mg/Kg).

A resposta hematológica completa (definida como contagem de leucócitos no sangue periférico menor que $10 \times 10^9/L$, plaquetas menor que $450 \times 10^9/L$, basófilos menor que 5%, ausência de mielócitos, promielócitos ou mieloblastos e baço não palpável) foi observada em 100% dos casos; 89% apresentaram resposta citogenética maior (zero a 35% de metáfases cromossomo Philadelphia positivo [Ph+]) e 79% resposta citogenética completa (ausência de metáfases Ph+). Vinte e quatro por cento dos pacientes apresentaram resposta molecular completa (transcritos RNAm BCR-ABL indetectáveis pela técnica de PCR quantitativo em duas amostras consecutivas com qualidade adequada) e 69% resposta molecular maior (relação BCR-ABL transcrito sobre ABL menor que 0,1% na escala internacional).

(1)

Uso prévio de hidroxiuréia foi relatado em 85 pacientes (94%) e interferon (IFN) em 68 pacientes (76%); o tempo mediano de tratamento com IFN foi 0,9 ano (variando de menos de um mês completo a 7,2 anos, IQR 0,2-1,6 anos).

A Tabela 1 resume as características clínicas dos pacientes. Em relação aos desfechos secundários, 33% dos pacientes relataram dispnéia (sem ortopnéia ou dispnéia paroxística noturna), 11% relataram um episódio de síncope (provavelmente vasovagal, a maioria durante aspiração de medula óssea para realização de mielograma) e 30% relataram palpitações em repouso. Nenhum paciente apresentou ingurgitamento jugular ou terceira bulha, porém foi observada quarta bulha em 19% dos pacientes (60% destes eram hipertensos).

Tabela 1. Características clínicas

Idade	48,9 ± 15,1
Sexo feminino	49 (54)
Índice de massa corporal	25,6 ± 4,8
Frequência cardíaca (bpm)	71 (65-80)
PAS (mmHg)	120 (118-130)
PAD (mmHg)	80 (70-80)
Edema de membros inferiores	30 (33)
Hipertensão arterial	24 (27)
Diabetes	6 (7)
Dislipidemia	14 (16)
Obesidade	13 (14)
Doença tireoidiana	11 (12)
História pregressa de tabagismo	28 (31)
Tabagismo	2 (2)
Uso de betabloqueador	3 (3)
Uso de diurético	21 (23)
Uso prévio de interferon	68 (76)
História familiar de DAC	10 (11)
História familiar de morte súbita	9 (10)
Clearance de creatinina estimado (mL/min)	80 ± 24

Valores expressos como média ± desvio-padrão, mediana (intervalo interquartil) ou número (%). PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, DAC: doença arterial coronariana.

As alterações eletrocardiográficas e os parâmetros ecocardiográficos estão sumarizados na Tabela 2. Apenas uma paciente (1.1%; 90% CI 0.4-5.1%) de 75 anos apresentou FEVE reduzida (43%), na ausência de alterações da contratilidade segmentar. Um ecocardiograma foi realizado onze meses antes da avaliação realizada neste estudo, e ela apresentava na ocasião uma FEVE de 70%. Não foi observada nenhuma outra alteração clínica relevante (Tabela 3).

Tabela 2. Alterações eletrocardiográficas e medidas ecocardiográficas

Intervalo PR curto	2 (2)
QTc longo	7 (8)
Presença de ES supraventriculares	0
Presença de ES ventriculares	3 (3)
Distúrbios de condução	7 (8)
Alterações ST-T	8 (9)
Fração de ejeção do VE (%)	68 ± 7
Dimensão diastólica final do VE (mm)	51 (47-53)
Dimensão sistólica do VE (mm)	31 (28-33)
Fração de encurtamento (%)	37 (34-41)
Dimensão do átrio esquerdo (mm)	36 ± 4
Relação E/A	1,4 (0,9-1,7)
Tempo de desaceleração (ms)	230 (208-251)
Relação E/e' septal	8,0 (6,4-10,1)
Diâmetro diastólico do VD (mm)	16 (13-20)

Valores expressos como média ± desvio-padrão, mediana (intervalo interquartil) ou número (%). ES: extra-sístoles, VE: ventrículo esquerdo, VD: ventrículo direito.

O valor mediano do BNP foi 9,6 pg/mL (IQR 5,7-17,0 pg/mL). Apenas um paciente (1,1%; 90% CI 0,4-5,1%) apresentou dosagem de BNP acima do valor de referência e dois pacientes apresentaram dosagem de troponina acima do limite de detecção. Não foram observadas outras alterações clínicas relevantes (Tabela 3). Portanto, dois pacientes apresentaram BNP elevado ou FEVE reduzida (2,2% 90% CI 0,9-6,8%), então a possibilidade de que a proporção de pacientes com sinais de cardiotoxicidade seja acima de 6,8% pode ser excluída com 95% de certeza.

Tabela 3. Dados dos três pacientes com alteração nos exames cardiológicos

Idade	Sexo	Tempo de tratamento (meses)	Dose acumulada (gramas)	HAS	DM	TX	IFN	CI Cr (mL/min)	Trop. (µg/L)	BNP (pg/mL)	FE (%)	VED (mm)	FS (%)
32	F	35,8	437	-	-	+	+	86,4	0,11	<5,0	61	46	33
71	M	64,3	784	+	-	-	+	41,2	<0,01	124	67	60	37
75	F	36,9	401	+	-	-	-	35,1	0,04	98,2	43	51	21

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; TX: transplante de medula óssea prévio; IFN: uso prévio de interferon; CI Cr: clearance de creatinina estimado (equação de Cockcroft e Gault); trop: troponina I; FE: fração de ejeção; VED: dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo; FS: fração de encurtamento.

Medidas do *strain* miocárdico sistólico estão resumidas na Tabela 4. Pacientes com LMC foram semelhantes ao controle sadio em relação a sexo (56% vs. 60% feminino, respectivamente, $p=0,81$), porém diferentes em relação à idade (média $48,8 \pm 15,1$ anos vs. $41,3 \pm 11,5$ anos em controles, $p=0,01$). Não foram observadas diferenças no *strain* miocárdico longitudinal global ou segmentar entre pacientes e controles.

Tabela 4. Comparação de medidas do *strain* miocárdico segmentar do ventrículo esquerdo entre pacientes em uso de imatinibe e grupo controle (%)

	Grupo IM	Controle	Valor p
Todos os segmentos*	$-19,3 \pm 2,6$	$-18,9 \pm 3,0$	0,63
Anterior	$-19,3 \pm 4,0$	$-19,3 \pm 5,2$	1,00
Anteroseptal	$-18,5 \pm 3,4$	$-18,8 \pm 3,8$	0,78
Inferoseptal	$-21,0 \pm 3,2$	$-21,3 \pm 2,7$	0,68
Lateral	$-18,2 \pm 4,0$	$-17,6 \pm 3,8$	0,53
Posterior	$-18,5 \pm 4,5$	$-16,5 \pm 4,5$	0,08
Septal	$-20,1 \pm 3,0$	$-20,0 \pm 3,6$	0,88

Valores expressos como média \pm desvio-padrão

* O *strain* miocárdico pode ser avaliado em 77 pacientes (85%).

Análise de regressão linear

Na análise univariada, não foi observada associação significativa entre dose ($p=0,56$) e duração ($p=0,22$) do tratamento com imatinibe e a FEVE (Figura 1A e 1B). Um relação estatisticamente significativa, porém fraca, foi observada entre a duração do tratamento com imatinibe (coeficiente de regressão 0,10 / ano, erro padrão 0,05, $p=0,048$, R^2 0,044) e log BNP (Figura 1C). A relação entre dose de imatinibe (coeficiente de regressão 0,05 / 100 gramas, erro padrão 0,03, $p=0,108$, R^2 0,033) e log BNP não foi estatisticamente significativa (Figura 1D).

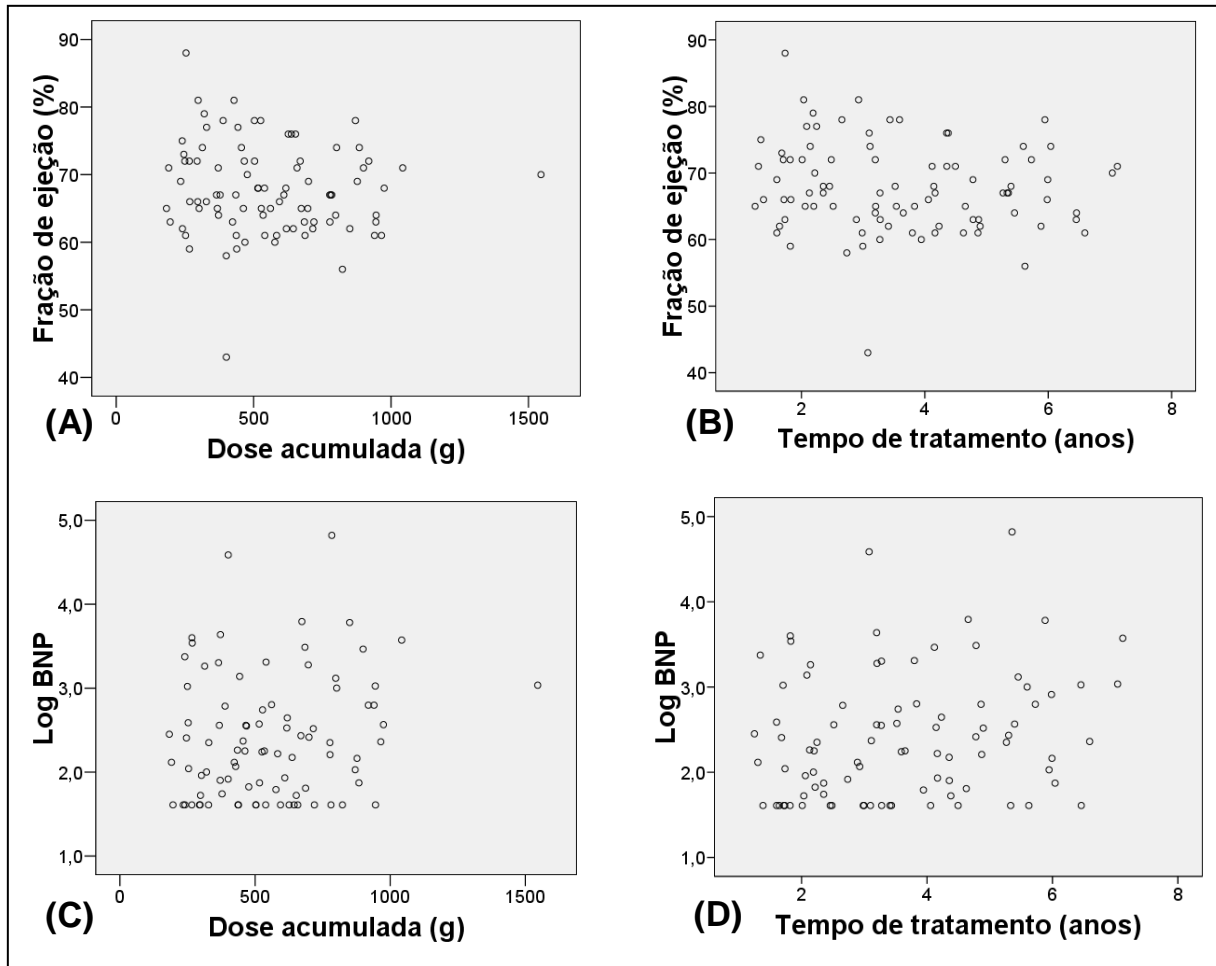


Figura 1 - Relação entre dose (A) e duração (B) do tratamento com imatinibe com a fração de ejeção. Relação entre dose (C) e duração (D) do tratamento com imatinibe com log BNP.

Na análise multivariada, história de hipertensão arterial, história de diabetes, índice de massa corporal, obesidade, uso prévio de interferon e clearance de creatinina estimado não apresentaram relação estatisticamente significativa com log BNP, com $p < 0.15$. Consequentemente, o modelo final incluiu dose e duração do tratamento com imatinibe, com ajuste para idade, sexo e uso de betabloqueador. A porcentagem da variância explicada pelo modelo foi 44% (R^2 0,44, $p < 0,001$) (Tabela 5). Foi observado que a real contribuição da dose e duração do tratamento com imatinibe foi fraca, pois as principais variáveis para determinar a variância explicada pelo modelo foram idade, sexo e uso de betabloqueador (R^2 0,37, erro padrão 0,59, $p < 0,001$).

Tabela 5. Correlação entre log BNP e idade, sexo, uso de betabloqueador, tempo de tratamento com imatinibe e dose diária

	B	Erro padrão	Valor p
Constante	0,09	0,52	0,865
Idade (10 anos)	0,26	0,04	<0,001
Sexo	-0,44	0,12	0,001
Uso de betabloqueador	1,03	0,34	0,003
Tempo de tratamento (anos)	0,10	0,04	0,016
Dose por dia (100 gramas)	20,57	8,99	0,025

Discussão

O estudo presente foi especificamente delineado para avaliar os efeitos cardíacos do tratamento a longo prazo com imatinibe em pacientes com LMC. Pacientes em uso de imatinibe durante um tempo mediano de 3,3 (2,2-4,8) anos foram sistematicamente submetidos a uma avaliação cardíaca completa, usando métodos sensíveis para detectar insuficiência cardíaca assintomática, que incluíam biomarcadores cardíacos e medidas sensíveis da função ventricular esquerda (ecocardiografia convencional e ecocardiografia por *speckle-tracking*). Os pacientes foram tratados fora do contexto de protocolo de pesquisa clínica e, dessa forma, são mais representativos da população geral de pacientes em uso de imatinibe.

Este estudo confirmou que a cardiotoxicidade ao imatinibe é um evento raro, mesmo durante o tratamento prolongado. Não foram observadas diferenças nas medidas do *strain* miocárdico longitudinal entre pacientes em uso de imatinibe e o grupo controle sadio, apenas um paciente apresentou dosagem de BNP acima de 100 pg/mL e apenas um paciente apresentou uma FEVE reduzida. Embora ambos tivessem história de hipertensão arterial, não foram observadas outras alterações clínicas relevantes. O delineamento transversal impede o estabelecimento de uma relação causal entre o uso de imatinibe e o nível elevado de BNP ou a FEVE reduzida. Entretanto, a paciente que apresentou uma piora dramática da função do VE (FEVE reduziu de 70 a 43% em um ano) provavelmente trata-se de um caso de cardiotoxicidade induzida pelo imatinibe, pois não havia história de infarto agudo do miocárdio ou evidência de alteração da contratilidade segmentar.

Este estudo também confirmou que a avaliação clínica isolada não é confiável para o diagnóstico de insuficiência cardíaca em pacientes com LMC. Embora 33% dos pacientes tenham relatado dispnéia, a avaliação cardíaca objetiva mostrou que eles não apresentavam insuficiência cardíaca sistólica ou elevação das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo, pois a relação E/e' estava normal. Por outro lado, o único paciente que apresentou disfunção sistólica (FEVE 43%) não relatou dispnéia. Embora a utilidade do monitoramento cardíaco regular em todos os pacientes em tratamento com imatinibe não esteja estabelecida, este estudo confirmou que exames específicos, incluindo biomarcadores cardíacos e ecocardiografia, são de fato necessários para detectar cardiotoxicidade induzida pelo imatinibe.

Uma relação significativa foi observada entre log BNP e dose e duração do tratamento com imatinibe. Embora esta associação tenha significância estatística mesmo após ajuste para potenciais fatores de confusão (idade, sexo, uso de betabloqueador), a associação é fraca, como pode ser observado pela baixa porcentagem da variância explicada pela dose e duração do tratamento com imatinibe, além da dispersão e inclinação no gráfico de dispersão. Esta observação, combinada com a ausência de relação da dose e tempo de tratamento com a FEVE, confirma que a cardiotoxicidade é incomum, mesmo após o tratamento prolongado. A relevância clínica e a real necessidade de monitorar todos os pacientes são questionáveis.

Em contraste com nossos achados com imatinibe, estudos com sunitinibe, um inibidor tirosina quinase que também inibe PDGFR e c-kit, observaram uma incidência de cardiotoxicidade induzida por droga relativamente alta durante o acompanhamento a longo prazo. A porcentagem de pacientes que apresentou redução da FEVE abaixo do limite inferior da normalidade aumentou de 10% no estudo inicial a 20% em pacientes em uso de sunitinibe durante um tempo mediano de tratamento de 7,7 meses. (34) A cardiotoxicidade induzida por droga não é um efeito de classe entre os inibidores tirosina quinase. O padrão, as manifestações clínicas, a incidência e a relação com o tempo de tratamento também são diferentes dependendo da droga. A função da tirosina quinase inibida parece ser o fator determinante. (35)

Não é possível excluir a possibilidade de que os efeitos cardiotóxicos do imatinibe sejam relacionados à doença de base. Um fato inexplicado do tratamento

com imatinibe é que a incidência e a gravidade dos efeitos adversos parecem ser diferentes em pacientes com LMC e GIST, embora dose e posologia sejam semelhantes. (13) Nenhum estudo prospectivo avaliou de forma sistemática a cardiotoxicidade subclínica em pacientes com GIST em tratamento a longo prazo.

O presente estudo tem algumas limitações. Devido ao delineamento transversal, não é possível determinar definitivamente uma relação causal entre a FEVE reduzida e o BNP elevado com o uso de imatinibe. Além disso, a amostra não foi apropriada para excluir incidências entre 1-5% com certeza suficiente. Como a LMC é uma doença rara, com incidência de 1-2 casos por 100.000 pessoas por ano, para estudar melhor este efeito raro, a solução seria realizar estudos multicêntricos e meta-análises.

Adicionalmente, a amostra estudada consiste em uma coorte selecionada de pacientes com LMC de um único centro, com alta proporção de pacientes que receberam tratamento prévio com interferon (76%) sem efeitos adversos cardíacos. Dessa forma, este estudo pode ter incluído um grupo selecionado de pacientes com uma propensão menor que a média de desenvolver cardiotoxicidade.

Conclusão

Concluindo, o estudo presente observou que a cardiotoxicidade relacionada ao imatinibe é um evento incomum em pacientes com LMC, mesmo durante o tratamento prolongado. Dessa forma, seu uso não deve trazer grande preocupação para médicos e pacientes. Não foi observada nenhuma relação da dose e tempo de tratamento com imatinibe com a FEVE e uma relação fraca foi observada dessas variáveis com o log BNP. Medidas do strain miocárdico em pacientes em uso de imatinibe foram semelhantes ao controle sadio. Portanto, a utilidade do monitoramento cardíaco regular em todos os pacientes em uso de imatinibe é questionável.

Financiamento

Este estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [478923/2007-4 to A.L.R.]; Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) [PPM 328-08 to A.L.R.] e Coordenadoria de Aperfeiçoamento do Ensino Superior (CAPES) [BEX 1199-09-9 to M.S.M.]. Os autores não têm outras afiliações relevantes ou envolvimento financeiro com qualquer organização ou entidade com interesse ou conflito financeiro com o assunto ou materiais discutidos no artigo, além dos divulgados.

Referências

1. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009 Dez;27(35):6041-51.
2. Blackstein ME, Blay JY, Corless C, Driman DK, Riddell R, Soulieres D, et al. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol*. 2006 Mar;20(3):157-63..
3. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, RestaDJ, Reese SF, Ford JM, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med*. 2001 Abr;344(14):1038-42.
4. Gotlib J, Cools J, Malone JM, Schrier SL, Gilliland DG, Coutre SE. The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood*. 2004 Abr;103(8):2879-91.
5. Chintalgattu V, Patel SS, Khakoo AY. Cardiovascular effects of tyrosine kinase inhibitors used for gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Fev;23(1):97-107.
6. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*. 2006 Ago;12(8):908-16.
7. Park YH, Park HJ, Kim BS, Ha E, Jung KH, Yoon SH, et al. BNP as a marker of the heart failure in the treatment of imatinib mesylate. *Cancer Lett*. 2006 Nov;243(1):16-22.
8. Breccia M, Cannella L, Frustaci A, Stefanizzi C, Levi A, Alimena G. Cardiac events in imatinib mesylate-treated chronic myeloid leukemia patients: A single institution experience. *Leuk Res*. 2008 Set; 32(5):835-6.
9. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Garcia-Albeniz X, Sionis A, Loma-Osorio P, Bosch X. Atypical cardiac manifestation of hypereosinophilic syndrome and reversible cardiotoxicity to imatinib. *Int J Cardiol*. 2010 Mar;139(2):e29-31.

10. Ribeiro AL, Marcolino MS, Bittencourt HN, Barbosa MM, Nunes MC, Xavier VF, et al. An evaluation of the cardiotoxicity of imatinib mesylate. *Leuk Res.* 2008 Dez;32(12):1809-14.
11. Turrisi G, Montagnani F, Grotti S, Marinozzi C, Bolognese L, Fiorentini G. Congestive heart failure during imatinib mesylate treatment. *Int J Cardiol.* 2010 Nov; 145(1):148-50.
12. Atallah E, Durand JB, Kantarjian H, Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood.* 2007 Ago; 110(4):1233-7.
13. Verweij J, Casali PG, Kotasek D, Le Cesne A, Reichard P, Judson IR, et al. Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ISC-AGITG study 62005. *Eur J Cancer.* 2007 Abr; 43(6):974-8.
14. Rosti G, Martinelli G, Baccharani M. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nat Med.* 2007 Jan; 13(1):15.
15. Tiribelli M, Colatutto A, Marin L, Barbina G, Qualizza U, Damiani D, et al. Brain natriuretic peptide level as marker of cardiac function in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients: no evidence of cardiotoxicity of imatinib therapy. *Am J Hematol.* 2008 Jun; 83(6):517-8.
16. Perik PJ, Rikhof B, de Jong FA, Verweij J, Gietema JA, van der Graaf WT. Results of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide and cardiac troponin monitoring in GIST patients do not support the existence of imatinib-induced cardiotoxicity. *Ann Oncol.* 2008 Out; 19(2):359-61.
17. Marcolino M, Ribeiro A, Nunes M, Barbosa MM, Clementino NCD, Silva MHCR, et al. The use of imatinib mesylate has no adverse effects on the heart function. Results of a pilot study in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia Research.* 2010 Ago, doi:10.1016/j.leukres.2010.07.011.
18. O'Brien S, Berman E, Borghaei H, de Angelo DJ, Devetten MP, Devine S, et al. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) "Practice Guidelines in Oncology™: Chronic Myelogenous Leukemia Version 2.2010; JNCCN. 2009 Out;7(9):984–1023.

19. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Delbaldo C, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 2007 Mar;25(9):1107-13.
20. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007 Jul;370(9584):342-50.
21. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008 Jun;117(25):e510-26.
22. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM IV (ed 4)*. Washington, DC.: American Psychiatric Association; 1994.
23. Bayes de Luna A. *Clinical Electrocardiography: A Textbook*. 2a ed. Armonk: Futura Publishing Company; 1998. 386 p.
24. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dez;18(12):1440-63.
25. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation*. 1980 Ago;62(2):212-7.
26. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Out;32(4):865-75.
27. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Nov;30(6):1527-33.
28. Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003 Dez;16(12):1334-42.

29. Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar;47(6):1175-81.
30. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Oct;17(10):1021-29.
31. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Jan;2(1):80-4.
32. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan;39(2):202-9.
33. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Dec;50(25):2357-68.
34. Chu TF, Rupnick MA, Kerkelä R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007 Dec;370(9604):2011-9.
35. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol*. 2009;48(7):964-70.

3.3.3 Artigo 3

A duração do tratamento com imatinibe está relacionada à redução do ritmo de filtração glomerular estimado em pacientes com leucemia mielóide crônica

Milena Soriano Marcolino¹, Eric Boersma², Nelma C. D. Clementino^{1,3},
Antonio Vaz de Macedo^{1,3}, Almyr Danilo Marx-Neto¹, Maria Helena C. R. Silva¹,
Teun van Gelder⁴, Martjin Akkerhuis², Antonio Luiz Ribeiro^{1,5}

Instituições:

¹ Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

² Departamento de Cardiologia, Erasmus MC, Rotterdam, Holanda

³ Serviço de Hematologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

⁴ Departamentos de Medicina Interna e Farmácia Hospitalar, Erasmus MC, Rotterdam, Holanda

⁵ Serviço de Cardiologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

Resumo

Introdução

A incidência de injúria renal aguda e insuficiência renal crônica em pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC) em uso de imatinibe foram analisadas e a relação entre a duração do tratamento com imatinibe e a redução do ritmo de filtração glomerular (RFG) estimado foi investigada.

Pacientes e métodos

Cento e cinco pacientes com LMC em uso de imatinibe foram incluídos. Medidas de creatinina, uréia, ácido úrico e potássio do início do tratamento com imatinibe até o final do acompanhamento (mediana 4,5 anos) foram incluídas na análise. O RFG foi estimado usando a equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).

Resultados

Durante o acompanhamento, 7% dos pacientes desenvolveram injúria renal aguda; os níveis de creatinina retornaram ao basal em apenas um paciente. De acordo com a equação de regressão, o valor médio do RFG estimado na linha de base foi 88,9 mL/min/1.73m². O RFG estimado apresentou redução significativa com a duração do tratamento com imatinibe; a redução média por ano foi 2,77 mL/min/1.73m² (p<0,001); 12% dos pacientes desenvolveram insuficiência renal crônica. Não foi observada relação significativa entre idade, hipertensão, história de insuficiência renal crônica na linha de base ou uso prévio de interferon com a redução média do RFG estimado.

Conclusão

A introdução da terapia com imatinibe em pacientes com LMC não incluídos em ensaios clínicos está associada a injúria renal aguda potencialmente irreversível, e o tratamento prolongado pode causar uma redução clinicamente relevante do RFG estimado.

Palavras-chave: injúria renal aguda, insuficiência renal crônica, nefrotoxicidade induzida por droga, imatinibe, inibidores tirosina quinase/efeitos adversos

Introdução

O mesilato de imatinibe foi o primeiro inibidor tirosina quinase a ser usado com sucesso na prática clínica. Ele representa o protótipo de agentes terapêuticos que são caracterizados pela especificidade do alvo e índice terapêutico ideal. (1) Sua introdução revolucionou o manejo da leucemia mielóide crônica (LMC) e do tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado. Além de ser mais eficaz em reduzir a progressão da doença e aumentar o tempo de sobrevivência, o imatinibe está associado a menor incidência de efeitos adversos quando comparado à quimioterapia tradicional, incluindo interferon e bussulfan. Conseqüentemente, ele se tornou a terapia de primeira linha para essas doenças. (2,3)

Embora a eficácia e a tolerabilidade do imatinibe representem uma grande melhoria em relação às quimioterapias convencionais, a droga apresenta efeitos não relacionados ao alvo. O imatinibe foi desenvolvido para atuar especificamente na proteína BCR-ABL. Entretanto, outras quinases também são inibidas. (4) Relatos de casos sugerem que o imatinibe pode estar relacionado ao desenvolvimento de injúria renal aguda. (5-10) Alguns autores sugerem que este efeito adverso pode ser causado por dois possíveis mecanismos: síndrome da lise tumoral, com precipitação e deposição de ácido úrico nos túbulos renais, ou lesão tubular tóxica.

As células tubulares renais são vulneráveis ao efeito tóxico de drogas. Desempenham um papel importante de reabsorção de água e solutos e concentração do filtrado glomerular. Conseqüentemente, são expostas a altas concentrações de toxinas circulantes. (11) No caso do imatinibe, o efeito tóxico pode estar relacionado à inibição do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR). (12) A expressão de receptor beta do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR- β) foi observada em células tubulares proximais, células mesangiais e intersticiais. (13) Além disso, foi observado em modelos animais que o eixo PDGF- β /PDGFR desempenha papel importante na regeneração tubular após necrose tubular aguda. (14) Dessa forma, ao inibir o PDGFR, o imatinibe pode interferir com os mecanismos de reparo tubular, permitindo a lesão das células.

Em ensaios clínicos em pacientes com LMC fase crônica, não foram observados casos de insuficiência renal aguda como efeito adverso do imatinibe. (15,16) Um estudo de fase I em pacientes com LMC fase blástica e leucemia linfoblástica aguda Ph positivo relatou apenas um caso (1,7%) de insuficiência renal

aguda provavelmente relacionada ao uso de imatinibe. (17) Entretanto, esses estudos excluíram pacientes com creatinina acima de 1,5 vezes o limite superior da normalidade. Considerando que a LMC é mais comum em idosos, com a mediana de idade ao diagnóstico de cerca de 65 anos, e que a prevalência de redução do ritmo de filtração glomerular (RFG) (menor que 90 mL/min/1.73m², como definida pela *National Kidney Foundation*) pode chegar a 60% em indivíduos de 60 a 69 anos e até 74% em indivíduos mais idosos, (18,19) a incidência exata do efeito adverso em pacientes não incluídos em ensaios clínicos é desconhecida. Além disso, nenhum estudo avaliou o efeito do tratamento a longo prazo com imatinibe na função renal e a ocorrência de insuficiência renal crônica (IRC) progressiva nestes pacientes.

O presente estudo foi desenvolvido para superar esta limitação. Nosso objetivo foi avaliar a incidência de injúria renal aguda e insuficiência renal crônica em pacientes com LMC em uso de imatinibe sem uma seleção prévia de idade ou função renal ao início do tratamento. Outro objetivo foi investigar se existe uma relação entre a duração do tratamento com imatinibe e a redução do RFG.

Materiais e métodos

Delineamento do estudo e seleção de pacientes

Este estudo observacional incluiu 105 pacientes com LMC em uso de imatinibe incluídos em um estudo realizado por Ribeiro e colaboradores para avaliar a cardiotoxicidade relacionada ao imatinibe. (20) No estudo havia 103 pacientes em uso de imatinibe, porém alguns pacientes do grupo controle também iniciaram imatinibe durante o acompanhamento e foram incluídos no estudo atual.

Os pacientes foram recrutados no ambulatório do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Brasil, um hospital terciário acadêmico. A confirmação do diagnóstico foi obtida com a identificação do cromossomo Philadelphia, ou dos transcritos BCR-ABL, ou ambos, em sangue periférico ou aspirado de medula óssea. (2) Foram recrutados pacientes com pelo menos 18 anos. Foram considerados critérios de exclusão qualquer tipo de doença cardíaca (doença cardíaca valvular ou congênita, insuficiência cardíaca, uso de marca-passo e história sugestiva de doença coronariana ou arritmias),

hipertensão arterial resistente (definida como pressão arterial que permanece acima do objetivo apesar do uso de três anti-hipertensivos de classes diferentes em doses otimizadas, (21) anemia significativa (hemoglobina menor que 9 g/dL), doença pulmonar obstrutiva crônica (sugerida por sinais e sintomas clínicos, fatores de risco e alterações radiológicas, ou confirmada por espirometria) e história de abuso de álcool ou drogas (segundo critérios DSM-IV), como relatado previamente. (20) Doenças renais não foram consideradas fatores de exclusão no presente estudo.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da UFMG, e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Tratamento com imatinibe e coleta de dados

Segundo a política de saúde do país e o protocolo da instituição vigentes no momento do diagnóstico dos pacientes incluídos, todos recebiam tratamento inicial com inibidor da xantina oxidase e hiperhidratação, independente da contagem de leucócitos em sangue periférico ou concentração de ácido úrico. Os pacientes com contagem de leucócitos acima de $20 \times 10^9/L$ também recebiam terapia citorrredutora (hidroxiuréia) antes do início do tratamento da LMC com interferon ou imatinibe. O interferon-alfa era iniciado em pacientes com LMC fase crônica. O imatinibe era iniciado em pacientes com fase acelerada, crise blástica e fase crônica, nesta última apenas em casos de recaída, LMC refratária ou intolerância ao interferon.

A indicação do tratamento e a dose de imatinibe estavam a critério do médico do paciente (hematologista), não foram especificadas no protocolo (estudo observacional). A adesão ao tratamento foi verificada por entrevista a cada consulta e mensalmente nos registros da farmácia, como parte do cuidado habitual. Um protocolo clínico foi desenvolvido para coletar dados relativos ao uso de imatinibe e uso concomitante de outras drogas.

O prontuário médico foi revisado para coletar dados sobre medidas de creatinina, uréia, ácido úrico e potássio. Todas as medidas laboratoriais destes parâmetros do início do tratamento com imatinibe ao final do acompanhamento foram registradas para todos os pacientes. Informações sobre co-medicações e eventos clínicos que poderiam ter sido responsáveis pelas alterações de creatinina também foram coletadas.

Definições dos desfechos

Os desfechos laboratoriais primários foram a creatinina sérica e o RFG estimado. Embora a creatinina não seja um método sensível para estimar a função renal (mais de 40% da função renal deve ser afetada antes de ser possível detectar reduções do RFG), (22) há evidência de que pequenas elevações do nível sérico de creatinina estão associadas a desfechos clínicos adversos a curto e longo prazo. (23) O RFG foi estimado usando a equação CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), que mostrou maior precisão e acurácia que a equação do estudo MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), principalmente para RFGs estimados acima de 60 mL/min/1,73m². (24)

Os desfechos clínicos primários foram injúria renal aguda e insuficiência renal crônica. Neste estudo, injúria renal aguda foi definida como um aumento da creatinina sérica maior ou igual a 0,3 mg/dL ou 50%, quando comparadas a creatinina antes e a primeira medida após o início do tratamento com imatinibe. Apesar de pequenos aumentos da creatinina sérica serem geralmente atribuídos a variações laboratoriais, um aumento de 0,3 mg/dL é improvável de estar relacionado a esta variação. (23) Insuficiência renal crônica foi definida como um RFG estimado menor ou igual a 60 mL/min/1,73m² persistindo por pelo menos três meses. Este desfecho foi avaliado apenas entre os pacientes com um RFG estimado basal de pelo menos 60 mL/min/1,73m². (22,25)

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o SAS versão 9.2 (SAS, Cary, Carolina do Norte) e o pacote estatístico SPSS versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Dados contínuos foram submetidos ao teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar distribuição normal e foram expressos como média ± desvio padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil), como apropriado. Variáveis categóricas foram expressas como números e porcentagens.

Para investigar a hipótese que a creatinina e o RFG estimado podem estar relacionados à duração do tratamento com imatinibe, foi utilizada a técnica de análise de regressão linear a nível individual. A equação de regressão linear do RFG estimado em relação à duração do tratamento foi obtida para cada paciente e resumida por interceptos e coeficientes de regressão individuais. Os valores da

média e do desvio-padrão foram obtidos para ambos. O teste t não pareado foi usado para comparar as diferenças do RFG estimado na linha de base e coeficiente de regressão de acordo com características clínicas e demográficas. As características clínicas foram selecionadas de acordo com evidências anteriores de relação com nefropatia e/ou níveis de creatinina (idade, hipertensão, diabetes, insuficiência renal crônica na linha de base, história de tratamento prévio com interferon).

Um valor de p de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo e todos os valores de p foram bicaudais.

Resultados

Pacientes

Este estudo incluiu 105 pacientes; 100 (95%) em fase crônica da LMC, quatro (4%) em fase acelerada e um em crise blástica. Sete pacientes estavam em uso de imatinibe devido à recaída após transplante de medula óssea. O escore prognóstico de Sokal (26) foi determinado em 85 (81%) pacientes no momento do diagnóstico; não estava disponível para alguns pacientes que foram encaminhados de outros centros. O valor mediano foi 0,9 (IQR 0,7-1,2, variando de 0,5 a 4,3).

A duração mediana do tratamento com imatinibe foi 4,5 (IQR 3,2-6,1) anos. A resposta hematológica completa (definida como contagem de leucócitos no sangue periférico menor que $10 \times 10^9/L$, plaquetas menor que $450 \times 10^9/L$, basófilos menor que 5%, ausência de mielócitos, promielócitos ou mieloblastos e baço não palpável) foi observada em 98% dos casos; 93% apresentaram resposta citogenética maior (zero a 35% de metáfases cromossomo Philadelphia positivo [Ph+]) e 84% resposta citogenética completa (ausência de metáfases Ph+). Dezoito por cento dos pacientes apresentaram resposta molecular completa (transcritos RNAm BCR-ABL indetectáveis pela técnica de PCR quantitativo em duas amostras consecutivas com qualidade adequada) e 50% resposta molecular maior (relação BCR-ABL transcrito sobre ABL menor que 0,1% na escala internacional).

O uso prévio de hidroxiuréia foi relatado em 102 pacientes (97%) e o uso prévio de interferon em 78 pacientes (74%); o tempo mediano de tratamento com interferon foi cinco meses (variando de menos de um mês a 5,2 anos, IQR 1-15 meses).

As características clínicas estão sumarizadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais na linha de base

Idade (anos)	45 ± 15
Masculino	51 (49)
Negros	0
Hipertensão	29 (28)
Diabetes	7 (7)
IRC	5 (5)
Creatinina (mg/dL)	0,82 (0,70-1,00)
RFG estimado (mL/min/1.73m ²)	94 ± 21

* Valores expressos como média ± desvio-padrão, mediana (intervalo interquartil) ou número (%). IRC: insuficiência renal crônica; RFG: ritmo de filtração glomerular.

Função renal

Durante o acompanhamento, sete pacientes (7%) desenvolveram injúria renal aguda, de acordo com a definição usada no estudo. As características clínicas destes pacientes estão sumarizadas na Tabela 2. Os níveis séricos de ácido úrico e potássio permaneceram abaixo dos níveis considerados diagnósticos para a síndrome da lise tumoral. (27) Nenhum destes pacientes apresentava insuficiência renal crônica na linha de base, embora um deles (masculino, 23 anos) apresentasse glomerulonefrite membranosa relacionada à LMC. Todos os pacientes foram previamente tratados com interferon-alfa. Os níveis de creatinina retornaram ao valor basal em apenas um paciente, e um paciente desenvolveu insuficiência renal crônica.

Tabela 2. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes que desenvolveram injúria renal aguda

Idade (anos)	Sexo	HAS	DM	Ácido úrico [†] (mg/dL)	RFGe na linha de base (mL/min/1.73m ²)	RFGe após IM (mL/min/1.73m ²)	Intervalo [‡] (dias)	Pior RFGe (mL/min/1.73m ²)
23	M	-	-	5,2	133	105	14	70
37	F	-	-	4,6	124	94	5	72
26	M	-	-	5,6	103	69	28	69
22	F	-	-	4,1	129	90	14	90
50	M	+	-	5,7	104	77	36	72
23	F	-	-	3,7	147	104	37	86
50	M	+	+	5,1	93	60	27	52

* HAS: hipertensão; DM: diabetes mellitus; RFGe: ritmo de filtração glomerular estimado; IM: início do tratamento com imatinib.

[†] Primeira medida após início do tratamento com imatinibe. Intervalo da normalidade: 2,5-6,2 mg/dL para mulheres e 3,5-8,5 mg/dL para homens.

[‡] Intervalo de tempo entre o início do tratamento com imatinibe e a primeira medida de creatinina.

Entre os pacientes que não apresentavam insuficiência renal crônica na linha de base (n=100), 16 (16%) desenvolveram insuficiência renal crônica, neste estudo definida como um RFG estimado menor ou igual a 60 mL/min/1,73m² persistindo por pelo menos três meses. Quando comparados a pacientes que não desenvolveram insuficiência renal, esses pacientes eram mais velhos e apresentavam maior frequência de hipertensão e diabetes (Tabela 3).

Tabela 3. Características clínicas dos pacientes que desenvolveram insuficiência renal crônica durante o acompanhamento vs. pacientes que não desenvolveram insuficiência renal crônica

	IRC (n=16)	Sem IRC (n=84)	Valor p
Idade (anos)	65 (52-72)	42 (31-50)	< 0,001
Masculino	8 (50)	40 (48)	1,00
Hipertensão	10 (63)	16 (19)	< 0,001
Diabetes	3 (19)	3 (4)	0,05
Diurético de alça	3 (19)	6 (8)	0,17
Tratamento prévio com IFN	14 (88)	64 (76)	0,51

Valores expressos como mediana (intervalo interquartil) ou número (%).

IRC: Insuficiência renal crônica; IFN: interferon.

Doze destes pacientes (75%) não recuperaram o RFG estimado para maior que 60 mL/min/1,73m² em nenhum momento durante o acompanhamento. A maioria dos pacientes que desenvolveu insuficiência renal crônica apresentava idade maior ou igual a 60 anos (83%) e hipertensão arterial sistêmica (67%) (Tabela 4). Seis pacientes estavam em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) para o tratamento da hipertensão, mas em apenas um deles o medicamento foi iniciado após o início do tratamento com imatinibe. Entretanto, neste paciente a insuficiência renal se desenvolveu anteriormente à introdução do IECA. Ele apresentava também uma história de uso ocasional de antiinflamatório não-esteroidal para aliviar artralgia no joelho. Nenhum outro paciente tinha história de uso de antiinflamatório.

Tabela 4. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes que desenvolveram insuficiência renal crônica durante o acompanhamento

Idade (anos)	Sexo	HAS	DM	Ácido úrico [†] (mg/dL)	RFGe linha de base (mL/min/1.73m ²)	Último RFGe (mL/min/1.73m ²)	Injúria renal aguda
46	F	-	-	5,2	88	47	-
50	M	+	+	5,1	93	60	+
72	F	-	-	ND	64	42	-
60	M	+	-	3,0	73	55	-
67	M	+	-	ND	69	37	-
72	M	-	-	3,7	67	50	-
64	F	+	-	ND	68	32	-
67	F	+	-	5,0	77	56	-
82	F	+	+	4,9	81	49	-
69	M	+	-	7,1	68	49	-
76	F	+	+	6,1	63	29	-
61	F	-	-	4,8	61	50	-

* HAS: hipertensão; DM: diabetes mellitus; RFGe: ritmo de filtração glomerular estimado; ND: não disponível.

[†] Intervalo da normalidade: 2,5-6,2 mg/dL para mulheres e 3,5-8,5 para homens.

Ao analisar em separado os quatro pacientes que desenvolveram insuficiência renal crônica sem uma história de hipertensão ou diabetes, foi observado que três dos quatro pacientes apresentavam idade acima de 60 anos no início do tratamento com imatinibe, RFG estimado na linha de base abaixo de 70 mL/min/1.73m² e receberam dose média de 400 mg de imatinibe. O outro paciente, que era jovem (46 anos), apresentava RFG estimado de 88 mL/min e foi tratada com 600mg de imatinibe por dia para LMC fase acelerada. Todos esses pacientes foram previamente tratados com hidroxiuréia e três também receberam IFN como terapia de primeira linha. Nenhum deles foi submetido a transplante de medula óssea hematopoiético.

Houve redução significativa do RFG estimado com a duração do tratamento com imatinibe. O RFG estimado médio foi 94±21 mL/min/1,73m² na linha de base e 81±22 mL/min/1,73m² na última medida do acompanhamento (p<0,001).

O RFG estimado médio na linha de base (o valor médio dos interceptos) baseado na média das equações de regressão individuais foi 88,9 mL/min/1,73m² e a redução média por ano (i.e. o valor médio das inclinações) foi 2,77 mL/min/1,73m² (p<0,001). Foi observada relação significativa entre idade, hipertensão e história de insuficiência renal crônica com o RFG estimado médio na linha de base (Tabela 5), mas nenhuma variável teve relação significativa com redução média do RFG estimado com o tempo (Tabela 6). A variação do RFG estimado com o tempo em pacientes com e sem alteração da função renal na linha de base está ilustrada nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

Subseqüentemente, a redução média do RFG estimado por ano observada neste estudo foi comparada à redução do clearance de creatinina observada em voluntários saudáveis do *Baltimore Longitudinal Study* (0,75 mL/min/1,73m²/ano), e houve diferença estatisticamente significativa (p<0,001). A redução média do RFG estimado observada no presente estudo também foi significativamente diferente de um grupo de indivíduos do *Baltimore Longitudinal Study* em uso de anti-hipertensivos ou diuréticos (0,92 mL/min/1,73m²/ano, p<0,001). (28)

Tabela 5. Ritmo de filtração glomerular estimado médio na linha de base de acordo com características clínicas

	RFGe médio (mL/min/1.73m ²)	Erro padrão (mL/min/1.73m ²)	Valor p
Idade ≤ 45 anos	101	13	<0,001
Idade > 45 anos	76	15	
Masculino	87	18	0,340
Feminino	91	20	
Hipertensos	73	17	<0,001
Normotensos	95	16	
Diabetes	77	17	0,100
Ausência de diabetes	90	19	
Tratamento prévio com IFN	89	18	0,986
Ausência de história de tratamento com IFN	89	22	
IRC na linha de base	50	7	<0,001
Função renal normal na linha de base	91	17	

* RFGe: ritmo de filtração glomerular estimado; IFN: interferon; IRC: insuficiência renal crônica.

Tabela 6. Redução média anual do ritmo de filtração glomerular estimado de acordo com características clínicas

	Redução RFGe (mL/min/1.73m²/ano)	Erro padrão (mL/min/1.73m²/ano)	Valor p
Idade ≤ 45 anos	2,9	4,2	0,543
Idade > 45 anos	2,5	2,2	
Masculino	2,6	3,4	0,671
Feminino	2,9	3,3	
Hipertensos	2,5	2,6	0,618
Normotensos	2,8	3,6	
Diabetes	2,8	2,8	0,924
Ausência de diabetes	2,7	3,4	
Tratamento prévio com IFN	2,6	3,2	0,338
Ausência de história de tratamento com IFN	3,3	2,8	
IRC na linha de base	2,1	2,1	0,543
Função renal normal na linha de base	2,8	3,4	

* RFGe: ritmo de filtração glomerular estimado; IFN: interferon; IRC: insuficiência renal crônica.

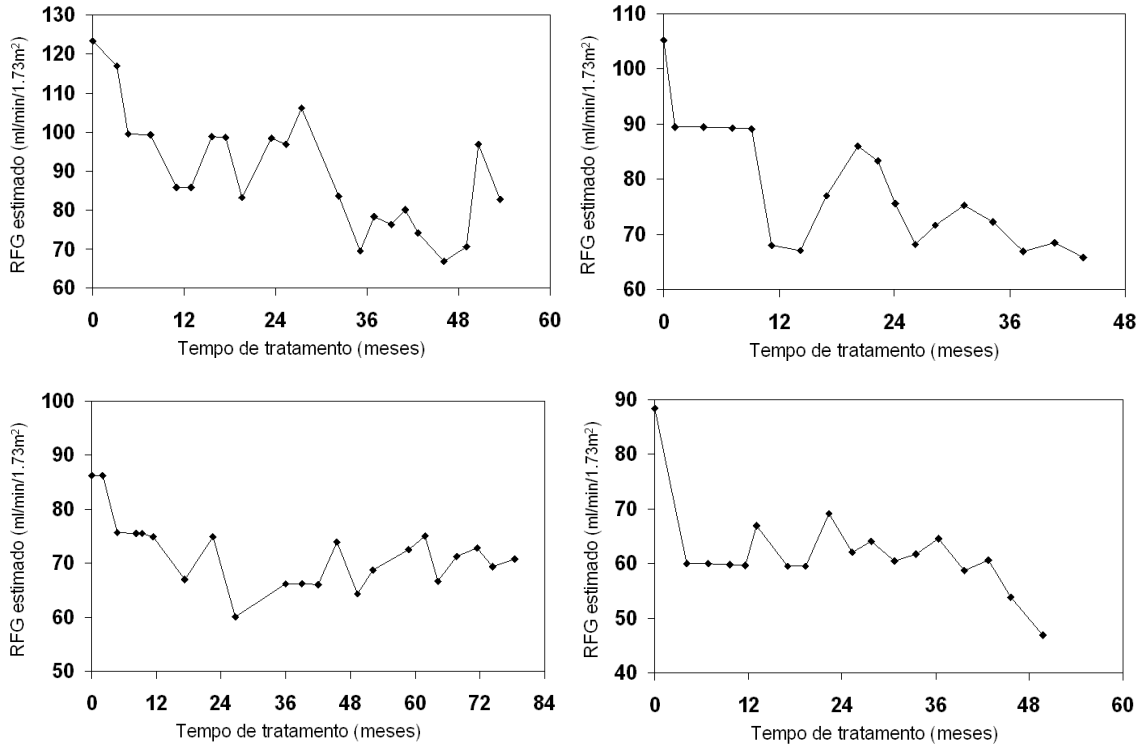


Figura 1 - Gráficos individuais de medidas seriadas do RFG estimado para pacientes representativos sem insuficiência renal crônica na linha de base.

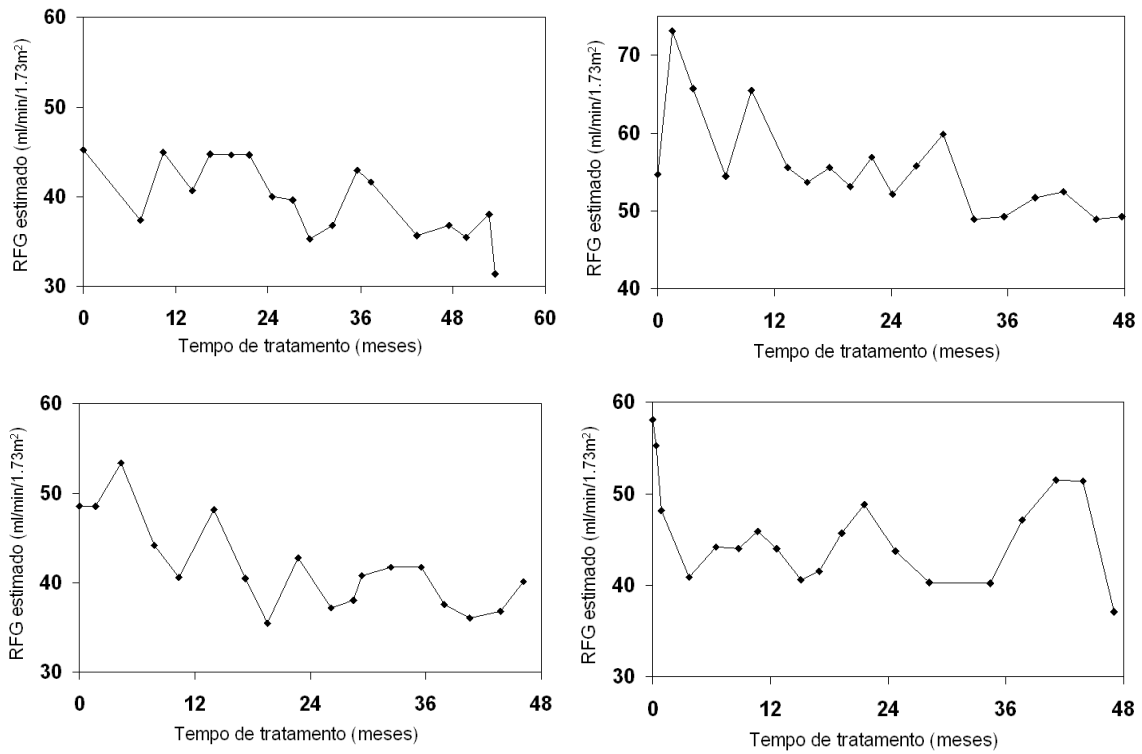


Figura 2 - Gráficos individuais de medidas seriadas do RFG estimado para pacientes representativos com insuficiência renal crônica na linha de base.

Discussão

Este estudo sugere que a introdução da terapia com imatinibe em pacientes com LMC não incluídos em ensaios clínicos está associada ao desenvolvimento de injúria renal aguda, que freqüentemente é irreversível, e o tratamento prolongado está relacionado à redução clinicamente relevante no RFG estimado, que pode levar à insuficiência renal crônica.

Este é o primeiro estudo que avaliou a função renal em pacientes em uso prolongado de imatinibe. A avaliação da exposição prolongada ao imatinibe é essencial, pois a duração ótima da terapia em pacientes com LMC ainda não foi determinada, e a suspensão do tratamento não é recomendada devido ao risco de recaída da doença. (29)

Alterações na estrutura e função renal relacionadas à idade têm sido descritas, e a associação entre idade e redução do RFG tem sido sugerida em diversos estudos. (30,31) Embora o presente estudo não tenha incluído um grupo controle, a redução média do RFG foi significativamente diferente de uma amostra de voluntários saudáveis e também voluntários em uso de anti-hipertensivos e/ou diuréticos de um estudo longitudinal realizado por Lindeman e colaboradores, (28) o que torna improvável que a redução do RFG estimado observada neste estudo se deva exclusivamente ao efeito do envelhecimento. A redução média de aproximadamente 3 mL/min/1,73m²/ano observada neste estudo é clinicamente relevante, pois os pacientes serão expostos à terapia com imatinibe durante um período de tempo prolongado, provavelmente vitalício. Conseqüentemente, o RFG estimado pode ser tornar inferior ao limite inferior da normalidade em uma proporção significativa dos pacientes. Neste estudo, 12% dos pacientes que apresentavam um RFG estimado acima de 60 mL/min/1,73m² na linha de base desenvolveram insuficiência renal crônica durante um tempo mediano de acompanhamento de 4,5 anos.

A incidência de injúria renal aguda observada neste estudo é maior que a observada em ensaios clínicos. Ao contrário do que seria esperado, os pacientes que desenvolveram injúria renal aguda eram jovens (a idade variou entre 22 e 50 anos) e apresentavam função renal preservada na linha de base (variação do RFG estimado 88-147 mL/min/1,73m²). Os valores de ácido úrico e potássio permaneceram abaixo dos níveis considerados diagnósticos para a síndrome da lise tumoral, o que sugere que outros mecanismos estão implicados. Como todos estes pacientes foram previamente tratados com interferon alfa, uma explicação possível

para o declínio da função renal é um efeito nefrotóxico cumulativo. Foi observado que o interferon alfa pode afetar a integridade tubular proximal por induzir apoptose nas células epiteliais tubulares e prejudicar a função epitelial de barreira. (32) Dessa forma, pacientes previamente expostos ao interferon podem ter uma maior propensão a desenvolver injúria renal aguda quando subseqüentemente expostos ao imatinibe, que pode afetar as mesmas células tubulares. (13) Outros autores também sugeriram que um insulto renal prévio pode predispor à insuficiência renal induzida pelo imatinibe. Em um estudo de fase II em pacientes com câncer renal, a nefrotoxicidade foi mais comum em paciente submetidos à nefrectomia. (33)

Uma vantagem importante do presente estudo é que não houve exclusão relacionada à idade, creatinina sérica na linha de base ou fatores de risco para nefrotoxicidade. A redução significativa do RFG associada à duração da terapia com imatinibe foi independente de outros fatores, como idade, hipertensão, diabetes, insuficiência renal crônica na linha de base ou tratamento prévio com interferon.

Estes achados sugerem que a função renal de pacientes em uso de imatinibe deve ser periodicamente monitorada. A disfunção renal é um efeito adverso comum de agentes quimioterápicos, e foi também observada com o uso de outros inibidores tirosina quinase. (12,13,34) É freqüentemente subdiagnosticada pelos médicos, que geralmente baseiam o diagnóstico nos níveis de creatinina sérica. Entretanto, vários estudos mostraram que a creatinina sérica não é uma estimativa sensível da função renal. Pacientes com um RFG tão baixo quanto 60 a 80 mL/min/1,73m² ainda podem ter uma creatinina sérica abaixo de 1,0 mg/dL devido ao aumento na secreção tubular proximal da creatinina. Isto pode dar ao médico assistente a falsa impressão que a função renal ainda é normal. (22,35) Portanto, o uso de fórmulas para estimar o RFG ou outros métodos que medem diretamente o RFG é crucial e deve ser realizado de rotina.

As evidências de estratégias preventivas para evitar nefrotoxicidade induzida por drogas são escassas. É aconselhável evitar a administração concomitante de agentes nefrotóxicos (por exemplo, agentes contrastados, aminoglicosídeos, antiinflamatórios não esteroidais) sempre que possível, porque eles podem potencializar a toxicidade renal e levar a dano cumulativo na função renal. (36) Vômitos e diarreia, que têm sido relatados como efeitos adversos da terapia com imatinibe em 16,9% e 32,8% dos pacientes, (15) respectivamente, devem ser monitorados de perto e de preferência prevenidos para evitar desidratação. Diuréticos de alça, que são

freqüentemente usados para aliviar edema periférico, devem ser prescritos com cautela.

Outros estudos são necessários para elucidar os mecanismos exatos da nefrotoxicidade induzida por imatinibe. Dessa forma, será possível o desenvolvimento de estratégias de reengenharia para produzir compostos com toxicidade reduzida e manutenção da atividade anticancerígena. (37)

O presente estudo tem algumas limitações. A amostra consiste em uma coorte selecionada de pacientes com LMC, pois o recrutamento foi realizado em um único centro. É parte de um estudo observacional que foi inicialmente delineado para avaliar cardiotoxicidade induzida pelo imatinibe. Dessa forma, pacientes com doença cardíaca, que apresentam risco aumentado de desenvolvimento de cardiotoxicidade induzida por droga, (36) foram excluídos. Os dados foram extraídos de prontuário, e o número de medidas foi diferente entre os pacientes. Além disso, apenas pacientes com LMC foram recrutados. A eficácia do imatinibe foi demonstrada em várias outras doenças (3,38,39,40) e é importante avaliar a nefrotoxicidade nestes pacientes, pois não se sabe se a propensão a desenvolver nefrotoxicidade induzida por imatinibe está relacionada à doença de base.

Conclusão

Concluindo, os médicos devem estar cientes de que o tratamento com imatinibe pode resultar em injúria renal aguda, e que o uso prolongado da medicação pode causar uma redução significativa no RFG estimado e insuficiência renal crônica. Dessa forma, é importante monitorar a função renal de pacientes com LMC em uso de imatinibe através da medida da creatinina sérica e cálculo do RFG estimado. Deve-se evitar a administração concomitante de agentes potencialmente nefrotóxicos, a fim de evitar nefrotoxicidade aditiva nestes pacientes.

Financiamento

Este estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [478923/2007-4 to A.L.R.]; Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) [PPM 328-08 to A.L.R.] e Coordenadoria de Aperfeiçoamento do Ensino Superior (CAPES) [BEX 1199-09-9 to M.S.M.].

Agradecimento

Agradecemos as contribuições de nossos pacientes, suas famílias e dos hematologistas (Cláudia de Souza, Simone Magalhães, Gustavo Magalhães). Agradecemos também a Heloisa Vianna para os comentários e sugestões construtivas, além de Kátia Lage e Vera Chaves pela assistência durante a realização da pesquisa.

Divulgação de conflitos de interesse

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

Referências

1. Pappas P, Karavasilis V, Briasoulis E, Pavlidis N, Marselos M. Pharmacokinetics of imatinib mesylate in end stage renal disease. A case study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005 Out; 56(4): 358-60.
2. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009 Dez; 27(35): 6041-51.
3. Blackstein ME, Blay JY, Corless C, Driman DK, Riddell R, Soulieres D, et al. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol*. 2006 Mar;20(3):157-63.
4. Vandyke K, Fitter S, Dewar AL, Hughes TP, Zannettino AC. Dysregulation of bone remodelling by imatinib mesylate. *Blood*. 2010 Jan; 115(4):766-74.
5. Kitiyakara C, Atichartakarn V. Renal failure associated with a specific inhibitor of BCR-ABL tyrosine kinase, STI 571. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Abr; 17(4):685-7.
6. Foringer JR, Verani RR, Tjia VM, Finkel KW, Samuels JA, Guntupalli JS. Acute renal failure secondary to imatinib mesylate treatment in prostate cancer. *Ann Pharmacother*. 2005 Dez; 39(12):2136-8.
7. Pinder EM, Atwal GS, Ayantunde AA, Khan S, Sokal M, McCulloch T, et al. Tumour Lysis Syndrome Occurring in a Patient with Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumour Treated with Gleevec (Imatinib Mesylate, Gleevec, STI571). *Sarcoma* 2007; doi:10.1155/2007/82012.
8. Al-Kali A, Farooq S, Tfayli A. Tumor lysis syndrome after starting treatment with Gleevec in a patient with chronic myelogenous leukemia. *J Clin Pharm Ther*. 2009 Out; 34(5):607-10.
9. Pou M, Saval N, Vera M, Saurina A, Sole M, Cervantes F, et al. Acute renal failure secondary to imatinib mesylate treatment in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2003 Jul; 44(7):1239-41.

10. Vora A, Bhutani M, Sharma A, Raina V. Severe tumor lysis syndrome during treatment with STI 571 in a patient with chronic myelogenous leukemia accelerated phase. *Ann Oncol*. 2002 Nov; 13(11):1833-4.
11. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician*. 2008 Set; 78(6):743-50.
12. Gafter-Gvili A, Ram R, Gafter U, Shpilberg O, Raanani P. Renal failure associated with tyrosine kinase inhibitors-Case report and review of the literature. *Leuk Res*. 2010 Jan; 34(1):123-7.
13. Kelly RJ, Billemont B, Rixe O. Renal toxicity of targeted therapies. *Target Oncol*. 2009 Abr; 4(2):121-33.
14. Takikita-Suzuki M, Haneda M, Sasahara M, Owada MK, Nakagawa T, Isono M, et al. Activation of Src kinase in platelet-derived growth factor-B-dependent tubular regeneration after acute ischemic renal injury. *Am J Pathol*. 2003 Jul; 163(1):277-86.
15. 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. *N Engl J Med*. 2003 Mar; 348(11):994-1004.
16. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009 Jun; 23(6):1054-61.
17. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, RestaDJ, Reese SF, Ford JM, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med*. 2001 Abr;344(14):1038-42.
18. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Fev; 39(2 Supl 1):S1-266.
19. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jan; 16(1):180-8.

20. Ribeiro AL, Marcolino MS, Bittencourt HN, Barbosa MM, Nunes MC, Xavier VF, et al. An evaluation of the cardiotoxicity of imatinib mesylate. *Leuk Res.* 2008 Dez;32(12):1809-14.
21. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2008 Jun;117(25):e510-26.
22. Soares AA, Eyff TF, Campani RB, Ritter L, Camargo, JL, Silveiro SP. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clin Chem Lab Med.* 2009; 47(9): 1023-32.
23. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007 Mar; 11(2): R31.
24. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro, AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 Mai; 150(9): 604-12.
25. Bash LD, Coresh J, Kottgen A, Parekh RS, Fulop T, Wang Y, et al. Defining incident chronic kidney disease in the research setting: The ARIC Study. *Am J Epidemiol.* 2009 Ago; 170(4): 414-24.
26. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984 Abr; 63(4):789-99.
27. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004 Out; 127(1): 3-11.
28. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc.* 1985 Abr; 33(4): 278-85.
29. O'Brien S, Berman E, Borghaei H, de Angelo DJ, Devetten MP, Devine S, et al. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) "Practice Guidelines in Oncology™": Chronic Myelogenous Leukemia Version 2.2010; JNCCN. 2009 Out;7(9):984–1023.

30. Martin JE, Sheaff MT. Renal ageing. *J Pathol.* 2007 Jan; 211(2): 198-205.
31. Wetzels JF, Kiemeney LA, Swinkels DW, Willems HL, den Heijer M. Age and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. *Kidney Int.* 2007 Set; 72(5): 632-7.
32. Lechner J, Malloth N, Seppi T, Beer B, Jennings P, Pfaller W. IFN-alpha induces barrier destabilization and apoptosis in renal proximal tubular epithelium. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008 Jan; 294(1): C153-60.
33. Vuky J, Isacson C, Fotoohi M, dela Cruz J, Otero H, Picozzi V, et al. Phase II trial of imatinib (Gleevec) in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Invest New Drugs.* 2006 Jan; 24(1): 85-88.
34. Ozkurt S, Temiz G, Acikalin MF, Soydan M. Acute renal failure under dasatinib therapy. *Ren Fail.* 2010 Jan; 32(1): 147-9.
35. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985 Nov; 28(5): 830-8.
36. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, et al. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer.* 2007 Set; 110(6): 1376-84.
37. Demetri GD. Structural reengineering of imatinib to decrease cardiac risk in cancer therapy. *J Clin Invest.* 2007 Dez; 117(12): 3650-3.
38. Vega-Ruiz A, Cortes JE, Sever M, Manshoury T, Quintas-Cardama A, Luthra R, et al. Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis. *Leuk Res.* 2009 Nov; 33(11): 1481-4.
39. David M, Cross NC, Burgstaller S, Chase A, Curtis C, Dang R, et al. Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood.* 2007 Jan; 109(1): 61-4.
40. Gotlib J, Cools J, Malone JM, 3rd, Schrier SL, Gilliland DG, Coutre SE. The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood.* 2004 Abr; 103(8):2879-91.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de drogas aprovadas em estudos clínicos em situação menos controlada pode demonstrar efeitos adversos não reconhecidos. Ensaio clínico randomizados apresentam, quanto à segurança, determinadas limitações inerentes ao seu desenho experimental. Devido ao número de indivíduos estudados, efeitos raros podem não ser detectados e, em função do tempo de duração do ensaio, efeitos decorrentes do uso prolongado do medicamento podem não ser observados. Além disso, podem apresentar limitações quanto à validade externa, à medida que não incluem entre os participantes aqueles que possam representar riscos para o estudo por apresentarem problemas clínicos ou outras situações que venham a comprometer o efeito do tratamento do medicamento testado.

No caso do imatinibe, o estudo IRIS, o único estudo de fase III em pacientes com LMC, excluiu pacientes com idade acima de 70 anos; doença extramedular; número de plaquetas no sangue periférico menor que $100 \times 10^9/L$; história pregressa de quimioterapia, transplante de medula óssea ou tratamento prévio para LMC; níveis de aminotransferases hepáticas, bilirrubinas ou creatinina acima de 1,5 vezes o valor de referência; *Eastern Cooperative Oncology Group performance status* maior ou igual a 3; outras comorbidades descontroladas; cirurgia de grande porte nas quatro semanas anteriores; soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana; e história de outro câncer nos últimos cinco anos.

Dessa forma, a incidência de efeitos adversos observada no ensaio clínico pode não representar a real incidência em pacientes na prática clínica geral, considerando que a LMC é mais comum em idosos, com a mediana de idade ao diagnóstico de cerca de 65 anos; que a liberação do imatinibe pelo FDA é relativamente recente e, portanto, uma proporção expressiva de pacientes fez uso prévio de interferon com a possibilidade de toxicidade cumulativa; e que outras comorbidades são mais comuns em pacientes idosos. Além disso, as evidências disponíveis até o momento são de que a droga deve ser usada indefinidamente. Os resultados de ensaios clínicos mais duradouros são de um acompanhamento de sete anos, e o perfil de toxicidade relacionado ao uso ainda mais prolongado da medicação pode ser diferente.

Relatos de casos de toxicidade são muito importantes e servem como um alerta para novos estudos. Tanto a possibilidade de cardiotoxicidade quanto de nefrotoxicidade foram levantadas por publicações de relatos de casos.

A publicação de Kerkelä e colaboradores da série de casos de insuficiência cardíaca possivelmente relacionada ao imatinibe alarmou médicos e pacientes. Tal publicação gerou estudos retrospectivos que não observaram um aumento da frequência de insuficiência cardíaca em relação à frequência observada na população geral de mesmo sexo e faixa etária, além de estudos prospectivos que não observaram aumento de biomarcadores com tempo de seguimento curto. Esta tese incluiu dois estudos especificamente delineados para avaliar a função ventricular esquerda em pacientes com LMC em uso prolongado de imatinibe. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação cardiológica, com exames sensíveis e medidas objetivas da função ventricular esquerda, incluindo a medida do *strain* miocárdico, que surgiu como uma técnica capaz de estimar com acurácia a função e a contratilidade ventricular. Os estudos não observaram uma deterioração sistemática da função ventricular esquerda, além de ausência de associação entre dose e tempo de tratamento com imatinibe e FEVE. Foi observada uma associação fraca dessas variáveis com log BNP. Estas observações confirmam os achados de outros autores de que a cardiotoxicidade é um evento incomum, mesmo após o tratamento prolongado.

Dessa forma, a necessidade de monitoramento cardíaco periódico em todos os pacientes em uso de imatinibe é questionável. A confirmação de que o monitoramento cardíaco é desnecessário poderia ser feita por meio de um estudo prospectivo multicêntrico com tempo de acompanhamento prolongado, com uso de BNP e medidas objetivas de função ventricular (ecodopplercardiograma convencional e por *speckel-tracking*). Apesar da gravidade do efeito adverso, considerando o custo deste estudo e o fato de que todos os outros estudos apontam para um efeito raro, com significado clínico questionável, a possibilidade de que tal estudo seja realizado é muito pequena.

Até este momento, nenhum estudo havia avaliado a nefrotoxicidade do imatinibe em pacientes não incluídos em ensaios clínicos, apesar de terem sido publicados relatos de casos de injúria renal aguda possivelmente relacionada à droga. O estudo presente nesta tese incluiu uma amostra de pacientes com LMC em uso prolongado de imatinibe, sem restrição quanto à idade ou função renal prévia, e

foram observadas uma incidência 7% de injúria renal aguda e 12% de insuficiência renal crônica. Além disso, foi observada uma associação entre tempo de tratamento com imatinibe e redução clinicamente significativa do RFG estimado. Tendo em vista que os pacientes são expostos à terapia com imatinibe durante um período de tempo prolongado, provavelmente vitalício, o RFG estimado pode se tornar menor que o limite inferior da normalidade em uma proporção significativa dos pacientes.

Estes achados evidenciaram a importância de monitorar a função renal de pacientes com LMC em uso de imatinibe através da medida da creatinina sérica e cálculo do RFG estimado, e de se evitar a administração concomitante de agentes potencialmente nefrotóxicos. Além disso, os achados evidenciaram a necessidade imperativa de mais pesquisas sobre o tema, com delineamento específico para este fim.

5. CONCLUSÕES

5.1 CARDIOTOXICIDADE

- Métodos sensíveis para avaliação da função ventricular foram utilizados e não demonstraram deterioração sistemática da função ventricular esquerda, mesmo em pacientes em uso prolongado de imatinibe.
- Um paciente apresentou aumento do BNP e outro apresentou redução da FEVE comparado a exame prévio, na ausência de déficits segmentares ou outros fatores identificáveis, o que sugere a possibilidade de casos isolados de cardiotoxicidade.
- Não foi observada uma associação entre dose e tempo de tratamento com imatinibe e FEVE. Foi observada uma associação fraca dessas variáveis com log BNP. Estas observações confirmam que a cardiotoxicidade é um evento incomum, mesmo após o tratamento prolongado. A relevância clínica e a real necessidade de monitoramento em todos os pacientes são questionáveis.

5.2 NEFROTOXICIDADE

- Este estudo incluiu uma amostra de pacientes com LMC em uso prolongado de imatinibe, sem restrição quanto à idade ou função renal prévia, e foram observadas uma incidência de 7% de injúria renal aguda e 12% de insuficiência renal crônica.
- Foi observada uma associação entre tempo de tratamento com imatinibe e redução clinicamente significativa do RFG estimado. Dessa forma, é importante monitorar a função renal de pacientes com LMC em uso de imatinibe através da medida da creatinina sérica e cálculo do RFG estimado. Deve-se evitar a administração concomitante de agentes potencialmente nefrotóxicos, a fim de evitar nefrotoxicidade aditiva nestes pacientes.

REFERÊNCIAS¹

1. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007 Jul; 370(9584):342-50.
2. Barboza LP, Souza JM, Simões FV, Bragança IC, Abdelhay E. Análise dos transcritos da translocação t(9;22) em Leucemia Mielóide Crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2000 Mai; 22(2):89-98.
3. O'Brien S, Berman E, Borghaei H, de Angelo DJ, Devetten MP, Devine S, et al. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) "Practice Guidelines in Oncology™: Chronic Myelogenous Leukemia Version 2.2010; JNCCN. 2009 Out;7(9):984–1023.
4. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2005 Abr; 105(7):2640-53.
5. Schiffer C. BCR-ABL Tyrosine Kinase inhibitors for Chronic Myelogenous Leukemia. *N Engl J Med*. 2007 Jul; 357(3):258-65.
6. Puil L, Liu J, Gish G, Mbamalu G, Bowtell D, Pelicci PG, et al. BCR-ABL oncoproteins bind directly to activators of the Ras signalling pathway. *Embo J*. 1994 Fev; 13(4):764-73.
7. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*. 2003 Out; 349(15):1451-64.
8. Verfaillie CM. Biology of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998 Fev; 12(1):1-29.
9. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate - a new oral targeted therapy. *N Engl J Med*. 2002 Fev; 346(9):683-93.
10. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol*. 1997 Jan; 96(1):111-6.

¹ De acordo com o estilo Vancouver.

11. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med.* 1999 Ago; 131(3):207-19.
12. Kantarjian HM, Dixon D, Keating MJ, Talpaz M, Walters RS, McCredie KB, et al. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer.* 1988 Abr; 61(7):1441-6.
13. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999 Abr; 340(17):1330-40.
14. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2009 Dez; 27(35):6041-51.
15. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984 Abr; 63(4):789-99.
16. Lee MLM. Leucemia Mielóide Crônica em pediatria. Perspectivas atuais. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30(Supl 1):7.
17. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Muller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the international randomized study of interferon versus STI571 (IRIS). *Blood.* 2010 Ago; doi: 10.1182/blood-2010-03-273979.
18. Breccia M, Alimena G. The significance of early, major and stable molecular responses in chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 Ago; doi:10.1016/j.critrevonc.2010.07.003.
19. Chronic myeloid leukemia trialists' collaborative group. Hydroxyurea versus busulphan for chronic myeloid leukaemia: an individual patient data meta-analysis of three randomized trials. *Br J Haematol.* 2000 Set; 110(3):573-6.
20. Stone RM. Optimizing treatment of chronic myeloid leukemia: a rational approach. *Oncologist.* 2004 Jun; 9(3):259-70.

21. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Long-term follow-up of the Italian trial of interferon-alpha versus conventional chemotherapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1998 Set; 92(5):1541-8.
22. Peschel C, Aman MJ, Rudolf G, Aulitzky WE, Huber C. Regulation of the cytokine network by interferon: a potential mechanism of interferon in chronic myelogenous leukemia. *Semin* . 1993 Jul;30(3 Supl 3):28-31.
23. Pasquini R. Leucemia Mielóide Crônica. Variantes da Leucemia Mieloide Crônica. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R Hematologia - Fundamentos e Prática. 1 ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2004. p. 539-50.
24. Fausel C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy: seeking a cure. *J Manag Care Pharm*. 2007 Out;13(8 Supl A):8-12.
25. Peggs K, Mackinnon S. Imatinib mesylate - the new gold standard for treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Mar; 348(11):1048-50.
26. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood*. 2007 Out; 110(8):2828-37.
27. Baker KS, Gurney JG, Ness KK, Bhatia R, Forman SJ, Francisco L, et al. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2004 Set; 104(6):1898-906.
28. Alves RCS. Análise de pacientes com leucemia mieloide crônica com resistência primária ou secundária ao mesilato de imatinibe. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009 Jul; 31(3):166-77.
29. Helgason GV, Young GA, Holyoake TL. Targeting chronic myeloid leukemia stem cells. *Curr Hematol Malig* . 2010 Abr; 5(2):81-7.
30. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL positive cells. *Nat* . 1996 Mai; 2(5):561-6.
31. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001 Abr; 344(14):1031-7.

32. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med.* 2001 Abr; 344(14):1038-42.
33. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 2002 Fev; 346(9):645-52.
34. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood.* 2002 Mar; 99(6):1928-37.
35. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood.* 2002 Mai; 99(10):3530-9.
36. Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R. U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: conversion of imatinib mesylate (STI571; Gleevec) tablets from accelerated approval to full approval. *Clin Cancer Res.* 2005 Jan;11(1):12-9.
37. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006 Dez; 355(23):2408-17.
38. Hahn EA, Glendenning GA. Quality of life on imatinib. *Semin Hematol.* 2003 Abr; 40(2 Supl 2):31-6.
39. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003 Out; 349(15):1423-32.
40. Stegmeier F, Warmuth M, Sellers WR, Dorsch M. Targeted cancer therapies in the twenty-first century: lessons from imatinib. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 Mai; 87(5):543-52.

41. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009 Jun; 23(6):1054-61.
42. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman J, Hochhaus A, Hughes TP, Radich JP, et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). 50th ASH Annual Meeting and Exposition; dez 2008; San Francisco, EUA. ASH Annual Meeting Abstracts. *Blood* 2008;112:186.
43. Palandri F, Castagnetti F, Alimena G, Testoni N, Breccia M, Luatti S, et al. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. *Haematologica*. 2009 Fev; 94(2):205-12.
44. Ferrero D, Pogliani EM, Rege-Cambrin G, Fava C, Mattioli G, Dellacasa C, et al. Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity. *Haematologica*. 2006 Jun; 91(6):3.
45. Gambacorti-Passerini C, Tornaghi L, Franceschino A, Piazza R, Corneo G, Pogliani E. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nat Med*. 2007 Jan; 13(1):13-4.
46. Berman E, Nicolaidis M, Maki RG, Fleisher M, Chanel S, Scheu K, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med*. 2006 Mai; 354(19):2006-13.
47. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 [Internet]. National Cancer Institute, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services; 2009 [citado em 07 jan 2011]. Disponível em <http://www.cancer.gov>.
48. Cortes J, O'Brien S, Kantarjian H. Discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular response. *Blood*. 2004 Out; 104(7):2204-5.
49. Rousselot P, Huguet F, Rea D, Legros L, Cayuela JM, Maarek O, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*. 2007 Jan; 109(1):58-60.

50. Merante S, Orlandi E, Bernasconi P, Calatroni S, Boni M, Lazzarino M. Outcome of four patients with chronic myeloid leukemia after imatinib mesylate discontinuation. *Haematologica*. 2005 Jul; 90(7):979-81.
51. Mahon FX, Huguet F, Guilhot F, Legros L, Nicolini FE, Charbonnier A, et al. Is it possible to stop imatinib in patients with chronic myeloid leukemia? An update from a french pilot study and first results from the Multicentre "Stop Imatinib" (STIM) Study. 50th ASH Annual Meeting and Exposition; dez 2008; San Francisco, EUA. ASH Annual Meeting Abstracts. *Blood* 2008;112:187.
52. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Abr; 8(Supl 2):S1-41.
53. Stamatakos M, Douzinas E, Stefanaki C, Safioleas P, Polyzou E, Levidou G, et al. Gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg Oncol*. 2009 Ago;7:61.
54. Dirnhofer S, Leyvraz S. Current standards and progress in understanding and treatment of GIST. *Swiss Med Wkly*. 2009 Fev; 139:90-102.
55. Loong HH. Gastro-intestinal stromal tumours: a review of current management options. *Hong Kong Med J*. 2007 Fev; 13(1):61-5.
56. Rabin I, Chikman B, Lavy R, Sandbank J, Maklakovsky M, Gold-Deutch R, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a 19 year experience. *Isr Med Assoc J*. 2009 Fev; 11(2):98-102.
57. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 Out; 130(10):1466-78.
58. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*. 2008 Set; 53(3):245-66.
59. Vliagoftis H, Worobec AS, Metcalfe DD. The protooncogene c-kit and c-kit ligand in human disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Out; 100(4):435-40.

60. Cichoz-Lach H, Kasztelan-Szczerbinska B, Slomka M. Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment. *Pol Arch Med Wewn.* 2008 Abr; 118(8):216-21.
61. Valadao M, Linhares E. The role of the surgeon in the management of GIST. *Rev Col Bras Cir.* 2009 Jul; 36(3):261-5.
62. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000 Jan; 231(1):51-8.
63. Hassan I, You YN, Shyyan R, Dozois EJ, Smyrk TC, Okuno SH, et al. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol.* 2008 Jan; 15(1):52-9.
64. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet.* 2004 Set; 364(9440):1127-34.
65. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002 Ago;347(7):472-80.
66. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol.* 2008 Fev; 26(4):620-5.
67. Novak C, Trevino JG. Gastrointestinal stromal tumors: a paradigm for therapeutic options in solid organ tumors. *Mini Rev Med Chem.* 2010 Jun;10(7):624-34.
68. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Delbaldo C, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 2007 Mar; 25(9):1107-13.
69. David M, Cross NC, Burgstaller S, Chase A, Curtis C, Dang R, et al. Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood.* 2007 Jan; 109(1):61-4.

70. Vega-Ruiz A, Cortes JE, Sever M, Manshour T, Quintas-Cardama A, Luthra R, et al. Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis. *Leuk Res*. 2009 Nov; 33(11):1481-4.
71. Gotlib J, Cools J, Malone JM, 3rd, Schrier SL, Gilliland DG, Coutre SE. The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood*. 2004 Apr; 103(8):2879-91.
72. Wilson J, Connock M, Song F, Yao G, Fry-Smith A, Raftery J, et al. Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2005 Jul; 9(25):1-142.
73. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*. 2006 Ago; 12(8):908-16.
74. Cohen MH, Williams G, Johnson JR, Duan J, Gobburu J, Rahman A, et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res*. 2002 Mai; 8(5):935-42.
75. Atallah E, Kantarjian H, Cortes J. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nat Med*. 2007 Jan; 13(1):14.
76. Hatfield A, Owen S, Pilot PR. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nat Med*. 2007 Jan; 13(1):13.
77. Rosti G, Martinelli G, Baccharani M. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nat Med*. 2007 Jan; 13(1):15.
78. Force T. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nature Medicine*. 2007 Jan; 13(1):15-6.
79. Verweij J, Casali PG, Kotasek D, Le Cesne A, Reichard P, Judson IR, et al. Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ISG-AGITG study 62005. *Eur J Cancer*. 2007 Abr; 43(6):974-8.

80. Atallah E, Durand JB, Kantarjian H, Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood*. 2007 Ago; 110(4):1233-7.
81. Breccia M, Cannella L, Frustaci A, Stefanizzi C, Levi A, Alimena G. Cardiac events in imatinib mesylate-treated chronic myeloid leukemia patients: A single institution experience. *Leuk Res*. 2008 Set; 32(5):835-6.
82. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer*. 2007 Mai; 7(5):332-44.
83. Garcia-Alvarez A, Garcia-Albeniz X, Esteve J, Rovira M, Bosch X. Cardiotoxicity of tyrosine-kinase-targeting drugs. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2009 Jan; 8(1):11-21.
84. Perik PJ, Rikhof B, de Jong FA, Verweij J, Gietema JA, van der Graaf WT. Results of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide and cardiac troponin monitoring in GIST patients do not support the existence of imatinib-induced cardiotoxicity. *Ann Oncol*. 2008 Out; 19(2):359-61.
85. Tiribelli M, Colatutto A, Marin L, Barbina G, Qualizza U, Damiani D, et al. Brain natriuretic peptide level as marker of cardiac function in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients: no evidence of cardiotoxicity of imatinib therapy. *Am J Hematol*. 2008 Jun; 83(6):517-8.
86. Fernandez A, Sanguino A, Peng Z, Ozturk E, Chen J, Crespo A, et al. An anticancer C-Kit kinase inhibitor is reengineered to make it more active and less cardiotoxic. *J Clin Invest*. 2007 Dez; 117(12):4044-54.
87. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation*. 2007 Nov; 116(19):2216-33.
88. Turrisi G, Montagnani F, Grotti S, Marinozzi C, Bolognese L, Fiorentini G. Congestive heart failure during imatinib mesylate treatment. *Int J Cardiol*. 2010 Nov; 145(1):148-50.
89. Kitiyakara C, Atichartakarn V. Renal failure associated with a specific inhibitor of BCR-ABL tyrosine kinase, STI 571. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Abr; 17(4):685-7.

90. Foringer JR, Verani RR, Tjia VM, Finkel KW, Samuels JA, Guntupalli JS. Acute renal failure secondary to imatinib mesylate treatment in prostate cancer. *Ann Pharmacother*. 2005 Dez; 39(12):2136-8.
91. Pinder EM, Atwal GS, Ayantunde AA, Khan S, Sokal M, McCulloch T, et al. Tumour Lysis Syndrome Occurring in a Patient with Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumour Treated with Glivec (Imatinib Mesylate, Gleevec, STI571). *Sarcoma* 2007; doi:10.1155/2007/82012.
92. Al-Kali A, Farooq S, Tfayli A. Tumor lysis syndrome after starting treatment with Gleevec in a patient with chronic myelogenous leukemia. *J Clin Pharm Ther*. 2009 Out; 34(5):607-10.
93. Pou M, Saval N, Vera M, Saurina A, Sole M, Cervantes F, et al. Acute renal failure secondary to imatinib mesylate treatment in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2003 Jul; 44(7):1239-41.
94. Vora A, Bhutani M, Sharma A, Raina V. Severe tumor lysis syndrome during treatment with STI 571 in a patient with chronic myelogenous leukemia accelerated phase. *Ann Oncol*. 2002 Nov; 13(11):1833-4.
95. Dann EJ, Fineman R, Rowe JM. Tumor lysis syndrome after STI571 in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2002 Jan; 20(1):354-5.
96. Ali R, Ozkalemkas F, Ozkan A, Ozcelik T, Ozkocaman V, Akdag I, et al. Tumour lysis syndrome with acute renal failure during imatinib therapy. *Leuk Res*. 2007 Abr; 31(4):573-4.
97. Gafter-Gvili A, Ram R, Gafter U, Shpilberg O, Raanani P. Renal failure associated with tyrosine kinase inhibitors-Case report and review of the literature. *Leuk Res*. 2010 Jan; 34(1):123-7.
98. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004 Out; 127(1):3-11.
99. Darmon M, Malak S, Guichard I, Schlemmer B. Síndrome de lise tumoral: uma revisão abrangente da literatura. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008 Jul; 20(3):278-85.

100. Francois H, Coppo P, Hayman JP, Fouqueray B, Mougenot B, Ronco P. Partial fanconi syndrome induced by imatinib therapy: a novel cause of urinary phosphate loss. *Am J Kidney Dis.* 2008 Fev; 51(2):298-301.
101. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008 Set; 78(6):743-50.
102. Kelly RJ, Billemont B, Rixe O. Renal toxicity of targeted therapies. *Target Oncol.* 2009 Abr; 4(2):121-33.
103. Takikita-Suzuki M, Haneda M, Sasahara M, Owada MK, Nakagawa T, Isono M, et al. Activation of Src kinase in platelet-derived growth factor-B-dependent tubular regeneration after acute ischemic renal injury. *Am J Pathol.* 2003 Jul; 163(1):277-86.
104. 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. *N Engl J Med.* 2003 Mar; 348(11):994-1004.
105. Castagnetti F, Palandri F, Amabile M, Testoni N, Luatti S, Soverini S, et al. Results of high-dose imatinib mesylate in intermediate Sokal risk chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase: a phase 2 trial of the GIMEMA CML Working Party. *Blood.* 2009 Abr; 113(15):3428-34.
106. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Fev; 39(2 Supl 1):S1-266.
107. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jan; 16(1):180-8.
108. Marcolino MS. Avaliação dos efeitos cardiovasculares do imatinibe em pacientes com leucemia mielóide crônica [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina; 2008.
109. Ribeiro AL, Marcolino MS, Bittencourt HN, Barbosa MM, Nunes MC, Xavier VF, et al. An evaluation of the cardiotoxicity of imatinib mesylate. *Leuk Res.* 2008 Dez;32(12):1809-14.

ANEXO A - Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa

UFMG


Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 504/06

Interessado(a): Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro
Depto. De Clínica Médica
Faculdade de Medicina-UFMG**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 28 de fevereiro de 2007, o projeto de pesquisa intitulado "**Efeitos cardiovasculares do Imatinibe**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Dra. **Maria Elena de Lima Perez Garcia**
Presidente do COEP-UFMG

3ª via

ANEXO B - Aprovação pelo Departamento de Ensino, Pesquisa e Extensão

Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão - DEPE

UFMG

Belo Horizonte, 23 de março de 2007.

PROCESSO Nº 132/06**TÍTULO: "Efeitos cardiovasculares do Imatinibe."**

Sr(a) Pesquisador(a):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 28/02/2007, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE relatório parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,



PROF. HENRIQUE VITOR LEITE
Diretor da DEPE/HC-UFMG

Ao
Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro
Depto. Clínica Médica
Faculdade de Medicina/UFMG

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular

CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA MÉDICA

1. **Pesquisador principal:** Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro, Professor do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais. Telefone de contato: 32489379.
2. **Nome do projeto de pesquisa:** EFEITOS CARDIOVASCULARES DO IMATINIBE.
3. **Justificativa:** O mesilato de imatinibe (Glivec) é um medicamento muito útil no tratamento de Leucemia Mielóide Crônica. É importante saber se essa substância tem efeitos sobre o coração.
4. **Objetivos:** Esta pesquisa pretende avaliar os efeitos do mesilato de imatinibe sobre o coração em pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC), comparado a um grupo-controle de pacientes portadores de doenças mieloproliferativas (policitemia vera, trombocitemia essencial, mielofibrose ou LMC que não usa mesilato de imatinibe) através do exame físico, da dosagem de substâncias no sangue, do eletrocardiograma e do ecocardiograma.
5. **Procedimentos:** Pacientes que fazem controle no Ambulatório de Doenças Mieloproliferativas Crônicas do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG serão convidados a participar desta pesquisa, que consiste na realização dos seguintes testes:
 - **Entrevista e exame físico** médico comum, durando cerca de 20 minutos;
 - **Eletrocardiograma**, durando cerca de 15 minutos;
 - **Dosagem de BNP e troponina** no sangue: é feita uma punção na veia do antebraço para coleta de sangue; procedimento idêntico ao necessário para qualquer outra coleta de sangue, durando menos que 10 minutos, habitualmente;
 - **Ecocardiograma:** ultra-som do coração, que permite a visualização das estruturas cardíacas, demorando de 20 a 40 minutos de duração;Estes exames são testes cardíacos de rotina e não existem exames semelhantes que possam fornecer as mesmas informações. Os exames serão realizados, gratuitamente, no Hospital das Clínicas da UFMG. Atestados de presença serão fornecidos, para justificação junto ao trabalho ou à escola.
6. **Benefícios:** O principal benefício para o paciente é a avaliação completa do funcionamento do coração. Todos os pacientes receberão, por escrito, o resultado de seus exames. Caso seja encontrada alguma alteração, serão feitos as recomendações e os encaminhamentos necessários, dentro do Hospital das Clínicas da UFMG.

7. **Riscos e desconfortos:** Não existem riscos envolvidos com a realização da entrevista, do exame físico, do eletrocardiograma ou do ecocardiograma. O Holter pode, às vezes, provocar leve irritação ou vermelhidão da pele onde o eletrodo ficou encostado. A punção da veia pode provocar dor no local e, ocasionalmente, pequenos hematomas.

Caso ocorra qualquer complicação, o paciente será assistido pelos médicos responsáveis pela pesquisa, que providenciarão a melhor assistência disponível para o tratamento dentro do Hospital das Clínicas da UFMG.

8. **Direito de recusa:** O paciente tem todo direito de se recusar a participar desta pesquisa, sem que isto acarrete qualquer prejuízo sobre seu atendimento em qualquer setor do Hospital das Clínicas.

9. **Garantia de esclarecimento:** Em qualquer momento da pesquisa, o indivíduo tem direito de receber informações acerca da pesquisa e dos exames que serão realizados.

10. **Garantia de sigilo:** Os dados obtidos durante a pesquisa são confidenciais e não serão usados para outros fins.

11. **Ressarcimento e indenização:** Será fornecido ressarcimento pelo gasto realizado com transporte. Não se espera o aparecimento de nenhuma complicação, mas a equipe de pesquisadores e o Hospital das Clínicas se responsabilizam pelo encaminhamento do tratamento de eventuais complicações, dentro de seus serviços.

12. **Contato Com Os Pesquisadores:**

Caso seja necessário, o contato poderá ser feito diretamente com o pesquisador: Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro, professor do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Telefone de contato: 32489379.

Caso venha a ter alguma dúvida quanto aos seus direitos como paciente de pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP), através dos telefones 3499-4592 e 34994027. Tal comitê localiza-se no edifício da Reitoria da Universidade Federal de Minas Gerais à Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP: 31270-90

Consentimento:

Eu, após receber informações sobre os exames que serão realizados, concordo em participar desta pesquisa.

Paciente:

Assinatura:

Testemunha:

Assinatura:

Pesquisador:

Assinatura:

APÊNDICE B - Solicitações da banca de qualificação de tese

1. Desmembrar a relação E/A em ondas E e A na Tabela 2 do artigo 1 (página 45).

Tabela 2 - Medidas ecocardiográficas na linha de base e acompanhamento

	Linha de base (n=12)	Acompanhamento (n=12)	Delta*	Valor p
Relação E/A **	1,2 (0,9-1,4)	1,4 (1,2-1,8)	-	0,003
E (ms)	78 (56-85)	82 (70-103)	-12 (-22-[-2])	0,062
A (ms)	67 (49-87)	55 (40-88)	-1 (-7-14))	0,799

Valores expressos como mediana (intervalo interquartil) ou número (%). E: pico precoce da velocidade de enchimento; A: velocidade à contração atrial

* Delta = (medida na linha de base) - (medida no acompanhamento). Esta variável foi calculada individualmente.

** Valor de referência: acima de 1,0.

2. Especificar os distúrbios de condução citados na Tabela 2 do artigo 2 (página 66).

Tabela 2 – Distúrbios de condução observados no eletrocardiogramas dos pacientes avaliados (n=90)

BRD	3 (3)
BRE	1 (1)
Hemibloqueio súpero-anterior esquerdo	2 (2)
BRD associado a hemibloqueio pósteroinferior esquerdo	1 (1)

Valores expressos como número (%). BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo.

3. Incluir uma coluna na Tabela 2 do artigo 3 especificando o último RFG estimado de cada paciente (página 86).

Tabela 2. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes que desenvolveram injúria renal aguda

Idade (anos)	Sexo	HAS	DM	Ácido úrico [†] (mg/dL)	RFGe na linha de base (mL/min/1.73m ²)	RFGe após IM (mL/min/1.73m ²)	Intervalo [‡] (dias)	Pior RFGe (mL/min/1.73m ²)	Último RFGe (mL/min/1.73m ²)
23	M	-	-	5,2	133	105	14	70	92
37	F	-	-	4,6	124	94	5	72	90
26	M	-	-	5,6	103	69	28	69	76
22	F	-	-	4,1	129	90	14	90	110
50	M	+	-	5,7	104	77	36	72	45
23	F	-	-	3,7	147	104	37	86	99
50	M	+	+	5,1	93	60	27	52	60

* HAS: hipertensão; DM: diabetes mellitus; RFGe: ritmo de filtração glomerular estimado; IM: início do tratamento com imatinib.

[†] Primeira medida após início do tratamento com imatinibe. Intervalo da normalidade: 2,5-6,2 mg/dL para mulheres e 3,5-8,5 mg/dL para homens.

[‡] Intervalo de tempo entre o início do tratamento com imatinibe e a primeira medida de creatinina.

4. Incluir o número de pacientes em cada linha das Tabelas 5 e 6 do artigo 3 (páginas 90 e 91).

Tabela 5. Ritmo de filtração glomerular estimado médio na linha de base de acordo com características clínicas

	RFGe médio (mL/min/1.73m²)	Erro padrão (mL/min/1.73m²)	Valor p
Idade ≤ 45 anos (n=54)	101	13	<0,001
Idade > 45 anos (n=51)	76	15	
Masculino (n=51)	87	18	0,340
Feminino (n=54)	91	20	
Hipertensos (n=30)	73	17	<0,001
Normotensos (n=75)	95	16	
Diabetes (n=7)	77	17	0,100
Ausência de diabetes (n=98)	90	19	
Tratamento prévio com IFN (n=78)	89	18	0,986
Ausência de história de tratamento com IFN (n=27)	89	22	
IRC na linha de base (n=5)	50	7	<0,001
Função renal normal na linha de base (n=100)	91	17	

* RFGe: ritmo de filtração glomerular estimado; IFN: interferon; IRC: insuficiência renal crônica.

Table 6. Redução média anual do ritmo de filtração glomerular estimado de acordo com características clínicas

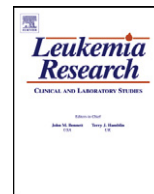
	Redução RFGe (mL/min/1.73m²/ano)	Erro padrão (mL/min/1.73m²/ano)	Valor p
Idade ≤ 45 anos (n=54)	2,9	4,2	0,543
Idade > 45 anos (n=51)	2,5	2,2	
Masculino (n=51)	2,6	3,4	0,671
Feminino (n=54)	2,9	3,3	
Hipertensos (n=30)	2,5	2,6	0,618
Normotensos (n=75)	2,8	3,6	
Diabetes (n=7)	2,8	2,8	0,924
Ausência de diabetes (n=98)	2,7	3,4	
Tratamento prévio com IFN (n=78)	2,6	3,2	0,338
Ausência de história de tratamento com IFN (n=27)	3,3	2,8	
IRC na linha de base (n=5)	2,1	2,1	0,543
Função renal normal na linha de base (n=100)	2,8	3,4	

* RFGe: ritmo de filtração glomerular estimado; IFN: interferon; IRC: insuficiência renal crônica.



Contents lists available at ScienceDirect

Leukemia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/leukres

The use of imatinib mesylate has no adverse effects on the heart function. Results of a pilot study in patients with chronic myeloid leukemia

Milena Soriano Marcolino^{a,e,*}, Antonio Luiz Ribeiro^{a,b}, Nelma C.D. Clementino^{a,c}, Maria do Carmo P. Nunes^{a,b,d}, Márcia M. Barbosa^d, Maria Helena C.R. Silva^a, Henrique N.S. Bittencourt^c, Marcel L. Geleijnse^e, Eric Boersma^e

^a School of Medicine, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

^b Cardiology Service, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

^c Hematology Service, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

^d Echocardiographic Service, Hospital Socor, Rua Juiz de Fora, 35, Belo Horizonte, Brazil

^e Department of Cardiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 April 2010

Received in revised form 7 July 2010

Accepted 7 July 2010

Available online 6 August 2010

Keywords:

Chronic myeloid leukemia

Cardiotoxicity

Imatinib

BNP

Speckle-tracking echocardiography

ABSTRACT

To investigate cardiac effects of imatinib at an extended follow-up (median 12.4 months), 12 chronic myeloid leukemia patients underwent cardiac screening. No significant changes on the frequency of cardiovascular signs and symptoms, electrocardiographic abnormalities, echocardiographic measurements and BNP levels were observed. Median ejection fraction was 67% at baseline versus 68% at follow-up (median intra-patient change 0.5%). Median BNP levels were 8.3 versus 7.3 pg/mL (median intra-patient change 0.2 pg/mL). Troponin I measures were below the lower limit of detection, whereas strain measures were similar to healthy control. This pilot study suggests that it is probably safe to perform cardiac monitoring on an annual basis.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Imatinib mesylate has been considered the standard of care first-line treatment for chronic myeloid leukemia (CML) and unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST). This target therapy has shown a high rate of response in terms of disease progression and survival time at an acceptable rate of side-effects [1–3].

The drug safety profile has been questioned by evidence concerning imatinib-related cardiac toxicity manifested as severe congestive heart failure, which was described in a case series and also observed in animal models [4]. Retrospective analyses of imatinib clinical trials by Atallah et al. [5] and Verweij et al. [6] aimed to investigate the incidence and significance of heart failure. Due to their retrospective design, these studies were not delineated to investigate a causal relationship. These authors observed similar incidence rates of heart failure

as expected in an age and gender matched population, so they suggested that imatinib-induced heart failure is an uncommon event and questioned its clinical significance [5–7]. However, this evidence is not definitive, as these studies were not specifically designed to investigate cardiac endpoints, and no systematic cardiac evaluation was applied in all patients using sensitive methods. The detection of cardiac endpoints was based upon clinical evaluation and chest X-ray only, methods considered insensitive to diagnose asymptomatic heart failure. Therefore, the real incidence of imatinib-induced heart failure might have been overlooked. Other imatinib-related heart failure case reports have been published; most of them were based on patients with other cardiovascular risk factors or previous heart disease [8–11].

Measurement of plasma BNP has been suggested as a useful marker for the detection of imatinib-related cardiotoxicity. Considering the importance of the adverse effect, some authors recommended a strategy of monitoring all patients by serial BNP plasma measurement [8]. However, a study by Perik et al. in GIST patients has not observed changes in serial plasma NT-pro BNP values in a 3-month follow-up [12]. The major limitation of this study was the short follow-up period of 3 months only, as the available evidence dictates that imatinib therapy for CML or GIST patients

* Corresponding author at: Department of Cardiology, Erasmus Medical Center, 's-Gravendijkwal 230, Room V-017, 3015 CE, Rotterdam, The Netherlands. Tel.: +31 64 5233503; fax: +31 10 7032890.

E-mail address: milenamarc@gmail.com (M.S. Marcolino).

should be lifelong. Additionally, the study did not include objective measures of left ventricular function.

In a cross-sectional study by Ribeiro et al. no differences were observed in BNP levels and left ventricle (LV) ejection fraction between CLM patients taking imatinib ($n = 103$) and controls ($n = 57$). Nevertheless, 4% of patients in the imatinib group had BNP levels above 100 pg/mL. These patients were observed to have borderline LV dimensions, slightly enlarged left atrium and higher septal E/e' ratio [13]. The cross-sectional design of this study precludes any formal conclusion about the causality of the association between imatinib use and these findings. No prospective study has evaluated BNP plasma measurements and echocardiography in CML patients.

We designed the present study to overcome these limitations. Our objective was to prospectively assess the cardiac effects of imatinib in CML patients at an extended follow-up in a 'real world' setting (i.e., in patients who were not included in clinical trials), using sensitive methods and objective measures of left ventricular function.

2. Methods

2.1. Study design and patient selection

This observational study prospectively enrolled 12 patients with a confirmed diagnosis of CML from the outpatient Hematology Clinic of the Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Brazil, a tertiary referral center. Confirmation of diagnosis was obtained by identification of the Philadelphia chromosome, or the BCR-ABL transcripts, or both in peripheral blood or bone marrow cells [14]. Eligible patients were at least 18 years old. Exclusion criteria were any kind of established heart disease, history of atrial or ventricular arrhythmias, resistant arterial hypertension (defined as blood pressure that remains above goal in spite of the concurrent use of three antihypertensive agents of different classes at optimal dose amounts) [15], significant anaemia (haemoglobin lower than 9 g/dL), chronic obstructive pulmonary disease (suggested by clinical signs, symptoms, risk factors and radiologic alterations or confirmed by spirometry) and history of alcohol or substance abuse or dependence (DSM-IV criteria) [16].

The study was approved by the institutional review board of the UFMG, and all patients gave written informed consent.

2.2. Imatinib treatment

The enrollment period lasted from March to September 2007. All patients underwent a baseline assessment before the start of imatinib treatment. The other assessment was planned to be performed 12 months after the initial assessment. Some patients had a longer follow-up because they failed to show up at the scheduled evaluation.

All patients received imatinib. Treatment indication and dosage was at discretion of the treating physician (hematologist), and was not specified in the research protocol (observational study). Patient compliance was verified by interview at each consultation and also monthly in pharmacy records, as part of patient care. Imatinib plasma levels were not measured. A case report form was developed to collect data regarding the accumulated imatinib dosage. Medical records were reviewed to collect information on previous use of other drugs.

2.3. Cardiac evaluation

Patients were submitted to extensive cardiac screening at the baseline and follow-up visit, which consisted of an evaluation of the medical history, a physical examination with special attention to signs and symptoms related to heart failure, electrocardiography and echocardiography.

A 12-lead electrocardiogram (ECG) with computerized measurements of electrocardiographic parameters was performed. ECG abnormalities were analysed by the first author using standard criteria [17].

A detailed two-dimensional and Doppler echocardiogram (Hewlett-Packard Sonos 5500 equipment, Andover, Massachusetts, equipment with 2.5–3.5 MHz transducers) was performed by two experienced cardiologists, who did not influence each other. They were blinded to the clinical evaluation, ECG and cardiac biomarkers. M-modes were performed according to the recommendations of the American Society of Echocardiography [18] and LV ejection fraction was measured by the Teichholz method, as patients were not expected to have abnormal segmental contractility.

Diastolic function was assessed by pulsed-wave Doppler of the mitral inflow, as previously validated [19]. Tissue Doppler was performed at the septal and lateral mitral annulus and the systolic (S), early (e') and late (A') diastolic velocities were measured. E/e' ratio was calculated to estimate LV filling pressures, as previously described [20].

2.4. Cardiac biomarkers

BNP plasma measurement was performed at the baseline and follow-up visit. Venous blood was collected in potassium EDTA (1 mg/ml of blood) and analysed within 1 h using the Triage BNP Test. (Biosite, San Diego, CA). The Triage BNP Test is a fluorescence immunoassay for the quantitative determination of BNP in whole-blood and plasma specimens. Precision, analytical sensitivity, and stability characteristics of the system have been previously described [21]. The measurable range of the BNP assay was 5–1300 pg/mL, and the cut-off point was 100 pg/mL.

At follow-up, blood samples were also collected in gel tubes for troponin I (cTnI) measurement. cTnI was quantified by VIDAS® Troponin I Ultra assay (Biomérieux, Marcy L'Etoile, France), an enzyme-linked fluorescent immunoassay, following manufacturer guidelines. The lower range of detection is 0.01 µg/L.

2.5. Strain imaging

During the study period, echocardiographic strain imaging had emerged as a quantitative technique to accurately estimate myocardial function and contractility [22], which is able to demonstrate subclinical myocardial dysfunction [23]. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography was performed in the second evaluation (Vivid 7, General Electric, Horten, Norway) (electronic high-resolution transducer of variable frequency, 4–12 MHz). The methods of image acquisition and post-processing of strain measurement with speckle-tracking have been described previously [24].

Myocardial strain might potentially be influenced by age, gender and ethnicity, and its routine application in clinical practice requires the definition of a normal range [25]. As there is no data regarding strain measurements in a South American population, 20 healthy volunteers were enrolled from the community as a control group for these measurements. Individuals were free from cardiovascular risk factors and established cardiac disease. All volunteers gave informed consent.

2.6. Endpoint parameters

Primary endpoint parameters were changed in LV ejection fraction and BNP levels and over time. The decrease of 10% in LV ejection fraction and BNP levels higher than the cut-off point (100 pg/mL) were considered clinically relevant.

Secondary endpoint parameters were signs and symptoms of heart disease (dyspnea, syncope, palpitations, elevated jugular venous pressure, third and fourth heart sounds), changes in the other parameters to evaluate LV systolic function (LV end-diastolic dimension and fractional shortening measurements), LV diastolic function (transmitral E/A velocity ratio, deceleration time, septal E/e' ratio, left atrial diameter), and electrocardiographic parameters (presence of ECG abnormalities, changes in PR, QRS and QTc intervals) over time, troponin I levels equal to or higher than 0.01 µg/L and differences in strain measures (as compared to the healthy volunteers). Although peripheral edema may be a sign of heart disease, it was not included as a cardiac endpoint because it has been reported as a frequent adverse effect of imatinib therapy [26].

All endpoints were assessed at baseline and follow-up, except cTnI and strain measures, which were assessed only at follow-up.

2.7. Statistical analysis

As this is a pilot study, no formal sample size calculation was performed. The statistical analysis was done using SPSS Statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL) release 17.0. Continuous variables are expressed as median and corresponding interquartile range (IQR), as the sample size was small. Discrete variables were expressed as counts and percentages. Analysis of the main endpoints was based on paired tests: Wilcoxon Signed Rank Test was used for continuous variables and McNemar test for categorical variables. Mann-Whitney U test was used to test for differences between CML patients and healthy volunteers on strain measures. A p -value of 0.05 was considered statistically significant, and all p -values are two-tailed.

3. Results

3.1. Patients

During the study period, 12 CML patients were enrolled; 11 patients had chronic-phase disease and one patient was in accelerated-phase disease. Nine patients (75%) used a course of interferon alpha (median treatment time 4.6 [IQR 1.8–23.6] months) before the initiation of the imatinib. Baseline characteristics are summarized in Table 1. The median imatinib treatment time at follow-up was 12.4 months (range 5.1–18.4 months), and the median dose per day was 400 mg, ranging from 328–400 mg. It has led to the median cumulative dose of 148.4 g (range from 51.2 to 224.8 g) and the medium dose per weight of 4.8 mg/kg (range from 3.6 to 7.2 mg/kg).

Table 1
Baseline characteristics.

Age	40.0 (28.2–47.7)
Female sex	5 (42)
Body mass index	26.3 (22.8–29.2)
Heart rate (beats/min)	82 (72–88)
SBP (mm Hg)	120 (110–130)
DBP (mm Hg)	70 (70–87)
Arterial hypertension	4 (33)
Diabetes	1 (8)
Hyperlipidemia	1(8)
Obesity	2 (17)
Past smoking	2 (17)
Smoking	1 (8)
Family history of CAD	0
Family history of sudden death	1 (8)
Current hydroxiurea usage	6 (42)
Previous hydroxiurea usage	5 (50)
Previous interferon treatment	9 (75)
Interferon treatment time (months)	4.6 (1.8–23.6)
Creatinine clearance, estimated (mL/min)	95 (80–123)

Data are presented as median (interquartile range) or number (%). SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; CAD, coronary artery disease. Arterial hypertension was defined as systolic blood pressure of ≥ 140 mm Hg or diastolic blood pressure of ≥ 90 mm Hg on repeated measurement, or based on the current use of antihypertensive treatment. Obesity was defined as body mass index equal or higher than 30.

The observed rate of complete hematologic response (defined as WBC $< 10 \times 10^9/L$, basophils $< 5\%$, absence of myelocytes, promyelocytes or myeloblasts in the differential count, platelet count $< 450 \times 10^9/L$, nonpalpable spleen) was 100%, major cytogenetic response was 92% (0–35% Philadelphia chromosome positive [Ph⁺] metaphases) and complete cytogenetic response was 75% (no Ph⁺ metaphases). Two patients (17%) had complete molecular response (undetectable BCR-ABL mRNA transcripts by real-time quantitative PCR in two consecutive blood samples of adequate quality) and 50% had major molecular response (ratio of BCR-ABL to ABL $< 0.1\%$ on the international scale).

3.2. Endpoint parameters

Peripheral edema, a commonly reported adverse effect, was absent at baseline, but was observed in three patients at follow-up (p -value 0.25). The frequency of other cardiovascular signs and symptoms was similar in the baseline and follow-up evaluation. Electrocardiographic measurements and the frequency of electrocardiographic abnormalities also remained unchanged. Sinus tachycardia, electrocardiographic sings of chamber enlargements, changes in rhythm or electrical axis were not observed.

Measurements of LV systolic and diastolic function were not different in both evaluations. Table 2 summarizes the median values for echocardiographic measurements and median intra-patient changes. A significant difference on transmitral E/A velocity ratio was observed, but this finding has no clinical significance, as the

Table 2
Echocardiographic measurements at baseline and at follow-up.

	Baseline (n = 12)	Follow-up (n = 12)	Delta*	p-Value
LV ejection fraction (%)	67 (62–73)	68 (64–71)	0.5 (–3.25–2.75)	0.92
LV end-diastolic dimension (mm)	52 (48–54)	51 (49–53)	0 (–2.75–2.5)	0.92
LV fractional shortening (%)	39 (33–42)	36 (32–40)	1.0 (–1.0–2.0)	0.28
Left atrial dimension (mm)	36 (34–38)	36 (34–40)	–1.0 (–4.0–0)	0.57
E/A velocity ratio**	1.2 (0.9–1.4)	1.4 (1.2–1.8)	–	0.003
Deceleration time (ms)	215 (175–243)	206 (177–242)	32 (–54–58)	0.59
E/e' ratio, septal	6.8 (5.6–9.6)	6.9 (5.2–8.8)	–	0.72
Right ventricle dimension (mm)	18 (17–21)	19 (13–23)	–1.0 (–5.0–10.0)	0.82

Data are presented as median (interquartile range) or number (%).

* Delta = (baseline measure) – (follow-up measure). This variable was calculated individually.

** Normal range: higher than 1.0.

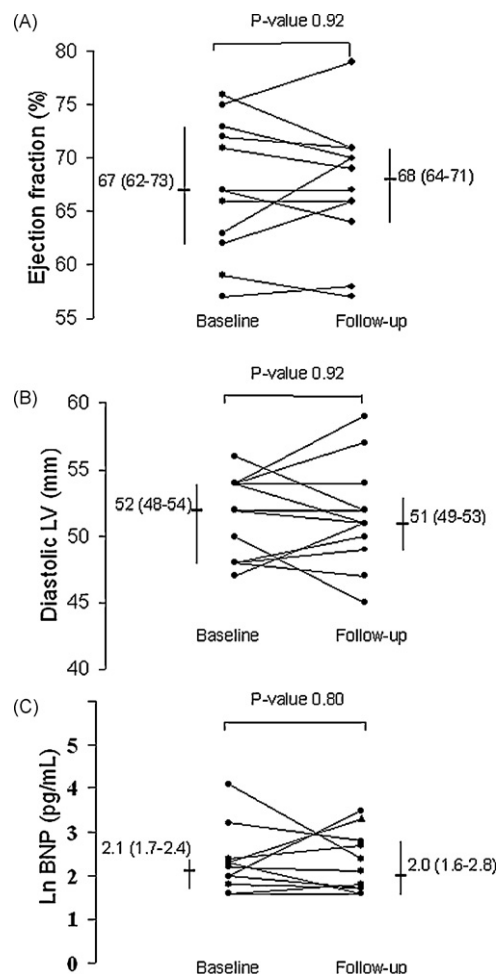


Fig. 1. Individual data of changes in LV ejection fraction (A), LV end-diastolic diameter (B) and BNP levels (C) from baseline to follow-up.

ratio is considered abnormal and associated with LV diastolic dysfunction when bellow 1.0. In the present study, both values were clearly above 1.0, and there was no decline between the first and second measurement. Individual data of LV ejection fraction and LV end-diastolic diameter (Fig. 1) varied between individual patients, but this variability was lower than the expected test–retest reliability reported by the American Society of Echocardiography [27].

No change was observed in median BNP levels comparing baseline to follow-up: 8.3 (IQR 5.3–10.6) pg/mL and 7.3 (IQR 5.1–16.4) pg/mL, respectively ($p = 0.80$). The median intra-patient change was 0.2 (IQR –3.2 to 4.6) pg/mL. Individual data (Fig. 1) showed that no patient had a BNP level higher than 100 pg/mL, and the three patients who demonstrated changes higher than

Table 3
Comparison of segmental values for LV longitudinal strain between patients at follow-up and control group.

	IM group (n = 12)	Control (n = 20)	p-Value
All walls	18.2 (15.9–20.5)	19.1 (17.1–20.2)	0.53
Anterior	18.5 (13.6–20.6)	20.8 (16.5–22.6)	0.27
Anteroseptal	18.5 (14.7–21.0)	19.0 (15.2–21.0)	0.74
Inferior	20.7 (17.9–22.9)	21.0 (19.3–23.9)	0.66
Lateral	15.8 (13.7–19.5)	17.3 (14.7–19.3)	0.45
Posterior	16.7 (13.3–19.3)	15.3 (13.8–19.6)	0.64
Septal	19.2 (16.6–20.2)	20.5 (17.7–21.8)	0.10

Data are presented as median (interquartile range).

the interquartile range over time had changes ranging from 17.7 to 46.7 pg/mL. Two patients had higher BNP levels at follow-up; in one patient the increase can be explained by worsening in renal function caused by antibiotic drug-induced acute interstitial nephritis (estimated creatinine clearance 58 mL/min at baseline and 38 mL/min at follow-up). One patient had an marked decrease of BNP level (from 57.7 to 11.0 pg/mL). This patient we could not provide a clear explanation for the high BNP level at baseline.

Serum cTnI levels remained below the lower limit of normal for all patients at follow-up.

LV longitudinal peak systolic strain measurements are summarized in Table 3. CML patients and healthy controls were similar with respect to age (median 41.0 years [IQR 29.2–48.7] versus 42 years [IQR 33.0–48.2], respectively, $p = 0.99$) and gender (42% versus 60% female sex, $p = 0.26$). There were no differences in LV strain between CML patients and controls across all segments and global strain.

4. Discussion

This pilot study was specifically designed to assess the cardiac effects of imatinib in CML patients using sensitive methods and objective measures of left ventricular function and asymptomatic heart failure. We observed no changes in BNP plasma levels, electrocardiographic parameters and echocardiographic indices of LV systolic and diastolic function over time. Troponin I, which is established as a biomarker of cardiotoxicity associated with other oncologic drugs [28], remained below the lower limit of detection.

The median follow-up time in our study (12.4 months) was considerably longer than in the studies of Perik et al. and Tiribelli et al., which were designed to assess subclinical cardiac toxicity [12,29]. It was not only innovative for performing echocardiographic studies systematically, but also for using strain imaging through two-dimensional speckle-tracking echocardiography, a technique that accurately estimates myocardial function. The median global strain and the median strain of each wall were similar to measures in a healthy control group with similar age and gender distribution and similar ethnicity. Apparently, cardiotoxicity of imatinib is a rare event even during extended treatment time, at least in comparison with other targeted therapies. Our interpretation is that our data suggests that periodical cardiac monitoring seems not required, but longer-term observations are needed to more definitely confirm that it is not necessary. The optimal duration of imatinib therapy has not been determined yet, but discontinuing treatment is not recommended due to the potential for relapse in CLM patients. The possibility that the toxicity profile changes during long-term treatment should not be excluded. Although the present study does not definitively rule out the necessity of routine cardiac monitoring, it suggests that it is safe to perform this monitoring on a yearly basis, as there were no clinical relevant changes in BNP plasma levels, electrocardiographic parameters and echocardiographic indices of LV systolic and diastolic function in a median follow-up time of

12.4 months. BNP levels represent a potential tool for the purpose of monitoring.

Drug-induced cardiotoxicity has been reported with the tyrosine kinase inhibitors dasatinib, nilotinib, sorafenib and lapatinib [30]. These cardiac toxic effects include QT prolongation, arrhythmias, congestive heart failure, pericardial effusion, acute coronary syndromes, hypertension and sudden death. The detection of cardiac events is not systematically included in most clinical trials, so the rates are not well known. LV ejection fraction reduction has been reported with dasatinib (0–3%)[31], sunitinib (10–19%)[32] and lapatinib (2.5%)[33]. Since nilotinib and dasatinib are registered for treating imatinib-resistant CML patients, an important issue is the possibility of a cumulative cardiotoxic effect of these second-line tyrosine kinase inhibitors after initial imatinib use.

The present study has some limitations. The cardiotoxicity assessment could be underpowered by the small sample size. However, there was no evidence whatsoever of a clinically relevant change in LV ejection fraction (median 67% at baseline versus 68% at follow-up; median intra-patient change of 0.5%), fractional shortening, LV diastolic dimension, or BNP (median 8.3 pg/mL at baseline versus 7.3 pg/mL at follow-up; median intra-patient change of 0.2 pg/mL) measurements. In view of these data, it is unlikely that this study has missed large differences between baseline and follow-up measures. Still, a weaker association, which implies a small existing cardiotoxicity risk, measured by small differences in cardiac parameters, might have been missed. A long-term observation is still needed. The available evidence dictates that imatinib therapy should be lifelong, and even in patients with cardiac risk factors it may take a longer time for cardiac toxicity to develop. In a study by Chu et al. to evaluate cardiac events related to sunitinib therapy, the median time to cardiovascular event was 7.0 months, but it ranged from 2.5 to 19.5 months [32].

In addition, the study sample consisted of a selected cohort of CML patients, as the enrollment was performed in a single center. One particularity of this center was the high frequency of patients who had received previous interferon treatment (75%), what can be explained by the country health policy at the beginning of the study. Although imatinib is established as the first-line treatment for CML, in Brazil in that time the medication could be prescribed only for accelerated-phase disease, chronic-phase disease patients with intolerable adverse effects of interferon or after failure of interferon therapy. Cardiotoxicity was described as a very uncommon side effect of interferon treatment, and can be manifested as arrhythmias, conduction disturbances, hypertension or cardiomyopathy. In all cases reported, cardiac function returned to normal after therapy discontinuation [34,35]. There would be a possibility that this pilot study has have included a selected cohort of patients who had a lower than average propensity to develop cardiotoxicity.

A third limitation is that we enrolled patients with CML only. It is also important to evaluate cardiotoxicity in patients taking imatinib to treat other malignancies. It is not known if the propensity to develop an imatinib-related cardiac event is related to the underlying malignancy. Garcia-Alvarez et al. reported a hypereosinophilic syndrome patient who developed severe LV dysfunction after imatinib treatment onset, and LV function was reestablished after early drug withdrawal [10]. Krauth et al. reported a chronic eosinophilic leukemia patient who showed improvement of cardiac function, mitral regurgitation and pulmonary hypertension after low dose imatinib therapy [36].

Furthermore, the study was not designed to evaluate the effect of imatinib in patients with preexistent heart disease. This is a relevant issue, considering that CML is more common in elderly people, who are also the population with higher prevalence of heart failure [37,38]. However, this population has not been sufficiently studied. Retrospective analyses of imatinib trials have shown that heart failure was more frequent in patients with previous medical con-

ditions predisposing to cardiac failure, and the authors suggested that heart failure could have been precipitated or exacerbated by imatinib-associated fluid retention in these patients with a possibly already compromised heart function [5,6]. A study Perik et al. is the only prospective study which included heart failure patients using imatinib. The NT-pro BNP behaved differently in each patient (i.e., increased in one patient and decreased in the other), but both patients remained clinical stable with standard heart failure treatment [12]. Further studies are required to clarify the safety of imatinib use in heart failure patients.

5. Conclusion

In conclusion, this prospective study has not observed changes in cardiac biomarkers, electrocardiographic and echocardiographic parameters in a real world sample of CML patients with extended imatinib treatment. It is probably safe to perform cardiac monitoring on an annual basis, although further research with even longer-term follow-up and a larger sample size is needed to more definitively define the usefulness of regular cardiac monitoring of patients taking imatinib.

Conflict of interest

All authors have no conflict of interest to report.

Acknowledgements

This study was supported by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (478923/2007-4), Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) (PPM 328-08), and Coordenadoria de Aperfeiçoamento do Ensino Superior (CAPES) (BEX 1199-09-9), from Brazil.

Authors' contributions. M.S.M.: provided the design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting the article, revised it critically for important intellectual content; A.L.R. and N.C.D.C.: provided the conception and design of the study, analysis and interpretation of data, revised the manuscript critically for important intellectual content; M.C.P.N. and M.M.B.: acquisition of data, revised the manuscript critically for important intellectual content; M.H.C.R.S.: supplied the acquisition of data; H.N.S.B.: provided the conception and design of the study; M.L.G.: was responsible for the article critically for important intellectual content; E.B.: analysis and interpretation of data, drafting the article, revised it critically for important intellectual content, and all authors gave final approval of the version to be submitted.

References

- Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemianet. *J Clin Oncol* 2009;27:6041–51.
- Blackstein ME, Blay JY, Corless C, Driman DK, Riddell R, Soulieres D, et al. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2006;20:157–63.
- Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol* 2003;21:2138–46.
- Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12:908–16.
- Atallah E, Durand JB, Kantarjian H, Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood* 2007;110:1233–7.
- Verweij J, Casali PG, Kotasek D, Le Cesne A, Reichard P, Judson IR, et al. Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ISC-AGITG study 62005. *Eur J Cancer* 2007;43:974–8.
- Hatfield A, Owen S, Pilot PR. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nat Med* 2007;13:13.
- Park YH, Park HJ, Kim BS, Ha E, Jung KH, Yoon SH, et al. BNP as a marker of the heart failure in the treatment of imatinib mesylate. *Cancer Lett* 2006;243:16–22.
- Breccia M, Cannella L, Frustaci A, Stefanizzi C, Levi A, Alimena G. Cardiac events in imatinib mesylate-treated chronic myeloid leukemia patients: a single institution experience. *Leuk Res* 2008;32:835–6.
- Garcia-Alvarez A, Sitges M, Garcia-Albeniz X, Sionis A, Loma-Osorio P, Bosch X. Atypical cardiac manifestation of hypereosinophilic syndrome and reversible cardiotoxicity to imatinib. *Int J Cardiol* 2008, doi:10.1016/j.ijcard.2008.11.018.
- Turrisi G, Montagnani F, Grotti S, Marinozzi C, Bolognese L, Fiorentini G. Congestive heart failure during imatinib mesylate treatment. *Int J Cardiol* 2009, doi:10.1016/j.ijcard.2009.07.006.
- Perik PJ, Rikhof B, de Jong FA, Verweij J, Gietema JA, Van der Graaf WT. Results of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide and cardiac troponin monitoring in GIST patients do not support the existence of imatinib-induced cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2008;19:359–61.
- Ribeiro AL, Marcolino MS, Bittencourt HN, Barbosa MM, Nunes Mdo C, Xavier VF, et al. An evaluation of the cardiotoxicity of imatinib mesylate. *Leuk Res* 2008;32:1809–14.
- Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007;370:342–50.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117:pe510–26.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM IV*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Bayes de Luna A. *Clinical electrocardiography: a textbook*. 2nd ed. Armonk: Futura Publishing Company; 1998.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440–63.
- Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865–75.
- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527–33.
- Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202–9.
- Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography – from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:234–43.
- Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1334–42.
- Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain – a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1021–9.
- Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:80–4.
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408–17.
- Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American society of echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1086–119.
- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749–54.
- Tiribelli M, Colatutto A, Marin L, Barbina G, Qualizza U, Damiani D, et al. Brain natriuretic peptide level as marker of cardiac function in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients: no evidence of cardiotoxicity of imatinib therapy. *Am J Hematol* 2008;83:517–8.
- Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol* 2009;48:964–70.
- Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, Dorlhiac-Llacer P, Pasquini R, DiPersio J, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood* 2009;113:6322–9.
- Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011–9.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–43.
- Sonnenblick M, Rosin A. Cardiotoxicity of interferon. A review of 44 cases. *Chest* 1991;99:557–61.

- [35] Teragawa H, Hondo T, Amano H, Hino F, Ohbayashi M. Adverse effects of interferon on the cardiovascular system in patients with chronic hepatitis C. *Jpn Heart J* 1996;37:905–15.
- [36] Krauth MT, Binder T, Ohler L, Jager U, Valent P. Improvement of cardiac function, mitral regurgitation and pulmonary hypertension in a patient with chronic eosinophilic leukemia (CEL) after low dose imatinib therapy. *Leuk Res* 2008;32:1779–817.
- [37] Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl. A):6A–13A.
- [38] Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25(18):1614–9.

Research Article

The duration of the use of imatinib mesylate is only weakly related to elevated BNP levels in chronic myeloid leukaemia patients

Milena S. Marcolino^{1*}, Eric Boersma², Nelma C.D. Clementino^{1,3}, Maria do Carmo P. Nunes^{1,4,5}, Márcia M. Barbosa⁵, Maria Helena C.R. Silva¹, Marcel L. Geleijnse² and Antonio L. Ribeiro^{1,4}

¹School of Medicine, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

²Department of Cardiology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

³Hematology Service, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

⁴Cardiology Service, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

⁵Ecocenter, Hospital Socor, Belo Horizonte, Brazil

*Correspondence to:

Milena S. Marcolino, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Professor Alfredo Balena, 190, Sala 157, Santa Efigênia, CEP 30130-100 Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.
E-mail: milenamarc@gmail.com

Abstract

Cardiotoxicity has been feared as a potential side effect of imatinib therapy. Studies with short-term follow-up failed to identify an excess of cardiac events, but longer-term observations are needed to more definitely exclude this adverse effect. This study was designed to assess the cardiac effects of imatinib in patients under long-term treatment. We included 90 chronic myeloid leukaemia (CML) patients under imatinib therapy for a median treatment time of 3.3 years (mean age 48.9 ± 15.1 years). Patients underwent clinical evaluation, electrocardiography, echocardiography (two-dimensional, colour flow, tissue Doppler and strain imaging), brain natriuretic peptide (BNP) and troponin I measurements. Twenty healthy volunteers were included as a control group for strain measurements. The mean ejection fraction was $68 \pm 7\%$ and the median BNP level was 9.6 pg/ml (interquartile range [IQR] 5.7–17.0 pg/ml). Two patients had either an elevated BNP or a depressed ejection fraction (2.2%; 90% CI 0.9–6.8%). Most of troponin I measurements were lower than the detection limit, except for two patients. Longitudinal strain was similar to measurements in healthy controls. A weak relation was observed between log BNP and imatinib treatment duration and dose. There was no relation between these variables and left ventricle ejection fraction. In conclusion, imatinib-related cardiotoxicity is an uncommon event in CML patients, even during long-term treatment. Therefore, its use should not be cause of great concern, and the usefulness of regular cardiac monitoring all patients while on imatinib therapy is questionable. Copyright © 2010 John Wiley & Sons, Ltd.

Keywords: imatinib; cardiotoxicity; BNP; speckle-tracking echocardiography

Received: 23 July 2010
Accepted: 4 August 2010

Introduction

Imatinib mesylate has profoundly changed the management of chronic myeloid leukaemia (CML) and advanced gastrointestinal stromal tumours (GIST) and has become the standard first-line treatment for these diseases [1,2]. The effectiveness of imatinib has also been demonstrated in several other diseases [3,4], and its chronic use has been growing, despite its significant cost.

As a target therapy, imatinib inhibits BCR-ABL, platelet derived growth factor receptor (PDGFR) and c-Kit tyrosine kinases that are overexpressed in cancer cells. Tyrosine-kinases are also expressed in normal tissues and play a role in the normal physiology of many organ systems, including the cardiovascular system [5]. Imatinib-induced heart failure was observed in animal models and in patients [6], and endomyocardial biopsies showing characteristics of toxin-induced myopathies have been observed in heart failure patients [6]. Therefore, cardiotoxicity has been

feared as a potential side effect of imatinib therapy, probably related to ABL inhibition [6], and led to great concerns among physicians and patients.

Although cases of imatinib-related heart failure have been reported in several other studies [7–11], the true incidence of this side effect is still uncertain. Retrospective analyses of the larger Phase III trials questioned the clinical significance of imatinib-induced heart failure and suggested that it is an uncommon event, with similar incidence rates as expected in an age and gender matched population [12,13]. However, imatinib-related pathological changes in the myocardium do not necessarily translate into clinical significant cardiac toxicity. The risk of imatinib-induced cardiotoxicity has not been accurately defined in these trials, as the detection of cardiac endpoints was based upon clinical evaluation and chest X-ray only, methods considered insensitive to diagnose asymptomatic heart failure. Therefore, the real incidence of imatinib-induced heart failure might have been overlooked [14].

Distinguishing between symptoms of heart failure and chemotherapy-related adverse effects can be challenging. Consequently, accurate and specific tests, including cardiac biomarkers and echocardiography, are essential for monitoring patients to detect subclinical imatinib-induced cardiotoxicity.

Studies by Tiribelli *et al.* in five imatinib-treated CML patients and by Perik *et al.* in 55 GIST patients have not observed changes in brain natriuretic peptide (BNP) and NT-pro BNP plasma levels, respectively, in a 3-month follow-up [15,16]. Troponin T measurements also remained below the lower limit of normal in all patients [16]. A study by Marcolino *et al.* in 12 CML patients and a median treatment time of 12.4 months observed no changes in BNP levels and measurements of left ventricular (LV) systolic function by echocardiography [17]. However, longer-term observations are needed to more definitely exclude imatinib-induced cardiotoxicity. The optimal duration of imatinib therapy has not been determined yet, but discontinuing treatment is not recommended due to the potential for relapse in CML and rapid progression in GIST patients [18,19]. Furthermore, the possibility that the toxicity profile changes during long-term treatment should not be excluded.

Currently, there is lack of evidence regarding cardiac effects of long-term imatinib therapy, and this study was designed to overcome this limitation. We aimed to elucidate the cardiac effects in CML patients who were treated with imatinib mesylate during at least 1 year as part of routine clinical care, using cardiac biomarkers and objective and sensitive measures of LV function, including strain imaging.

Methods

Study design and patient selection

This cross-sectional study enrolled 90 consecutive CML patients using imatinib from the outpatient clinic of the Haematology Service of the Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Brazil, an academic tertiary referral centre, from April to December 2008. Eligible patients were at least 18 years old, had a confirmed diagnosis of CML [20] and had been under imatinib therapy for at least 12 months. Exclusion criteria were any established heart disease, resistant arterial hypertension [21], significant anaemia (haemoglobin lower than 9g/dl), chronic obstructive pulmonary disease (suggested by clinical signs, symptoms, risk factors and radiologic abnormalities or confirmed by spirometry) and history of alcohol or substance abuse (DSM-IV criteria) [22].

The study was approved by the institutional review board of the UFMG, and all patients gave written informed consent.

Cardiac evaluation

Medical history, physical examination focusing on signs and symptoms related to heart failure, electrocardiography, transthoracic echocardiogram, BNP and troponin I measurements were obtained from all patients. Medical

records were reviewed to collect information on previous use of other drugs and the accumulated imatinib dosage. As part of routine of our outpatient clinic, patient compliance was checked monthly on pharmacy records.

A 12-lead electrocardiogram with computerized measurements of electrocardiographic parameters was performed. Electrocardiogram (ECG) abnormalities were analysed by the first author using standard criteria [23].

A comprehensive echocardiogram with colour flow, tissue Doppler and speckle tracking imaging was performed using a Vivid 7 system (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) with an electronic harmonic imaging high-resolution transducer of variable frequency (4–12 MHz). The exams were carried out by two experienced cardiologists blinded to the data.

M-mode measurements were performed according to the recommendations of the American Society of Echocardiography [24,25] and LV ejection fraction (EF) was measured by the Teichholz method, as patients were not expected to have abnormal segmental contractility. Diastolic function was assessed by pulsed-wave Doppler of the mitral inflow, as previously validated [26]. Tissue Doppler was performed at the septal and lateral mitral annulus and the systolic (S), early (e') and late (A') diastolic velocities were measured. E/e' ratio was calculated to estimate LV filling pressures, as previously described [27].

Longitudinal strain (speckle-tracking), a new technique to accurately estimate myocardial function and contractility was also performed in an attempt to detect subclinical myocardial dysfunction, as previously described [28–31].

Since myocardial strain might potentially be influenced by age, gender and ethnicity and normal ranges for different populations need to be established [31], 20 healthy volunteers were enrolled as a control group for these measurements. All of these individuals were free from cardiovascular risk factors or a known cardiac disease and gave informed consent.

For the quantitative determination of BNP, venous blood was collected in potassium EDTA (1 mg/ml of blood) and analysed within 1 h using the Triage BNP Test (Biosite, San Diego, California), a point-of-care fluorescence immunoassay. Precision, analytical sensitivity, stability characteristics and measurable range of the assay (5.0–1300.0 pg/ml) have been previously described [32]. The upper limit of normal considered in this study was 100 pg/ml [33]. cTnI was quantified by VIDAS[®] Troponin I Ultra assay (Biomérieux, Marcy L'Etoile, France), an enzyme-linked fluorescent immunoassay, following manufacturer guidelines. The lower range of detection is 0.01 µg/L.

Endpoint measures

Primary endpoint measurements were LV EF and BNP levels. Secondary endpoints were signs and symptoms of heart disease, including dyspnea, syncope, palpitations, elevated jugular venous pressure, third and fourth heart sounds. Although peripheral oedema may be a sign of heart disease, it was not included as a cardiac endpoint because it has been reported as a frequent adverse effect of imatinib therapy. We also considered troponin I levels, LV end-

diastolic dimension, LV fractional shortening, strain measurements and electrocardiographic parameters.

Sample size calculation

Based on previous investigations, we assumed that 4% of patients would have a BNP level higher than the upper limit of normal of 100 pg/ml or a depressed EF (<50%) [10]. Then, the chosen sample of 90 patients is large enough to rule out a proportion of 10% at an α -level of 0.05 (1-sided test) and a power ($1-\beta$) of 90%.

Statistical analysis

The statistical analysis was done using SPSS Statistical software (SPSS Inc., Chicago, Illinois) release 17.0. Distributions of data were examined for normality by using Kolmogorov–Smirnov tests. As BNP values were skewed, a natural logarithmic transformation was applied (log BNP). Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation or median (interquartile range), as appropriate. Categorical variables were expressed as counts and percentages. Ninety percent confidence intervals (CI) were calculated for the point estimates of high BNP levels and decreased EF.

To investigate the hypothesis that log BNP and/or LV EF might be related to imatinib treatment duration and imatinib dose, linear regression analyses were performed. Preliminary analyses were conducted to ensure no violation of the assumptions of normality, linearity, multicollinearity and homoscedasticity. Univariate analyses were then applied to assess the association between each primary outcome and the independent variables imatinib treatment duration and imatinib dose. Both variables were significantly related to log BNP, but no significant association at $p < 0.15$ was observed with LV EF. Therefore, a multivariate regression model was constructed only for log BNP to adjust for potential confounders. Nine potential confounders were chosen based on prior research of their relationship with cardiopathy and/or BNP levels, and included age, gender, history of hypertension, history of diabetes, body mass index, obesity, β -blocker use, diuretics use, previous interferon (IFN) usage and estimated creatinine clearance (Cockcroft and Gault equation). An extended model including all (potential) confounders was constructed. A backward deletion procedure was then applied, and variables were stepwise eliminated until all p -values were lower than < 0.15 , thus creating a restricted model. Regression coefficients and standard errors are reported for the final model, as well as the percentage of the explained variance (R^2 value).

A p -value of 0.05 was considered statistically significant and all p -values are two-tailed.

Results

Ninety patients were enrolled, 87 were in chronic-phase CML and three patients in accelerated phase. Seven

patients were receiving imatinib for CML relapse after allogeneic stem-cell transplantation. The median duration of imatinib treatment duration was 3.3 years (interquartile range [IQR] 2.2–4.8 years, range 1.3–7.1 years), and the median dose per day was 400 mg (IQR 400–432 mg). This leads to the median cumulative dose of 527 g (IQR 368–715 g, range from 182 to 1546 g) and the median dose per weight of 6.4 mg/kg (range from 2.8 to 12.4 mg/kg, IQR 5.2–7.3 mg/kg). The observed rate of complete haematological response (defined as WBC $< 10 \times 10^9/L$, basophils $< 5\%$, no myelocytes, promyelocytes, myeloblasts in the differential, platelet count $< 450 \times 10^9/L$, spleen nonpalpable) was 100%, major cytogenetic response was 89% (0–35% Philadelphia chromosome positive [Ph+] metaphases) and complete cytogenetic response was 79% (no Ph+ metaphases). Twenty-four percent of the patients had complete response (undetectable BCR-ABL mRNA transcripts by real time quantitative PCR in two consecutive blood samples of adequate quality) and 69% had major molecular response (ratio of BCR-ABL to ABL $< 0.1\%$ on the international scale) [1].

Previous use of hydroxyurea was reported in 85 patients (94%) and of IFN in 68 patients (76%); median IFN treatment time was 0.9 year (ranging from less than one full month to 7.2 years, IQR 0.2–1.6 years).

Clinical features are summarized in Table 1. Regarding secondary outcomes, 33% of patients reported dyspnea (no orthopnea or paroxysmal nocturnal dyspnea), 11% reported one episode of syncope (probably vasovagal syncope, most of them during bone marrow aspiration) and 30% reported palpitations at rest. No patient had elevated jugular venous pressure or third heart sound, but 19% had fourth heart sound (60% of them had arterial hypertension).

Electrocardiographic abnormalities and echocardiographic parameters are summarized in Table 2. Only one patient (1.1%; 90%CI 0.4–5.1%), a 75-year old woman, had a depressed EF (43%), without abnormal

Table 1. Clinical features

Age	48.9 \pm 15.1
Female sex	49 (54)
Body mass index	25.6 \pm 4.8
Heart rate (beats/min)	71 (65–80)
SBP (mmHg)	120 (117.5–130)
DBP (mmHg)	80 (70–80)
Lower limb oedema	30 (33)
Arterial hypertension	24 (27)
Diabetes	6 (7)
Hyperlipidemia	14 (16)
Obesity	13 (14)
Thyroid disorder	11 (12)
Past smoking	28 (31)
Smoking	2 (2)
β -blocker use	3 (3)
Diuretic use	21 (23)
Previous interferon use	68 (76)
Family history of CAD	10 (11)
Family history of sudden death	9 (10)
Creatinine clearance, estimated (ml/min)	80 \pm 24

Data are presented as mean \pm standard deviation, median (interquartile range) or number (%).

Table 2. Electrocardiographic features and Doppler echocardiographic measurements

Short PR interval	2 (2)
Prolonged QTc	7 (8)
Premature supraventricular beats	0
Premature ventricular beats	3 (3)
Conduction disturbances	7 (8)
ST-T abnormalities	8 (9)
LV ejection fraction (%)	68 ± 7
LV end-diastolic dimension (mm)	51 (47–53)
LV systolic dimension (mm)	31 (28–33)
Fractional shortening (%)	37 (34–41)
Left atrial dimension (mm)	36 ± 4
E/A velocity ratio	1.4 (0.9–1.7)
Deceleration time (ms)	230 (208–251)
Septal E/e' ratio	8.0 (6.4–10.1)
RV diastolic diameter (mm)	16 (13–20)

Data are presented as mean ± standard deviation, median (interquartile range) or number (%).

segmental contractility. An echocardiogram was performed 11 months before the evaluation that was conducted in the context of this study, and she then presented with an EF of 70%. No other clinically relevant abnormalities were observed (Table 3).

The median BNP level was 9.6 pg/ml (IQR 5.7–17.0 pg/ml). Only one patient (1.1%; 90%CI 0.4–5.1%) had an elevated BNP level. Most of troponin I measures were lower than the detection limit, except for two patients. We found no other clinically relevant abnormalities (Table 3). Thus, two patients had either an elevated BNP or a depressed EF (2.2%; 90%CI 0.9–6.8%), thus the possibility that the fraction of patients with signs of cardiotoxicity is higher than 6.8% can be excluded with 95% certainty.

Peak systolic strain measurements are summarized in Table 4. CML patients and healthy controls were similar with respect to gender (56% vs. 60% women, respectively, $p=0.81$), but different regarding age (mean 48.8 ± 15.1 years vs. 41.3 ± 11.5 years in controls, $p=0.01$). There were no differences in global or segmental LV longitudinal strain between CML patients and controls.

Linear regression analysis

In univariate analysis, no significant association was observed between imatinib treatment duration ($p=0.22$) or imatinib dose ($p=0.56$) and LV EF (Figure 1A and B). A statistically significant, but weak association was observed between imatinib treatment duration (regression

Table 4. Comparison of segmental values for LV strain between IM patients and control group

	IM group	Control	p-value
All walls †	19.3 ± 2.6	18.9 ± 3.0	0.63
Anterior	19.3 ± 4.0	19.3 ± 5.2	1.00
Anteroseptal	18.5 ± 3.4	18.8 ± 3.8	0.78
Inferoseptal	21.0 ± 3.2	21.3 ± 2.7	0.68
Lateral	18.2 ± 4.0	17.6 ± 3.8	0.53
Posterior	18.5 ± 4.5	16.5 ± 4.5	0.08
Septal	20.1 ± 3.0	20.0 ± 3.6	0.88

Data are presented as mean ± standard deviation.

†LV strain of all segments could be assessed in 77 patients (85%).

coefficient 0.10/year, standard error 0.05, $p=0.048$, R^2 0.044) and log BNP (Figure 1C). The relation between imatinib dose (regression coefficient 0.05/100 g, standard error 0.03, $p=0.108$, R^2 0.033) and log BNP was statistically nonsignificant (Figure 1D).

In multivariate analysis, history of hypertension, history of diabetes, body mass index, obesity, IFN usage and estimated creatinine clearance were not significantly related to log BNP at $p < 0.15$. Therefore, the final model included imatinib treatment duration and imatinib dose, with adjustment for age, gender and β -blocker use. The total variance explained by the model was 44% (R^2 0.44, $p < 0.001$; Table 5). It was observed that the real contribution of imatinib treatment duration and dose was weak, as the main variables to determine the variance explained by the model were age, gender and β -blocker use (R^2 0.37, standard error 0.59, $p < 0.001$).

Discussion

The present study was specifically designed to assess the cardiac effects of long-term imatinib treatment in CML patients. Patients on imatinib treatment for a median treatment time of 3.3 (2.2–4.8) years were systematically submitted to a comprehensive cardiac evaluation using sensitive methods to detect asymptomatic heart failure, which included cardiac biomarkers and sensitive measures to LV function (standard echocardiography and speckle-tracking echocardiography). The patients were treated off clinical protocol and, therefore, are more representative of the general population of patients currently receiving imatinib.

This study confirmed that cardiotoxicity of imatinib is a rare event, even during prolonged treatment time. No

Table 3. Data from three patients with cardiac abnormalities

Age	Gender	Treat. time (months)	Cum. dose (g)	SH	DM	TX	IFN	CI Cr (ml/min)	Trop. (μ g/L)	BNP (pg/ml)	EF (%)	LVD (mm)	FS (%)
32	F	35.8	437	–	–	+	+	86.4	0.11	<5.0	61	46	33
71	M	64.3	784	+	–	–	+	41.2	<0.01	124	67	60	37
75	F	36.9	401	+	–	–	–	35.1	0.04	98.2	43	51	21

Treat. time: imatinib treatment time (months); cum. dose: cumulative dose (g); SH: systemic hypertension; TX: previous bone marrow transplantation; IFN: previous use of interferon; CI Cr: estimated creatinine clearance (Cockcroft and Gault equation); trop: troponin I; EF: ejection fraction; LVD: left-ventricle end-diastolic dimension; FS: fractional shortening.

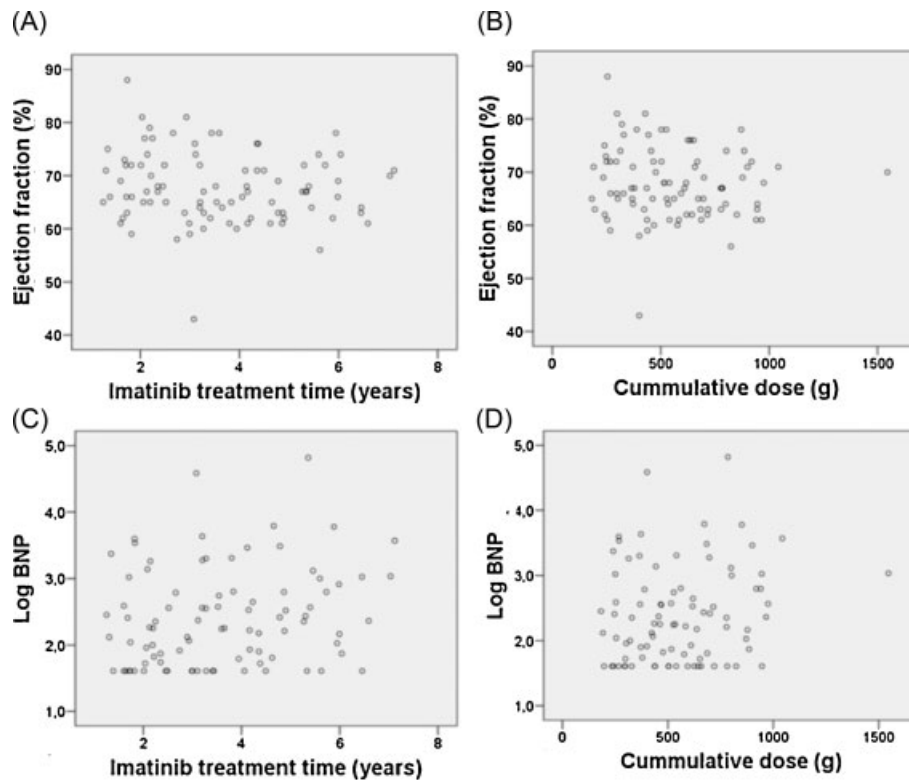


Figure 1. Relation between imatinib treatment duration (A) and dose (B) and left ventricle ejection fraction. Relation between imatinib treatment duration (C) and dose (D) and log BNP.

differences in LV longitudinal strain measurements were observed between patients using imatinib and healthy controls, only one patient presented a BNP level higher than 100 pg/ml and only one presented a depressed EF. Although both had arterial hypertension, no other clinically relevant abnormalities were found. The cross-sectional design precludes the establishment of a causal relationship between imatinib use and elevated BNP level and depressed EF. However, the patient who had a dramatic worsening in LV systolic function (the EF went from 70 to 43% in 1 year) probably suffered of imatinib-induced cardiotoxicity, since she had neither a history of myocardial infarction nor evidence of abnormal segmental contractility.

This study also confirmed that clinical evaluation only is unreliable to diagnose heart failure in CML patients. Although 33% of patients reported dyspnea, objective cardiac evaluation showed that they neither have systolic heart failure, nor elevated filling pressures, since E/e' ratio

was normal. Otherwise, the only patient observed to have LV systolic dysfunction (EF 43%) did not report dyspnea. Although the usefulness of regular cardiac monitoring all patients while on imatinib therapy is not established, this study confirmed that specific tests, including cardiac biomarkers and echocardiography, are indeed essential to detect imatinib-induced cardiotoxicity.

A significant relation was observed between log BNP and imatinib treatment duration and imatinib dose. Although this association was statistically significant, even after adjusting for potential confounders (age, gender and β -blocker use), the association was weak, as can be observed by the low percentage explained variance by imatinib treatment duration and dose and by the dispersion and the slope in the scatterplots. This observation, in combination with the absence of a relation between treatment time (dose) and LV EF, confirms that imatinib cardiotoxicity is uncommon, even after the long-term treatment. Its clinical relevance and the real necessity of monitoring all patients are both questionable.

In contrast to our findings with imatinib, studies with sunitinib, a multitarget tyrosine-kinase inhibitor which also inhibits PDGFR and c-kit, observed a relatively high incidence of drug-induced cardiotoxicity during extended follow-up. The percentage of patients experiencing a decline in LV EF to less than the lower limit of normal has increased from 10% in the initial report to 20% in patients using sunitinib for a median treatment time of 7.7 months [34]. Drug-induced cardiotoxicity is not a class-effect among tyrosine-kinase inhibitors. The pattern, clinical manifestations, incidence and relation to the treatment

Table 5. Correlation of log BNP with age, gender, β -blocker use, imatinib treatment time and imatinib dose per day

	B	Standard error	p-value
Constant	0.09	0.52	0.865
Age (10 years)	0.26	0.04	<0.001
Gender	-0.44	0.12	0.001
β -blocker use	1.03	0.34	0.003
Treatment time (years)	0.10	0.04	0.016
Dose per day (100g)	20.57	8.99	0.025

time are also different depending on the drug. The function of the specific tyrosine-kinase when inhibited seems to be the determinant factor [35].

We do not exclude the possibility that cardiotoxic effects of imatinib may be related to the baseline disease. An unexplained feature of imatinib therapy is the fact that the incidence and severity of side effects appear to be different in patients with CML and GIST, although drug dose and treatment schedule are the same [13]. No prospective study has systematically evaluated subclinical cardiac toxicity in long-term treated GIST patients.

The present study has some limitations. Due to its cross-sectional design, it is not possible to definitively determine causality between decreased EF and high BNP level and imatinib use. In addition, the sample size was not appropriate to reliably exclude incidences around 1–5% with sufficient certainty. As CML is a rare disease, with an incidence of 1–2 cases per 100 000 people every year, to better study this rare effect, the best solution would be to perform multicentre studies and meta-analyses.

Furthermore, the study sample consisted of a highly selected cohort of CML patients from a single centre, with a high number of patients who had received previous IFN treatment (76%) without cardiac side effects. Thus, our study might have included a selected cohort of patients who had a lower than average propensity to develop cardiotoxicity.

Conclusion

In conclusion, the present study observed that imatinib-related cardiotoxicity is an uncommon event in CML patients, even during long-term treatment. Therefore, its use should not cause great concern among patients and physicians. No relation was observed between imatinib dose and treatment time and LV EF and a weak association was observed between these variables and log BNP. LV strain measures were similar between patients and healthy controls. Thus, the usefulness of regular cardiac monitoring all patients while on imatinib therapy is questionable.

Acknowledgements

This study was supported by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [478923/2007-4 to A.L.R.], Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) [PPM 328-08 to A.L.R.], Coordenadoria de Aperfeiçoamento do Ensino Superior (CAPES) [BEX 1199-09-9 to M.S.M.] from Brazil. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

References

1. Baccarani M, Cortes J, Pane F, *et al.* Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 6041–6051.

2. Blackstein ME, Blay JY, Corless C, *et al.* Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2006; **20**: 157–163.
3. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, *et al.* Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1038–1042.
4. Gotlib J, Cools J, Malone JM 3rd, Schrier SL, Gilliland DG, Coutre SE. The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood* 2004; **103**: 2879–2891.
5. Chintalgattu V, Patel SS, Khakoo AY. Cardiovascular effects of tyrosine kinase inhibitors used for gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; **23**: 97–107.
6. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, *et al.* Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006; **12**: 908–916.
7. Park YH, Park HJ, Kim BS, *et al.* BNP as a marker of the heart failure in the treatment of imatinib mesylate. *Cancer Lett* 2006; **243**: 16–22.
8. Breccia M, Cannella L, Frustaci A, Stefanizzi C, Levi A, Alimena G. Cardiac events in imatinib mesylate-treated chronic myeloid leukemia patients: a single institution experience. *Leuk Res* 2008; **32**: 835–836.
9. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Garcia-Albeniz X, Sionis A, Loma-Osorio P, Bosch X. Atypical cardiac manifestation of hypereosinophilic syndrome and reversible cardiotoxicity to imatinib. *Int J Cardiol* 2010; **139**: e29–31.
10. Ribeiro AL, Marcolino MS, Bittencourt HN, *et al.* An evaluation of the cardiotoxicity of imatinib mesylate. *Leuk Res* 2008; **32**: 1809–1814.
11. Turrisi G, Montagnani F, Grotti S, Marinozzi C, Bolognese L, Fiorentini G. Congestive heart failure during imatinib mesylate treatment. *Int J Cardiol* 2009; DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.07.006
12. Atallah E, Durand JB, Kantarjian H, Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood* 2007; **110**: 1233–1237.
13. Verweij J, Casali PG, Kotasek D, *et al.* Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ISG-AGITG study 62005. *Eur J Cancer* 2007; **43**: 974–978.
14. Rosti G, Martinelli G, Baccarani M. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nat Med* 2007; **13**: 15.
15. Tiribelli M, Colatutto A, Marin L, *et al.* Brain natriuretic peptide level as marker of cardiac function in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients: no evidence of cardiotoxicity of imatinib therapy. *Am J Hematol* 2008; **83**: 517–518.
16. Perik PJ, Rikhsaf B, de Jong FA, Verweij J, Gietema JA, van der Graaf WT. Results of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide and cardiac troponin monitoring in GIST patients do not support the existence of imatinib-induced cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2008; **19**: 359–361.
17. Marcolino MS, Ribeiro AL, Clementino NCD, *et al.* The use of imatinib mesylate has no adverse effects on the heart function. Results of a pilot study in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2010; DOI: 10.1016/j.leukres.2010.07.011
18. O'Brien S, Berman E, Borghaei H, *et al.* National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN). Practice Guidelines in Oncology[™]: Chronic Myelogenous Leukemia Version 2.2010. 2009. Available at: <http://www.nccn.org/>
19. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, *et al.* Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1107–1113.
20. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007; **370**: 342–350.

21. Calhoun DA, Jones D, Textor S, *et al.* Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; **117**: 510–526.
22. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders—DSM IV* (4th edn). American Psychiatric Association: Washington, DC; 1994.
23. Bayes de Luna A. *Clinical Electrocardiography: A Textbook* (2nd edn). Futura Publishing Company: Armonk; 1998.
24. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, *et al.* Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; **18**: 1440–1463.
25. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, *et al.* Report of the American Society of Echocardiography Committee on nomenclature and standards in two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1980; **62**: 212–217.
26. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**: 865–875.
27. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 1527–1533.
28. Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; **16**: 1334–1342.
29. Serri K, Reant P, Lafitte M, *et al.* Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 1175–1181.
30. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, *et al.* Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; **17**: 1021–1029.
31. Marwick TH, Leano RL, Brown J, *et al.* Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; **2**: 80–84.
32. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 202–209.
33. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**: 2357–2368.
34. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, *et al.* Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; **370**: 2011–2019.
35. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol* 2009; **48**: 964–970.

Imatinib treatment duration is related to decreased estimated glomerular filtration rate in chronic myeloid leukemia patients

M. S. Marcolino^{1*}, E. Boersma², N. C. D. Clementino^{1,3}, A. V. Macedo^{1,3}, A. D. Marx-Neto¹, M. H. C. R. Silva¹, T. van Gelder^{4,5}, K. M. Akkerhuis² & A. L. Ribeiro^{1,6}

¹School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; ²Department of Cardiology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands; ³Hematology Service, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; ⁴Departments of Internal Medicine; ⁵Hospital Pharmacy, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands; ⁶Cardiology Service, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Received 19 September 2010; revised 3 November 2010; accepted 10 November 2010

Background: We analyzed the incidence of acute kidney injury and chronic renal failure in chronic myeloid leukemia (CML) patients using imatinib and investigated whether there is a relation between duration of imatinib therapy and decrease in estimated glomerular filtration rate (GFR).

Patients and methods: One hundred five CML patients on imatinib therapy were enrolled. Creatinine, urea, uric acid, and potassium measurements from imatinib treatment onset until the end of follow-up (median 4.5 years) were included in the analysis. GFR was estimated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation.

Results: During follow-up, 7% of patients developed acute kidney injury; creatinine levels returned to baseline in only one of them. According to the regression equation, the mean baseline value of the estimated GFR was 88.9 ml/min/1.73 m². Estimated GFR decreased significantly with imatinib treatment duration; the mean decrease per year was 2.77 ml/min/1.73 m² ($P < 0.001$); 12% of patients developed chronic renal failure. Age, hypertension, and a history of chronic renal failure or interferon usage were not significantly related to the mean decrease in the estimated GFR over time.

Conclusion: The introduction of imatinib therapy in nonclinical trial CML patients is associated with potentially irreversible acute renal injury, and the long-term treatment may cause a clinically relevant decrease in the estimated GFR.

Key words: acute kidney injury, adverse effects, chronic renal failure, drug-induced nephrotoxicity, imatinib, protein kinase inhibitors

introduction

Imatinib mesylate was the first tyrosine kinase inhibitor to be successfully used in clinical practice. It represents a prototype of therapeutic agents that are characterized by target specificity and optimal therapeutic index [1]. Its introduction has revolutionized the management of chronic myeloid leukemia (CML) and advanced gastrointestinal stromal tumors. Imatinib is not only more effective in delaying disease progression and improving survival time but is also associated with fewer adverse effects compared with traditional chemotherapy, including interferon (IFN) and busulfan. Therefore, it has become the first-line treatment of these diseases [2, 3].

Although the efficacy and tolerability of imatinib represents a major improvement over conventional chemotherapies, the drug exhibits off-target effects. Imatinib was designed to specifically target BCR-ABL, a protein with autonomous tyrosine kinase activity, originated from the BCR-ABL fusion gene, which was formed by the juxtaposition of a portion of the

human homolog of the Abelson murine leukemia (ABL) gene from chromosome 9 and the breakpoint cluster region (BCR) gene of chromosome 22. Many off-target kinases, however, are also affected [4]. A number of case reports suggest that imatinib may be associated with acute renal failure [5–10]. Some authors suggested that this adverse effect may be caused by two possible mechanisms: tumor lysis syndrome, with precipitation and deposition of uric acid in the renal tubules, and toxic tubular damage. Tubular cells are susceptible to the toxic effects of drugs, as they have a role in concentrating and reabsorbing the glomerular filtrate, what exposes them to high levels of circulating toxins [11]. In the case of imatinib, the toxic effect may be related to platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) inhibition [12]. Platelet-derived growth factor β -chain (PDGF- β) expression has been reported in proximal tubules and mesangial and interstitial cells [13]. It has been shown in animal models that PDGF- β /PDGFR axis plays an important role in renal tubular cell regeneration after acute tubular necrosis [14]. So, by inhibiting PDGFR, imatinib may interfere in tubular repair mechanisms.

Trials in chronic phase CML patients have not reported any case of acute renal failure as an adverse effect of imatinib [15, 16]. A phase I study in blast crisis CML and acute

*Correspondance to: Dr M. S. Marcolino, School of Medicine, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Professor Alfredo Balena, 190, Sala 157, Santa Efigênia, CEP 30130-100 Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.
Tel: +55-31-34099823; Fax: +55-31-34099000; E-mail: milenamarc@gmail.com

lymphoblastic leukemia patients reported just one case (1.7%) of acute renal failure probably related to imatinib [17]. However, patients with creatinine >1.5 times the institutional upper limit of normal were excluded from these trials. Considering that CML is more common in elderly people, with a median age at diagnosis of ~65 years, and that the prevalence of decreased glomerular filtration rate (GFR; <90 ml/min/1.73 m², as defined by the National Kidney Foundation) can be as high as 60% in 60- to 69-year-old individuals and even 74% in older individuals [18, 19], the exact incidence of this adverse effect in nonclinical trial patients is still uncertain. Additionally, there is lack of evidence regarding the effect of long-term imatinib treatment on renal function and the occurrence of chronic progressive renal failure in these patients.

The present study was designed to overcome this limitation. Our objective was to assess the incidence of acute kidney injury and chronic renal failure in CML patients using imatinib without a particular selection of renal function or age at study entry. Another objective was to elucidate whether there is a relation between duration of imatinib therapy and decrease in estimated GFR.

patients and methods

study design and patient selection

This observational study enrolled 105 CML patients receiving imatinib therapy who were included in a study by Ribeiro et al. [20] to assess imatinib cardiotoxicity. In that study, there were 103 patients using imatinib, but some control patients also started the imatinib therapy during follow-up and were included in this study.

Patients were recruited at the outpatient clinic of the Hematology Service of the Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Brazil, an academic tertiary referral hospital. Confirmation of diagnosis was obtained by either the Philadelphia chromosome identification or the BCR-ABL transcripts, or both, in peripheral blood or bone marrow cells. Eligible patients were at least 18 years old. Exclusion criteria were any kind of established heart disease (valvular or congenital heart disease, heart failure, pacemaker usage, and history suggestive of coronary heart disease or arrhythmias), resistant arterial hypertension (blood pressure that remained above target levels in spite of the concurrent use of three antihypertensive agents of different classes at optimal doses) [21], significant anemia (hemoglobin <9 g/dl), chronic obstructive pulmonary disease (suggested by clinical signs, symptoms, risk factors, and radiological alterations or confirmed by spirometry), and history of alcohol or substance abuse or dependence (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition criteria), as reported previously [20]. Renal disturbances were not considered to be exclusion criteria in this study.

The study was approved by the institutional review board of UFMG, and all patients gave written informed consent.

imatinib treatment and data collection

According to the country health policy and our institution protocol at the time these patients were diagnosed, all patients received initial treatment with a xanthine oxidase inhibitor and hyperhydration, regardless of the peripheral white blood cell (WBC) count or uric acid concentration at diagnosis. Unless WBC counts were <20 × 10⁹/l, patients also received cytoreductive therapy (hydroxyurea) before initiation of CML treatment with IFN- α or imatinib. IFN- α was initiated in chronic phase CML patients. Imatinib was initiated in cases of accelerated disease or blast crises and, in chronic phase disease, in cases of relapsed or refractory CML or in patients who were unable to tolerate IFN.

Imatinib dose was at the discretion of the treating physician (hematologist) and was not specified in the research protocol (observational study). Patient compliance was verified at each appointment and also monthly in pharmacy records, as part of patient care. A case report form was developed to collect data regarding the use of imatinib and concomitant use of other drugs.

Medical records were reviewed to collect creatinine, urea, uric acid, and potassium measurements. All laboratory measurements of these parameters from the start of imatinib treatment were recorded for all patients. Information about co-medication and clinical events that might be responsible for creatinine changes was also collected.

end point definitions

The primary laboratory end points were creatinine and estimated GFR. Although creatinine is not a sensitive method to estimate the renal function (>40% of renal function has to be affected before it is able to detect decreases in GFR) [22], there is accumulating evidence that small increments in serum creatinine are associated with short- and long-term adverse outcomes [23]. GFR was estimated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation, which was shown to be more precise and accurate than the Modification of Diet in Renal Disease Study equation, especially at estimated GFRs >60 ml/min/1.73 m² [24].

The primary clinical outcomes were acute kidney injury and chronic renal failure. In this study, acute kidney injury was defined as an increase in serum creatinine of ≥ 0.3 mg/dl or a percentage increase in serum creatinine of $\geq 50\%$ when comparing the serum level before and the first one after the start of imatinib treatment. Although small increments in serum creatinine are often attributed to laboratory variations, 0.3 mg/dl increments are unlikely to be due to this variation [23]. Chronic renal failure was defined as an estimated GFR ≤ 60 ml/min/1.73 m² persisting for at least 3 months. This outcome was measured only among patients with an estimated GFR of at least 60 ml/min at baseline [22, 25].

statistical analysis

The statistical analysis was carried out using SAS (SAS Institute, Cary, NC) version 9.2 and SPSS statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL) release 17.0. Distributions of data were examined for normality by using Kolmogorov-Smirnov tests. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD) or median [interquartile range (IQR)], as appropriate. Categorical variables were expressed as counts and percentages.

To investigate the hypothesis that creatinine and estimated GFR might be related to imatinib treatment duration, subject-level linear regression analysis was carried out. The linear regression of estimated GFR on treatment duration was determined for each patient and was summarized by patient-based intercepts and slopes. We report mean values and SDs for both statistics. Unpaired *t*-test was used to compare the differences in baseline estimated GFR and slope according to demographic and clinical characteristics. The clinical characteristics were chosen based on prior research of their relationship with nephropathy and/or creatinine levels (age, hypertension, diabetes, chronic renal failure at baseline, and previous IFN treatment).

A *P* value of 0.05 was considered statistically significant and all *P* values are two-tailed.

results

patients

This study enrolled 105 patients, 100 (95%) of whom were in chronic phase CML, 4 (4%) in accelerated phase, and 1 patient in blast crisis. Seven patients were receiving imatinib for CML relapse after allogeneic stem-cell transplantation. The

prognostic score of Sokal [26] was determined in 84 (80%) patients at the time of diagnosis; it was not available for some patients who were referred from outside centers. The mean value was 0.9 (IQR 0.7–1.3, ranging from 0.5 to 53.4).

The median duration of imatinib treatment was 4.5 (IQR 3.2–6.1) years. The observed rate of complete hematologic response (defined as WBC $<10 \times 10^9/l$; basophils $<5\%$; absence of myelocytes, promyelocytes, or myeloblasts in the differential count; platelet count $<450 \times 10^9/l$; nonpalpable spleen) was 98%, major cytogenetic response was 93% [0%–35% Philadelphia chromosome-positive (Ph+) metaphases], and complete cytogenetic response was 84% (no Ph+ metaphases). Eighteen percent of the patients had complete molecular response (undetectable BCR–ABL messenger RNA transcripts by real-time quantitative PCR in two consecutive blood samples of adequate quality) and 54% had major molecular response (ratio of BCR–ABL to ABL $<0.1\%$ on the international scale).

Previous use of hydroxyurea was reported in 102 patients (97%) and of IFN in 77 patients (76%); median IFN treatment time was 5 months (ranging from less than 1 full month to 5.2 years, IQR 1–15 months).

Clinical features are summarized in Table 1.

renal function

During follow-up, seven patients (7%) developed acute kidney injury according to the study definitions. Clinical characteristics of these patients are described in Table 2. Uric

acid and potassium concentrations remained below the levels considered diagnostic for tumor lysis syndrome [27]. None of these patients had chronic renal failure at baseline, although one patient (a 23-year-old male) had a diagnosis of membranous glomerulonephritis related to CML. All of them were previously treated with IFN- α . Creatinine levels returned to baseline in only one patient, and one patient developed chronic renal failure.

Among patients who did not have chronic renal failure at baseline ($n = 100$), 16 (16%) developed chronic renal failure, in this study defined as an estimated GFR ≤ 60 ml/min/1.73 m² persisting for at least 3 months. When compared with patients who did not develop renal failure, these patients were older and had a higher frequency of hypertension and diabetes (Table 3). In 12 of these patients (75%), the estimated GFR did not return to levels >60 ml/min/1.73 m² at any time during follow-up. Most of these patients were 60 years or older (83%) and had arterial hypertension (67%) (Table 4). Six patients were using an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor to treat hypertension, but in only one of them it was started after imatinib treatment onset. However, chronic renal failure developed in this patient before the introduction of the ACE inhibitor. He had also a history of occasional nonsteroidal anti-inflammatory drug usage to alleviate joint pain. No other patients had a history of use of anti-inflammatory drugs.

When analyzing separately the four patients who developed chronic renal failure without a history of hypertension or diabetes, we found that three of the four patients were older than 60 years of age at imatinib treatment onset, had a baseline estimated GFR <70 ml/min/1.73 m², and received a mean daily dose of 400 mg of imatinib. One patient, who was young (46 years old), had a baseline estimated GFR of 88 ml/min/1.73 m² and was treated with imatinib 600 mg/day for accelerated phase CML. All these patients had been previously treated with hydroxyurea and three had also received IFN as first-line treatment. None of them underwent hematopoietic stem-cell transplantation.

Estimated GFR decreased significantly with imatinib treatment duration. The mean estimated GFR was 94 ± 21 ml/min/1.73 m² at baseline and 81 ± 22 ml/min/1.73 m² at the last follow-up measure ($P < 0.001$).

The mean baseline value of the estimated GFR that is based on the individual regression equations for the entire cohort was

Table 1. Baseline characteristics

Age (years)	45 \pm 15
Male	51 (49)
Black	0
Hypertension	29 (28)
Diabetes	7 (7)
CRF	5 (5)
Creatinine (mg/dl)	0.82 (0.70–1.00)
Estimated GFR (ml/min/1.73 m ²)	94 \pm 21

Data are presented as mean \pm standard deviation, median (interquartile range) or number (%).

CRF, chronic renal failure; GFR, glomerular filtration rate.

Table 2. Clinical and laboratory characteristics of patients who developed acute kidney injury

Age (years)	Gender	HT	DM	Uric acid ^a (mg/dl)	Baseline eGFR (ml/min/1.73 m ²)	eGFR after IM (ml/min/1.73 m ²)	Time interval ^b (days)	Lowest eGFR (ml/min/1.73 m ²)
23	M	–	–	5.2	133	105	14	70
37	F	–	–	4.6	124	94	5	72
26	M	–	–	5.6	103	69	28	69
22	F	–	–	4.1	129	90	14	90
50	M	+	–	5.7	104	77	36	72
23	F	–	–	3.7	147	104	37	86
50	M	+	+	5.1	93	60	27	52

^aFirst measure after imatinib treatment onset. Normal range is 2.5–6.2 mg/dl for women and 3.5–8.5 mg/dl for men.

^bTime interval between imatinib treatment onset and first creatinine measure.

HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IM, imatinib treatment onset; M, male; F, female.

88.9 ml/min/1.73 m² (i.e. the mean value of the intercepts) and the mean decrease per year (i.e. the mean value of the slopes) was 2.77 ml/min/1.73 m² (*P* < 0.001). Age, hypertension, and a history of chronic renal failure were significantly related to the mean baseline estimated GFR (Table 5), but no variable was significantly related to the mean decrease in the estimated GFR over time (Table 6). The variation of estimated GFR over time in patients without and with impaired renal function at baseline is illustrated in Figures 1 and 2, respectively.

Subsequently, we compared the mean decrease in the estimated GFR per year observed in the present study with the decrease in creatinine clearance observed in healthy volunteers in the Baltimore Longitudinal Study (0.75 ml/min/1.73 m²/year), and they were significantly different (*P* < 0.001). The mean decrease in estimated GFR observed in the present study was also significantly different from a group of individuals of the Baltimore Longitudinal Study taking antihypertensives and/or diuretics (0.92 ml/min/1.73 m²/year, *P* < 0.001) [28].

discussion

This study suggests that the introduction of imatinib therapy in nonclinical CML patients is associated with acute renal injury, which is most often irreversible, and that the long-term treatment is related to a clinically relevant decrease in the estimated GFR that may lead to chronic renal failure.

Table 3. Clinical characteristics of patients who developed chronic renal failure at any time during follow-up versus patients who did not develop chronic renal failure

	CRF (<i>n</i> = 16)	No CRF (<i>n</i> = 84)	<i>P</i> value
Age (years)	65 (52–72)	42 (31–50)	<0.001
Male	8 (50)	40 (48)	1.00
Hypertension	10 (63)	16 (19)	<0.001
Diabetes	3 (19)	3 (4)	0.05
Loop diuretics	3 (19)	6 (8)	0.17
Previous IFN	14 (88)	64 (76)	0.51

Data are presented as median (interquartile range) or number (%). CRF, chronic renal failure; IFN, interferon- α .

Table 4. Clinical and laboratory characteristics of patients who developed chronic renal failure during follow-up

Age (years)	Gender	HT	DM	Uric acid (mg/dl)	Baseline eGFR (ml/min/1.73 m ²)	Last eGFR (ml/min/1.73 m ²)	Acute kidney injury
46	F	–	–	5.2	88	47	–
50	M	+	+	5.1	93	60	+
72	F	–	–	NA	64	42	–
60	M	+	–	3.0	73	55	–
67	M	+	–	NA	69	37	–
72	M	–	–	3.7	67	50	–
64	F	+	–	NA	68	32	–
67	F	+	–	5.0	77	56	–
82	F	+	+	4.9	81	49	–
69	M	+	–	7.1	68	49	–
76	F	+	+	6.1	63	29	–
61	F	–	–	4.8	61	50	–

HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; F, female; M, male; NA, not available.

To our knowledge, this is the first study that evaluated the renal function in patients receiving long-term imatinib treatment. Evaluation of the long-term effects of imatinib exposure is essential, as the optimal duration of therapy in CML patients has not been determined yet, and discontinuation of treatment is not recommended due to the potential for relapse [29].

Age-related changes in renal structure and function have been described, and an association between age and decreasing GFR has been suggested by several studies [30, 31]. Although the present study did not include a control group, the mean decrease in estimated GFR was significantly different from a sample of healthy volunteers and also different from volunteers taking antihypertensives and/or diuretics from a longitudinal study by Lindeman et al. [28], what makes it unlikely that the observed decrease in estimated GFR is exclusively due to aging. The mean decrease of ~3 ml/min/1.73 m²/year observed in the present study is clinically relevant, as patients will be exposed to imatinib therapy for an extended period of time,

Table 5. Mean estimated glomerular filtration rate at baseline according to baseline characteristics

	Mean eGFR (ml/min/1.73 m ²)	Standard error (ml/min/1.73 m ²)	<i>P</i> value
Age (years)			
≤45	101	13	<0.001
>45	76	15	
Male	87	18	0.340
Female	91	20	
Hypertension	73	17	<0.001
Normotensive	95	16	
Diabetes	77	17	0.100
No diabetes	90	19	
Previous IFN treatment	89	18	0.986
No IFN treatment	89	22	
CRF at baseline	50	7	<0.001
Normal renal function at baseline	91	17	

eGFR, estimated glomerular filtration rate; IFN, interferon- α ; CRF, chronic renal failure.

probably for lifelong. Consequently, the estimated GFR may become lower than the lower limit of normality in a substantial proportion of patients. In this study, 12% of patients who had a baseline estimated GFR >60 ml/min/1.73 m² developed chronic renal failure during a median follow-up of 4.5 years.

The incidence of acute kidney injury observed in this study is higher than observed in clinical trials. Contrary to what would be expected, patients who developed acute kidney injury were young (age range 22–50 years) and had preserved renal function at baseline (estimated GFR range 88–147 ml/min/1.73 m²). Uric acid and potassium concentrations remained below the levels considered diagnostic for tumor lysis

Table 6. Mean decrease in the estimated glomerular filtration rate per year according to baseline characteristics

	eGFR decrease (ml/min/1.73 m ² /year)	Standard error (ml/min/1.73 m ² /year)	P value
Age (years)			
≤45	2.9	4.2	0.543
>45	2.5	2.2	
Male	2.6	3.4	0.671
Female	2.9	3.3	
Hypertension	2.5	2.6	0.618
Normotensive	2.8	3.6	
Diabetes	2.8	2.8	0.924
No diabetes	2.7	3.4	
Previous IFN treatment	2.6	3.2	0.338
No IFN treatment	3.3	2.8	
CRF at baseline	2.1	2.1	0.543
Normal renal function at baseline	2.8	3.4	

eGFR, estimated glomerular filtration rate; IFN, interferon- α ; CRF, chronic renal failure.

syndrome, what suggests that other mechanisms are implicated. As all these patients had previously been treated with IFN- α , a possible explanation for the observed renal function decline is a cumulative nephrotoxic effect of IFN. IFN- α has been observed to directly affect proximal tubular integrity by inducing apoptosis in tubular epithelial cells and impairing epithelial barrier function [32]. So, patients who have previously been exposed to IFN may have a higher propensity to develop acute kidney injury when subsequently exposed to imatinib, which may affect the same tubular cells [13]. Other authors have also suggested that a prior renal insult might predispose to imatinib-induced renal failure. In a phase II trial of patients with renal cancer, nephrotoxicity was more common in patients who underwent nephrectomy [33].

An important advantage of the present study is that there was no exclusion related to age, baseline serum creatinine, or risk factors for nephrotoxicity. The significant decrease in estimated GFR associated with the duration of imatinib therapy was independent of other factors, such as age, hypertension, diabetes, underlying chronic renal failure, and previous IFN treatment.

These findings suggest that the renal function of patients under imatinib therapy should be periodically monitored. Renal dysfunction is a common side-effect of chemotherapeutic agents, and it was also observed with other tyrosine kinase inhibitors [12, 13, 34]. It is often unrecognized by the treating physicians, who usually base their diagnosis on serum creatinine levels. However, several studies showed that serum creatinine level is not a sensitive estimator of renal function. Patients with a GFR as low as 60–80 ml/min/1.73 m² may still have serum creatinine <1.0 mg/dl due to an increase in the proximal tubular creatinine secretion. This may give the physician the wrong impression that the renal function is still normal [22, 35]. Therefore, the use of formulas to estimate the GFR or other methods that measure GFR is crucial and should be carried out routinely.

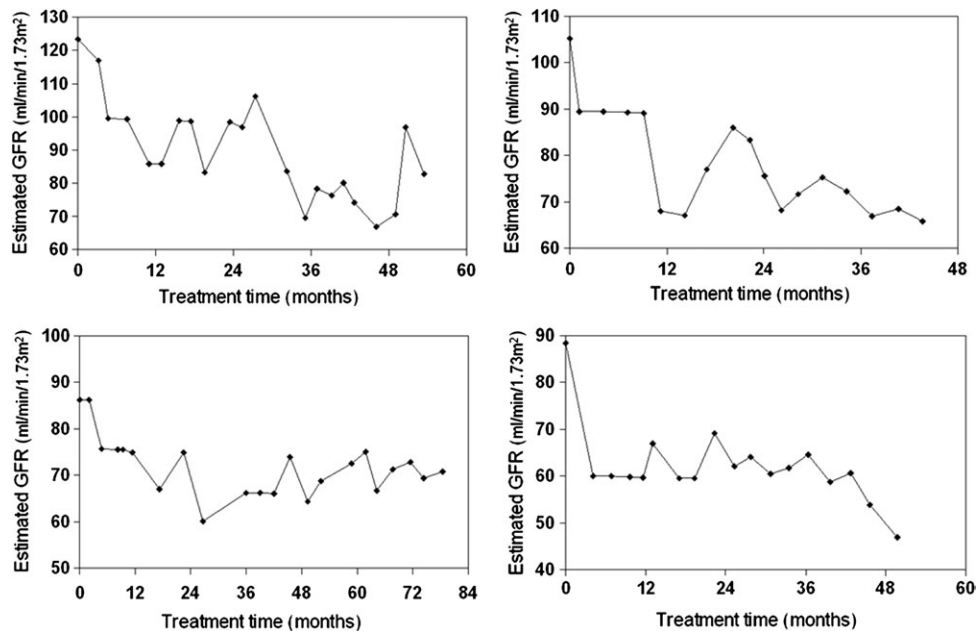


Figure 1. Individual plots of serial estimated glomerular filtration rate (GFR) over time for representative subjects without chronic renal failure at baseline.

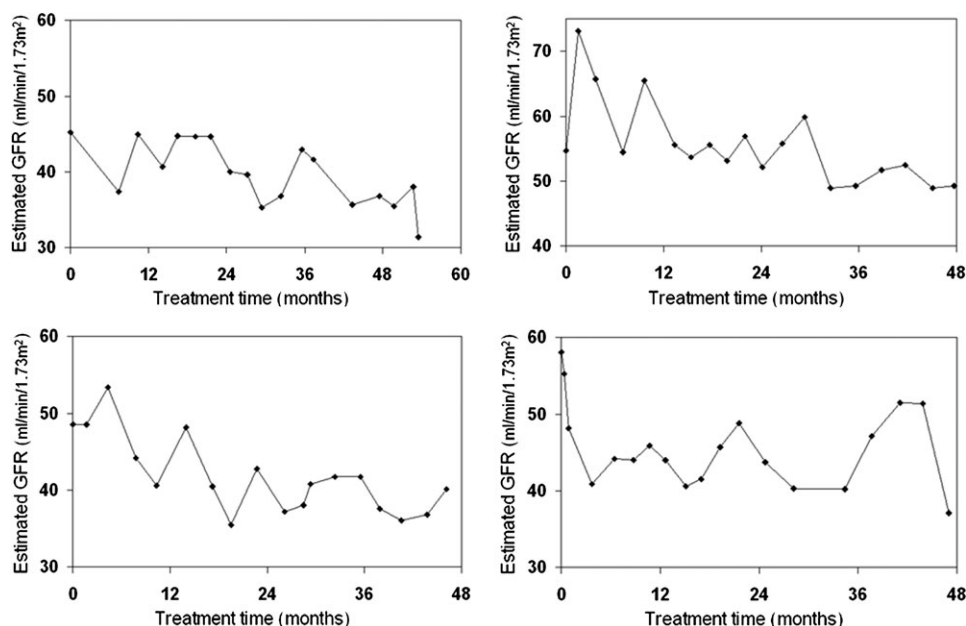


Figure 2. Individual plots of estimated glomerular filtration rate (GFR) over time for representative subjects with impaired renal function at baseline.

Limited data are available regarding the preventive strategies to avoid drug-induced nephrotoxicity. It is advisable to avoid concomitant administration of potential nephrotoxic agents (e.g. radiocontrast agents, aminoglycosides, nonsteroidal anti-inflammatory drugs) whenever possible because they may potentiate the renal toxicity and lead to a cumulative impairment in renal function [36]. Vomiting and diarrhea, which have been reported as side-effects of imatinib therapy in 16.9% and 32.8% of patients [15], respectively, should be monitored closely, and most often prevented to avoid dehydration. Loop diuretics, which are frequently used to relieve peripheral edema, should be prescribed with caution.

Further studies are necessary to elucidate the exact mechanisms of imatinib-induced nephrotoxicity. This might enable the development of reengineering strategies to produce compounds with reduced toxicity while retaining anticancer activity [37].

The present study has some limitations. The study sample consisted of a selected cohort of CML patients, as the enrollment was carried out in a single center. It is part of an observational study that was initially designed to evaluate imatinib-induced cardiotoxicity. Therefore, patients with cardiac disease, who have shown to be at increased risk for drug-induced nephrotoxicity [36], were excluded. The data were collected from the medical records, and the number of measurements differed among patients. Furthermore, only CML patients were enrolled. The effectiveness of imatinib has been demonstrated in several other diseases [3, 38, 39, 40] and it is also important to evaluate nephrotoxicity in these patients, as it is not known whether the propensity to develop imatinib-induced nephrotoxicity is related to the underlying malignancy.

conclusions

In conclusion, physicians should be aware that imatinib treatment may result in acute kidney injury and that the long-

term treatment may cause a significant decrease in the estimated GFR and chronic renal failure. Therefore, it is important to monitor renal function of CML patients under imatinib therapy by measuring the creatinine levels and estimating GFR. Attention must be paid to concomitant administration of other potentially nephrotoxic agents, to avoid additive nephrotoxicity in these patients.

acknowledgements

We gratefully acknowledge the contributions of our patients, their families, and the hematologists (Cláudia de Souza, Simone Magalhães, and Gustavo Magalhães). We also thank Heloisa Vianna for the constructive comments and suggestions, and Kátia Lage and Vera Chaves for the expert secretarial assistance.

funding

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (478923/2007-4) to ALR; Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (PPM 328-08) to ALR; Coordenadoria de Aperfeiçoamento do Ensino Superior, Brazil (BEX 1199-09-9), to MSM.

disclosure

The authors declare no conflict of interest.

references

1. Pappas P, Karavasilis V, Briasoulis E et al. Pharmacokinetics of imatinib mesylate in end stage renal disease. A case study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 358–360.
2. Bacarani M, Cortes J, Pane F et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041–6051.

3. Blackstein ME, Blay JY, Corless C et al. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 157–163.
4. Vandyke K, Fitter S, Dewar AL et al. Dysregulation of bone remodelling by imatinib mesylate. *Blood* 2010; 115: 766–774.
5. Kitiyakara C, Atichartakarn V. Renal failure associated with a specific inhibitor of BCR-ABL tyrosine kinase, STI 571. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 685–687.
6. Foringer JR, Verani RR, Tjia VM et al. Acute renal failure secondary to imatinib mesylate treatment in prostate cancer. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 2136–2138.
7. Pinder EM, Atwal GS, Ayantunde AA et al. Tumour lysis syndrome occurring in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumour treated with gleevec (imatinib mesylate, Gleevec, STI571). *Sarcoma* 2007; 2007: 82012.
8. Al-Kali A, Farooq S, Tfayli A. Tumor lysis syndrome after starting treatment with Gleevec in a patient with chronic myelogenous leukemia. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34: 607–610.
9. Pou M, Saval N, Vera M et al. Acute renal failure secondary to imatinib mesylate treatment in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1239–1241.
10. Vora A, Bhutani M, Sharma A, Raina V. Severe tumor lysis syndrome during treatment with STI 571 in a patient with chronic myelogenous leukemia accelerated phase. *Ann Oncol* 2002; 13: 1833–1834.
11. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008; 78: 743–750.
12. Gafter-Gvili A, Ram R, Gafter U et al. Renal failure associated with tyrosine kinase inhibitors—case report and review of the literature. *Leuk Res* 2010; 34: 123–127.
13. Kelly RJ, Billemont B, Rixe O. Renal toxicity of targeted therapies. *Target Oncol* 2009; 4: 121–133.
14. Takikita-Suzuki M, Haneda M, Sasahara M et al. Activation of Src kinase in platelet-derived growth factor-B-dependent tubular regeneration after acute ischemic renal injury. *Am J Pathol* 2003; 163: 277–286.
15. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994–1004.
16. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1054–1061.
17. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1038–1042.
18. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–S266.
19. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 180–188.
20. Ribeiro AL, Marcolino MS, Bittencourt HN et al. An evaluation of the cardiotoxicity of imatinib mesylate. *Leuk Res* 2008; 32: 1809–1814.
21. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: e510–e526.
22. Soares AA, Eyff TF, Campani RB et al. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 1023–1032.
23. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
24. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–612.
25. Bash LD, Coresh J, Kottgen A et al. Defining incident chronic kidney disease in the research setting: the ARIC Study. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 414–424.
26. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63: 789–799.
27. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004; 127: 3–11.
28. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 278–285.
29. O'Brien S, Berman E, Borghaei H et al. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) Practice Guidelines in Oncology™: Chronic Myelogenous Leukemia Version 2.2010. *JNCCN* 2009; 7: 984–1023.
30. Martin JE, Sheaff MT. Renal ageing. *J Pathol* 2007; 211: 198–205.
31. Wetzel JF, Kiemeny LA, Swinkels DW et al. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. *Kidney Int* 2007; 72: 632–637.
32. Lechner J, Malloth N, Seppi T et al. IFN-alpha induces barrier destabilization and apoptosis in renal proximal tubular epithelium. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 294: C153–C160.
33. Vuky J, Isacson C, Fotoohi M et al. Phase II trial of imatinib (Gleevec) in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 2006; 24: 85–88.
34. Ozkurt S, Temiz G, Acikalın MF, Soydan M. Acute renal failure under dasatinib therapy. *Ren Fail* 2010; 32: 147–149.
35. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830–838.
36. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N et al. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007; 110: 1376–1384.
37. Demetri GD. Structural reengineering of imatinib to decrease cardiac risk in cancer therapy. *J Clin Invest* 2007; 117: 3650–3653.
38. Vega-Ruiz A, Cortes JE, Sever M et al. Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis. *Leuk Res* 2009; 33: 1481–1484.
39. David M, Cross NC, Burgstaller S et al. Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2007; 109: 61–64.
40. Gotlib J, Cools J, Malone JM et al. The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood* 2004; 103: 2879–2891.