

# **USO DE CITARABINA PARA MOBILIZAÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS EM PACIENTE PROVÁVEL MAU MOBILIZADOR: RELATO DE CASO**

## **USE OF CYTARABINE FOR THE MOBILIZATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS IN A PATIENT PREDICTED POOR MOBILIZER: CASE REPORT**

Autores: Frederico Bartz Noy<sup>a</sup>; Luís Fábio Barbosa Botelho<sup>b</sup>

a: Estudante de graduação em Medicina da Universidade Federal da Paraíba;

b: Hematologista do Hospital Universitário Lauro Wanderley e professor da Universidade Federal da Paraíba.

### **ABSTRACT**

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is widely used for treatment of some oncohematologic diseases. There are several methods of collecting stem cells and the most commonly used for this purpose is apheresis in peripheral blood. However, to perform this procedure the patient must undergo the mobilization of the hematopoietic cells in the bone marrow. Several strategies are described in the literature for this purpose and studies in this area are important to improve the technique and raise the rate of success in mobilization and grafting. In this article is reported a case of a patient accompanied in a Recife-PE hospital with multiple myeloma (MM), in 2015, referred to the service for bone marrow transplantation (BMT). The patient still presented clinical criteria to be classified as probable poor mobilizer of hematopoietic stem cells.

**Keywords:** Bone Marrow Transplantation; Hematopoietic Stem Cell Mobilization; Cytarabine.

## **INTRODUÇÃO**

O tratamento com quimioterapia em altas doses associado ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo é efetivo em pacientes portadores de neoplasias hematológicas como MM e Linfomas Hodgkin e não-Hodgkin. Atualmente, 99% dos TCTH para este fim são feitos a partir da coleta de células-tronco no sangue periférico. Contudo, para esta coleta ser possível, é preciso que haja mobilização de células CD 34+ de sua origem, a medula óssea, para a periferia, com um número mínimo de células de  $2 \times 10^6/\text{kg}$ . Diversos esquemas de mobilização são descritos na literatura, porém ainda não há um consenso quanto ao melhor método.<sup>1,2</sup>

Alguns pacientes têm maior dificuldade de mobilizar essas células CD 34+ após indução quimioterápica. Estes são chamados de maus mobilizadores e representam um desafio para a hemoterapia. Estudos para melhor determinar quem são esses pacientes bem como qual droga é mais eficiente nesses casos ainda são escassos, porém necessários.

A citarabina é um agente antineoplásico citotóxico cujo mecanismo de ação não está completamente esclarecido. Tudo indica que age inibindo a DNA polimerase, destruindo as células na fase S ou impedindo sua progressão no ciclo celular da fase G1 para a fase S. Apresenta ainda efeito imunossupressor. Esta droga vem sendo utilizada como adjuvante para a mobilização de células-tronco hematopoiéticas e tem apresentado bons resultados, até mesmo nesse grupo especial de pacientes<sup>1</sup>.

O objetivo deste estudo é relatar o caso de uma paciente acompanhada em um hospital de Recife-PE portadora de Mieloma Múltiplo (MM), no ano de 2015, que já havia sido submetida a terapias prévias sem sucesso. Foi então encaminhada ao serviço para realização de transplante de medula óssea (TMO). A paciente ainda apresentava critérios clínicos para ser classificada como provável má mobilizadora de células hematopoiéticas.

## **RELATO DO CASO**

Paciente, 67 anos, feminina, portadora de Mieloma Múltiplo IgA lambda com estadió clínico de Durie-Salmon IIB, ISS2 (albumina abaixo de 3,5g/dl) é encaminhada para transplante de medula óssea autólogo (TMO) de consolidação. Ao diagnóstico apresentava 67% de plasmócitos em mielograma e eletroforese de proteínas séricas com

pico de 6,7 g/dl em região gama. Fez primeira tentativa de indução com esquema CyBorD (Ciclofosfamida 300 mg/m<sup>2</sup> IV, D1/D8/D15; Bortezomibe 1,5 mg/m<sup>2</sup> IV, D1/D8/D15/D22; Dexametasona 40 mg, D1 a D4, D9 a D12) por 4 ciclos, sem resposta. Fez segunda indução com esquema DPACE (Dexametasona; Adriamicina/Cisplatina; Ciclofosfamida e Etoposídeo) por 03 ciclos, tendo resposta parcial. Também necessitou de irradiação em quadril por plasmocitoma. Na avaliação pré-TMO apresentava pico de 3,2 g/dl e mielograma com 14% de plasmócitos. Realizada mobilização com Citarabina 400 mg/m<sup>2</sup>, 12/12h, em 04 doses e Filgrastina 10 mcg/kg/dia iniciada no quinto dia da mobilização. A paciente não apresentou infecção durante período de mobilização, tendo apenas necessitado de uma transfusão de concentrados de plaquetas por plaquetopenia de 18.000/mm<sup>3</sup> no sétimo dia. Realizada coleta de células tronco periféricas no oitavo dia da Filgrastina, em apenas uma leucoaférese de 04 volemias, coletando um total de 12,5 x 10<sup>6</sup> CD34+/kg. Submetida a TMO após Melfalano 200 mg/m<sup>2</sup>, ocorrendo a pega medular no D+10, sem maiores intercorrências. Recebeu alta do serviço para cidade de origem no D+30, com enxertia sólida.

## **DISCUSSÃO**

A maioria dos esquemas atuais utiliza um análogo do fator estimulador de colônias granulocitárias (G-CSF), a filgrastina, por exemplo, associada ou não a um ou mais agentes quimioterápicos. A adição destes agentes tem como objetivo a redução da carga celular tumoral no paciente antes do transplante, além de identificar a sensibilidade do tumor à droga. Contudo, os pacientes acabam desenvolvendo efeitos adversos como náuseas, infecções, plaquetopenia, entre outros. Em uma revisão de protocolos de mobilização medular, verificou-se que 30% dos pacientes submetidos a alguma estratégia de mobilização que incluía quimioterápico desenvolverão neutropenia febril.<sup>2</sup>

As células-tronco hematopoiéticas apresentam em suas membranas o receptor CXCR-4, que se liga ao fator derivado do estroma (SDF-1) presentes nas células estromais da medula óssea. Essa ligação é importante para que as células-tronco hematopoiéticas identifiquem a medula óssea e ali permaneçam. O G-CSF age, primeiramente, induzindo a proliferação das células CD 34+, aumentando sua quantidade na medula óssea. Paralelamente, induz o aumento de neutrófilos no mesmo local, que liberam metaloproteases, catepsina G e elastases que quebram a molécula

CXCR-4, liberando as células progenitoras hematopoiéticas da medula óssea para o sangue periférico.<sup>3</sup> Os agentes quimioterápicos utilizados em associação ao G-CSF promovem estresse medular, intensificando essa liberação de células CD 34+ para a periferia.

Atualmente, a droga quimioterápica mais comumente utilizada em associação a filgrastina é a ciclofosfamida (4g/m<sup>2</sup>). Um estudo comparou dois regimes de mobilização com uso de G-CSF associado em associação com ciclofosfamida em baixas doses (1,5 g/m<sup>2</sup>) e altas doses (4 g/m<sup>2</sup>) em pacientes com Linfoma não-Hodgkin e câncer de mama. Apesar de conseguir maiores quantidades de células CD 34+ com maiores doses de ciclofosfamida, houve também aumento na toxicidade.<sup>4</sup> A citarabina (Ara-C) é outra droga quimioterápica possível de ser utilizada em associação com G-CSF. Num estudo retrospectivo, a eficácia e a segurança desta droga em comparação com a ciclofosfamida foi avaliada, obtendo-se bons resultados com o uso da citarabina.<sup>1</sup>

Mais recentemente vem sendo estudada uma nova droga, o Plerixafor,<sup>3</sup> um agonista parcial do CXCR-4, que inibe sua ligação com o SDF-1 presente nas células estromais medulares, permitindo a mobilização das células CD 34+. Estudos mostram que o Plerixafor, em associação com G-CSF, é capaz de mobilizar uma maior quantidade de células CD 34+, necessitando de menos aféreses e ainda sendo bem tolerado pelos pacientes. A grande dificuldade no uso dessa droga promissora é o seu custo elevado.

Há ainda outros quimioterápicos utilizados para a mobilização medular. Uma revisão de literatura<sup>2</sup> recente relatou diversos esquemas utilizados e as diferentes respostas para pacientes com doenças hematológicas diversas. Mais estudos nesse sentido são de vital importância, pois é preciso identificar a melhor terapia individualizada para cada paciente. Especialmente quando pensamos nos pacientes que são preditos maus mobilizadores.

Determinar qual paciente terá mais chances de sucesso ao ser submetido a um regime de mobilização, bem como qual esquema seria mais adequado para cada um ainda é um desafio. Contudo, sabe-se que os pacientes com idade avançada, trombocitopenia, uso prévio de agentes quimioterápicos (em especial a lenalidomida) e comprometimento extenso da medula óssea pela doença tendem a apresentar maiores índices de falha de mobilização. O Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) propôs recentemente critérios, ainda não validados, para predizer qual paciente é um mau mobilizador (Tabela 1):<sup>5</sup>

<b>Um critério maior</b>	<b>Ou</b>	<b>Dois ou mais critérios menores</b>
Falha em tentativa prévia de mobilização		Idade > 65 anos
Radioterapia extensa em tecidos ocupados por medula óssea		Doença avançada
Terapia prévia potencialmente capaz de afetar a mobilização de células-tronco		Comprometimento da medula óssea pela doença no momento da mobilização
		Doença refratária
		Celularidade da medula óssea < 30%

Tabela 1: Critérios do GITMO<sup>5</sup> para determinação de paciente mau mobilizador.

A paciente relatada apresentava, segundo o GITMO, dois critérios maiores e 04 critérios menores (não foi realizada biópsia de medula óssea para avaliar celularidade), podendo ser classificada como provável má mobilizadora. Contudo, teve boa resposta ao esquema de mobilização com citarabina, necessitando realizar apenas uma aférese para coletar células CD 34+ suficientes e realizar o TMO com sucesso.

Um estudo retrospectivo recente com 115 pacientes comparou os resultados da mobilização de células-tronco hematopoiéticas utilizando dois esquemas diferentes: um com ciclofosfamida e G-CSF e outro com citarabina e G-CSF.<sup>1</sup> Os pacientes do grupo que recebeu citarabina apresentaram melhores resultados em relação à recuperação de plaquetas e neutrófilos, maiores quantidades de células CD 34+ coletadas, inclusive analisando separadamente os pacientes preditos maus mobilizadores. Além disso, o número de pacientes que precisou de apenas uma aférese para coletar células suficientes para o TMO foi significativamente maior. O efeito colateral mais importante observado no grupo que fez uso da citarabina foi plaquetopenia, contudo não houve diferença significativa na necessidade de transfusão de concentrado de plaquetas entre os dois grupos. Os pacientes submetidos à terapia com ciclofosfamida ainda apresentaram outros efeitos colaterais significativamente mais frequentes, como neutropenia e náuseas.

Dados ainda não publicados, fornecidos pelo coautor, de coorte (n=156, mediana de idade de 51 anos) em andamento em hospital de Recife-PE fortalecem os resultados discutidos anteriormente. Neste estudo, 57,8% dos casos eram de mieloma múltiplo, e quando submetidos à mobilização medular com citarabina, apenas 3,7% não

mobilizaram. A mediana de células CD 34+ coletadas foi de  $9,5 \times 10^6/\text{kg}$ , não havendo casos de infecção.

Estudos comparando a eficiência, segurança e efeitos colaterais na utilização da citarabina para mobilização de células CD 34+ são necessários e importantes, pois esta droga vem apresentando resultados positivos, até mesmo em pacientes prováveis maus mobilizadores, além de apresentar um custo inferior ao da ciclofosfamida, que é a droga mais utilizada atualmente.

## **CONFLITO DE INTERESSES**

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## **REFERÊNCIAS**

1. Giebel S, Kruzel T, Czerw T, et al. Intermediate-dose Ara-C plus G-CSF for stem cell mobilization in patients with lymphoid malignancies, including predicted poor mobilizers. *Bone Marrow Transplant* 2013;48: 915–921.
2. Sheppard D, Bredeson C, Allan D, Tay J. Systematic review of randomized controlled trials of hematopoietic stem cell mobilization strategies for autologous transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1191–1203.
3. Urbano-Ispizua A. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: Stem cell source. *Best Practice and Research: Clinical Haematology* 2007; 20(2): 265-280.
4. Ahn JS, Park S, Im SA, Yoon SS, Lee JS, Kim BK, et al. High-dose versus low-dose cyclophosphamide in combination with G-CSF for peripheral blood progenitor cell mobilization. *Korean. J Inter Med.* 2005; 20(3):224–231.
5. Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, Tarella C, Iacone A, Lanza F et al. Proposed definition of ‘poor mobilizer’ in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 342–351.