

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Tumores do tecido hematopoiético e linfático que afetam as células B maduras

Ana Isabel Esteves Nunes

Mestrado Integrado em Ciência Farmacêuticas

2016-2017

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Tumores do tecido hematopoiético e linfático que afetam as células B maduras

Ana Isabel Esteves Nunes

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciência Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Professora Doutora Leonor Correia

2016-2017

Índice:

Agradecimentos	4
Resumo	5
Abstract	6
Índice de figuras	7
Índice de tabelas	7
Abreviaturas	8
I. Objetivo	10
II. Materiais e métodos	11
III. Introdução: Tumores do tecido hematopoiético e linfático que envolvem as células B maduras	12
III.1. Fisiopatologia	12
III.2. Classificação da Organização Mundial de Saúde	14
III.2.1. Critérios	14
III.2.2. Vantagens	16
III.2.3. Entidades	17
III.2.3.1. Leucemias	17
III.2.3.1.1. Linfocítica crónica.....	17
III.2.3.1.2. Tricoleucócitos	20
III.2.3.2. Linfomas	22
III.2.3.2.1. Folicular	23
III.2.3.2.2. Difuso de grandes células B	26
III.2.3.2.3. Manto	27
III.2.3.2.4. Burkitt.....	29
III.2.3.2.5. Hodgkin.....	35
III.2.3.3. Mieloma múltiplo	315
III. Discussão e resultados	38
IV. Conclusões	40
V. Perspetivas futuras	42
VI. Referências bibliográficas	44
VII. Anexos	49

Agradecimentos

Esta monografia é o culminar de uma etapa onde pude contar com a colaboração, empenho e incentivo de várias pessoas, às quais quero expressar os meus sinceros agradecimentos. Em particular, aos meus pais, agradeço todo o apoio incondicional que sempre me deram.

À minha professora e orientadora, Prof^a Dr^a Leonor Correia, agradeço a inspiração, apoio e disponibilidade.

A todos os que acreditaram em mim, amigos, professores, colegas, e me motivaram a não desistir do meu caminho, a minha gratidão sincera.

Fortuna audaces iuvat!

Resumo

Os grandes progressos obtidos na identificação do genoma humano revolucionaram a forma como se abordam, atualmente, as patologias de foro oncológico (1).

O objetivo deste estudo foi estudar, ao nível do diagnóstico e da terapêutica, as neoplasias linfóides que afetam, principalmente, as células B maduras.

Neste trabalho, foi utilizada a última classificação dos tumores do tecido hematopoiético e linfático, da Organização Mundial de Saúde, publicada em 2016. Esta abordagem, baseada em múltiplos parâmetros, foi validada em inúmeros estudos e apresentada como sendo altamente reprodutível e de uso vantajoso na investigação clínica.

Atendendo a que, este tema, engloba numerosas entidades, foram desenvolvidas as mais relevantes, quer pela sua taxa de frequência, quer pelas suas particularidades clínicas. Nomeadamente, a leucemia linfocítica crónica, a leucemia a tricoleucocitos, o linfoma folicular, o linfoma difuso de grandes células B, o linfoma do manto, o linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin e o mieloma múltiplo (2).

As técnicas de citometria de fluxo, têm sido o método preferencial para a determinação da linhagem celular e análise da maturação das células nas neoplasias hematológicas. Permitem detetar e quantificar antigénios celulares de superfície, citoplasmáticos e nucleares. Para identificar as alterações genéticas, técnicas de citogenética como a hibridação *in situ* por imunofluorescência, a cariotipagem espectral e a hibridação genómica comparativa, são utilizadas preferencialmente (3,4).

Neste trabalho, foram discutidas as terapias convencionais, confrontando-as com as estratégias terapêuticas emergentes. A disponibilidade de novos fármacos, mais específicos, aumentou significativamente a qualidade de vida e a sobrevivência dos doentes com neoplasias linfóides. Aos agentes quimioterápicos convencionais, foram adicionados fármacos específicos tais como: anticorpos monoclonais (rituximab), imunomoduladores (talidomida e lenalidomida), inibidores do proteossoma (bortezomib), inibidores da tirosina cinase de Bruton (ibrutinib) e inibidores da *B cell lymphoma protein 2* (venetoclax), entre outros (5).

A investigação, no futuro, orientando-se para uma medicina de precisão, deve procurar identificar, com acuidade, as alterações genéticas responsáveis pelas diversas neoplasias linfóides e continuar a desenvolver estratégias terapêuticas cada vez mais específicas (5).

Palavras- Chave: Diagnóstico; terapêutica; leucemia linfocítica crónica; linfoma folicular; linfoma difuso de grandes células B; leucemia por tricoleucócitos; linfoma do manto; linfoma de Burkitt; linfoma de Hodgkin; mieloma múltiplo.

Abstract

In recent years we have witnessed a substantial development in the identification of the human genome. This, led to a revolution on the approach of oncologic disorders and their therapeutics (1).

The aim of this study is to characterize the current status of the lymphoid neoplasms that affect mostly mature B cells.

In this work was used the World Health Organization (WHO) classification of Tumors of hematopoietic and lymphatic tissue, updated in 2016. The multiparameter approach to classification, adopted by the World Health Organization, has been validated in international studies as being highly reproducible and enhancing the interpretation of clinical and translational studies. Among the numerous entities that fit into B cell mature lymphomas, we have selected eight taking into account its high frequency and/ or its clinical particularities. These are chronic lymphocytic leukemia, hairy cells leukemia, follicular lymphoma, large B cells diffuse lymphoma, mantle cells lymphoma, Burkitt's lymphoma, multiple myeloma, and Hodgkin's lymphoma (2).

The flow cytometry technics, has been the preferred method to determine cell lines and examine maturation process of neoplastic cells (3). To identify genetic transformations, cytogenetic technics such as immunofluorescence in situ hybridization, spectral karyotyping and comparative genomic hybridization are used (4).

The standard therapy, and the correlation with new specific drugs for each of this disorders was discussed. The availability of new specific drugs increased the lifespan of the patients and improved their quality of life. To conventional chemotherapeutic agents, better targeted drugs have been added, such as monoclonal antibodies (rituximab), immunomodulatory agents (thalidomide, lenalidomide), proteasome inhibitor (bortezomib), Bruton's tyrosine kinase inhibitor (ibrutinib), B cell lymphoma 2 protein inhibitor (venetoclax), among others (5).

Future research, heading towards precision medicine, should seek to better identify each particular genetic alteration of lymphoid neoplasms and continue to improve increasingly specific therapeutic strategies (5).

Key-words: Diagnosis; therapy ; chronic lymphocytic leukemia; follicular lymphoma, large B cells diffuse lymphoma; tricholeucocytes lymphoma; mantle cells lymphoma; Burkitt's lymphoma; Hodgkin's lymphoma; multiple myeloma.

Índice de Figuras

Figura 1 - Diferenciação da célula hematopoiética estaminal.....	12
Figura 2 - Centro germinativo do gânglio linfático.....	13
Figura 3 - Leucemia linfocítica crônica /pró-linfocitária.....	18
Figura 4 - Células de Rieder.....	18
Figura 5 - Leucemia a tricoleucócitos.....	20
Figura 6 - Linfoma folicular.....	23
Figura 7 -Variantes histológicas do linfoma do manto.....	28
Figura 8 - Células neoplásicas em linfoma de Burkitt.....	30
Figura 9 - Marcadores imunofenotípicos em linfoma de Hodgkin.....	32
Figura 10 - Linfoma de Hodgkin.....	33
Figura 11 - Plasmócitos em mieloma múltiplo.....	36
Figura 12 - Sobrevivência total e relativa de doentes com diversos tipos de linfomas no Reino Unido, 5 anos após diagnóstico.....	39

Índice de Tabelas

Tabela I - Classificação das neoplasias linfóides (OMS)	15
Tabela II - Variantes leucemia por tricoleucocitos.....	21
Tabela III - Diagrama de tratamento linfoma folicular.....	25
Tabela IV - Diagrama de tratamento linfoma folicular-recaída.....	25

Abreviaturas

Ac(M) – Anticorpo (monoclonal)
Ag- Antígeno
B- Bleomicina
Bd- Bendamustina
BCL- *B cell lymphoma*
Bz- Bortezomib
B2-M - Beta-2 microglobulina
CD- *Cluster of Differentiation*
C- Ciclofosfamida
Cit- Citarabina
CG- Centro Germinativo
CRAB- *Calcemia, renal insuficiencia, anemia, bone lesion;*
D- Dacarbazina
Del- Deleção
Dex- Dexametasona
Dox- Doxorubicina
E- Etoposídeo (=Vepesid)
FAB- Francesa-Americana-Britânica
F- Fludarabina
GL(/s)- Gânglio(/s) linfático(/s)
GMSI - Gamapatia monoclonal de significado indeterminado
Ig (/s) - Imunoglobulina (/s)
IPI- Índice de prognóstico internacional
L- Lenalidomida
LDH- Lactatodesidrogenase
LDGCB - Linfoma difuso de grandes células B
LF – Linfoma folicular
LH- Linfoma Hodgkin
LHPLN- Linfoma de Hodgkin de predomínio linfocítico nodular
LLC – Leucemia linfocítica crônica
LM – Linfoma do manto
LMB- Linfocitose monoclonal de células B
LNH- Linfoma não-Hodgkin
LPMB- Linfoma primário do mediastino de células B
LPL- Leucemia pró-linfocitária
LTL- Leucemia a tricoleucocitos
LZM- Linfoma da zona marginal
M- Melfalan
MM- Mieloma múltiplo
MTX- Metotrexato
MO- Medula óssea
MYC- *myelocytomatosis*
NOS- *No Otherwise Specified*

O- Oncovin
P- Prednisolona
OMS- Organização Mundial de Saúde
PL (/s)- Pró-Linfócito(/s)
R- Rituximab
RCB- Recetor da célula B
RS- Reed-Sternberg
SP-Sangue periférico
T- Talidomida
TCA- Transferência de células adotadas
TEP- Tomografia por emissão de positrões
TCEH- Transplante células estaminais hematopoiéticas
t- Translocação
V-Vinblastina
V (D) J- Variabilidade(diversidade)junção
VEB- Vírus de *Epstein-Bahr*
VIH- Vírus da imunodeficiência humana
WW- *Wait and Watch*

I. Objetivo

O objetivo deste trabalho foi caracterizar os tumores que afetam as células do tecido hematopoiético que envolvem, principalmente, as células linfóides B maduras.

Para o efeito, foi usada a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), revista e atualizada em 2016. Esta classificação introduziu, além dos critérios morfológicos já utilizados em anteriores classificações, como a Francesa-Americana-Britânica (FAB), critérios mais específicos de citogenética, imunológicos e clínicos. Ao identificar a origem genética de cada neoplasia, a nova classificação permitiu desenhar fármacos específicos, direcionados à correção de mutações genéticas reconhecidas através de terapêuticas mais eficazes, com efeitos secundários mais reduzidos e obter um aumento na qualidade e esperança de vida dos pacientes. No desenvolvimento do trabalho foram estudados a gênese da leucemia e os conceitos de linfomagénese.

Tendo em conta o elevado número de entidades que cabem neste tema, foram desenvolvidas as mais relevantes, selecionadas pela taxa de incidência e/ou agressividade clínica mais elevada. Nomeadamente, a leucemia linfocítica crónica (LLC), a leucemia a tricoleucocitos (LTL), o linfoma folicular (LF), o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), o linfoma do manto (LM), o linfoma de Burkitt (LB), o linfoma de Hodgkin (LH) e o mieloma múltiplo (MM). Foi descrita a sua fisiopatologia associada ao diagnóstico e às terapêuticas em vigor, procurando sempre destacar as mais eficazes (6, 7).

II. Materiais e métodos

A metodologia utilizada na elaboração desta monografia foi a recolha de informação proveniente de artigos recentes publicados em revistas da área da hematologia/oncologia e, também, outras referências bibliográficas atualizadas disponíveis quer, no formato de livros e periódicos, quer retiradas de plataformas *on line* ou *sites*. Publicados e disponibilizados por associações de carácter científico como a *B ON*, *Bloodonline*, *Haematologica*, *CIM* (Clin Invest Med), *Biomed Central*, entre outras. Foram também consultados artigos científicos, revisões de conjunto, estudos estatísticos, e ensaios clínicos. Foram incluídas na pesquisa as palavras-chave já anteriormente apresentadas e seleccionados artigos publicados nos últimos dez anos, dando-se sempre primazia aos mais recentes.

III. Introdução: Tumores do tecido hematopoético e linfático que envolvem as células B maduras

III.1. Fisiopatologia

III.1.1. Maturação do linfócito B

A hematopoiese origina-se das células-estaminais pluripotentes da medula óssea (MO) (fig. 1). Estas, dão origem a células progenitoras que, após divisão e diferenciação, formam eritrócitos, granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos), monócitos, plaquetas e linfócitos B e T (8).

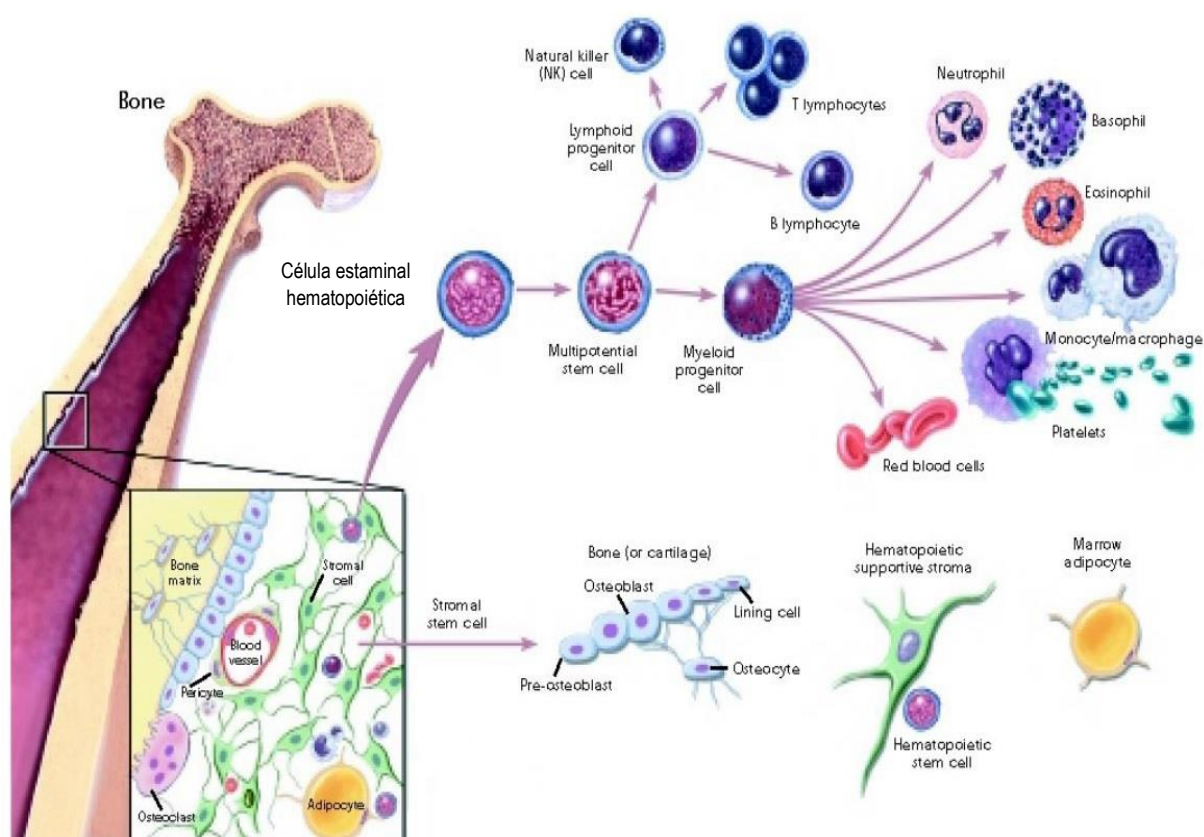


Figura 1- Diferenciação da célula hematopoética estaminal. Retirado de (67)

As células que falham na expressão do recetor das células B (RCB) são eliminadas e as que reconhecem proteínas próprias, com elevada afinidade, são estimuladas a sofrer morte por apoptose (seleção negativa) (9).

As células B que experimentaram recombinação dos genes variáveis de diversidade e de junção V (D) J e que expressam RCB funcionais, migram como células indiferenciadas da MO para os órgãos secundários linfóides (10).

Nos gânglios linfáticos (GLs), após contacto com o antígeno (Ag), os linfócitos B agregam-se em folículos para formar os centros germinativos (CGs). Destes, resulta a produção de células B de memória e de células plasmáticas secretoras de imunoglobulinas (Igs) (10). Cinco tipos diferentes de cadeias pesadas (constantes) denominadas α , γ , δ , ϵ e μ , definem as classes de imunoglobulina IgA, IgG, IgD, IgE e IgM, respetivamente (anexo 1). O processo combinatório dos diferentes segmentos que compõem as regiões variáveis das cadeias pesadas e leves resulta em 1011 diferentes especificidades de reconhecimento pelas Igs (10, 11).

III.1.2. Linfomagénesese

A recombinação V (D) J, da cadeia pesada das Igs, é a primeira fase crítica onde a translocação (t) (11;14) (q13;q32) ou t(14;18) (q32;q21) pode ocorrer. Esta, surge antes do contacto com o Ag (12).

Nos CGs, após contacto com o Ag, dá-se a maturação do RCB, através de fenómenos de hipermutação somática e mudança de classe (12).

A função fundamental imunológica dos CGs possui um lado reverso: os mesmos mecanismos que possibilitam o desenvolvimento de recetores de Ig de elevada afinidade de diferentes classes de isótopos, estão envolvidos na transformação maligna das células B (10).

Tipos distintos de linfomas do CG têm origem em células bloqueadas em diferentes fases de maturação (fig. 2) (10).

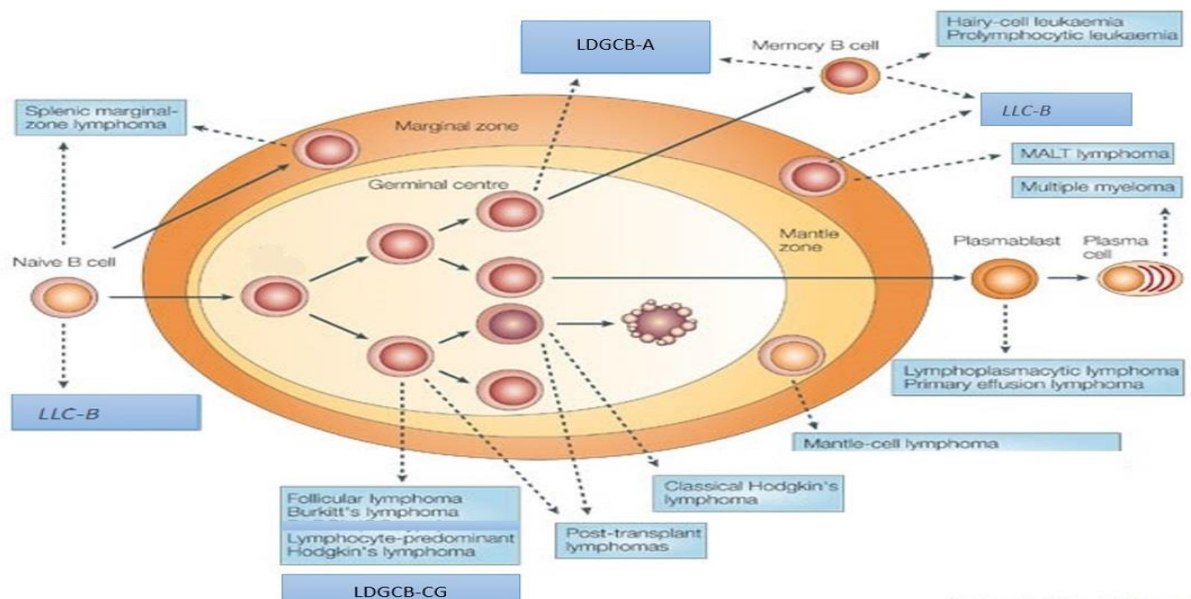


Figura 2 - Centro germinativo do gânglio linfático. LLC-B: Leucemia linfocítica crônica B; LDGCB-A: linfoma difuso de grandes células B ativado; CG: centro germinativo. Retirado de (13)

III.1.3. Leucemia vs linfoma

A designação de linfoma ou leucemia está relacionada com o local onde a transformação maligna tem origem. O linfoma é um tipo de neoplasia que tem origem num linfócito circulante, célula linfática nodular ou tecido medular. Na leucemia, a doença tem origem em uma célula linfocítica da MO e expressa-se no sangue periférico (SP). Em qualquer dos casos as células podem migrar da sua fonte de origem (14).

III.2. Classificação da Organização Mundial de Saúde

III.2.1. Critérios

A classificação das neoplasias do foro hematológico sofreu uma grande alteração nos últimos 50 anos. Em 1982, o grupo FAB apresentou uma classificação baseada em aspetos morfológicos, bastante sólida e credível, e que nas duas décadas seguintes foi utilizada em conjunto com estudos clínicos, morfológicos e genéticos (15, 16).

Em 2001, a OMS introduziu uma nova classificação, posteriormente revista em 2008 e, revista uma última vez, em 2016. A classificação da OMS mantém a estrutura e filosofia da classificação FAB, mas evoluiu até uma abordagem que incorpora agora conhecimentos fornecidos nas mais recentes tecnologias de biologia molecular e genética. Esta, integra os novos conhecimentos adquiridos, com os de carácter morfológico, de imunofenotipagem, patologia molecular, bem como clínica e alguns aspetos de etiologia, sublinhando a importância dos critérios genéticos e de biologia molecular (16, 17).

Apesar de ainda se utilizar a classificação FAB, a classificação da OMS é mundialmente aceite e uma referência incontornável em investigações científicas e clínicas (tabela I) (15, 16).

Tabela I- Classificação das neoplasias linfóides, OMS, 2016; CD: Cluster of differentiation; HHV8: Herpes Humano Vírus 8; NOS: No otherwise specified. Adaptado de (19)

Mature B-cell neoplasms	Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder*
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	Adult T-cell leukemia/lymphoma
Monoclonal B-cell lymphocytosis*	Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type
B-cell prolymphocytic leukemia	Enteropathy-associated T-cell lymphoma
Splenic marginal zone lymphoma	Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*
Hairy cell leukemia	<i>Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract*</i>
<i>Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i>	Hepatosplenic T-cell lymphoma
<i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</i>	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
<i>Hairy cell leukemia-variant</i>	Mycosis fungoides
Lymphoplasmacytic lymphoma	Sézary syndrome
Waldenström macroglobulinemia	Primary cutaneous CD30 ⁺ T-cell lymphoproliferative disorders
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM*	Lymphomatoid papulosis
μ heavy-chain disease	Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
γ heavy-chain disease	Primary cutaneous γδ T-cell lymphoma
α heavy-chain disease	<i>Primary cutaneous CD8⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma</i>
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A*	<i>Primary cutaneous acral CD8⁺ T-cell lymphoma*</i>
Plasma cell myeloma	<i>Primary cutaneous CD4⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*</i>
Solitary plasmacytoma of bone	Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Extracerebral plasmacytoma	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Monoclonal immunoglobulin deposition diseases*	<i>Follicular T-cell lymphoma*</i>
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	<i>Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype*</i>
Nodal marginal zone lymphoma	Anaplastic large-cell lymphoma, ALK ⁺
<i>Pediatric nodal marginal zone lymphoma</i>	Anaplastic large-cell lymphoma, ALK ⁻ *
Follicular lymphoma	<i>Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma*</i>
In situ follicular neoplasia*	Hodgkin lymphoma
Duodenal-type follicular lymphoma*	Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
Pediatric-type follicular lymphoma*	Classical Hodgkin lymphoma
<i>Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement*</i>	Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma
Primary cutaneous follicle center lymphoma	Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
Mantle cell lymphoma	Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
In situ mantle cell neoplasia*	Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS	Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)
Germinal center B-cell type*	Plasmacytic hyperplasia PTLD
Activated B-cell type*	Infectious mononucleosis PTLD
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	Florid follicular hyperplasia PTLD*
Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)	Polymorphic PTLD
Primary cutaneous DLBCL, leg type	Monomorphic PTLD (B- and T-/NK-cell types)
EBV ⁺ DLBCL, NOS*	Classical Hodgkin lymphoma PTLD
<i>EBV⁺ mucocutaneous ulcer*</i>	Histiocytic and dendritic cell neoplasms
DLBCL associated with chronic inflammation	Histiocytic sarcoma
Lymphomatoid granulomatosis	Langerhans cell histiocytosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	Langerhans cell sarcoma
Intravascular large B-cell lymphoma	Indeterminate dendritic cell tumor
ALK ⁺ large B-cell lymphoma	Interdigitating dendritic cell sarcoma
Plasmablastic lymphoma	Follicular dendritic cell sarcoma
Primary effusion lymphoma	Fibroblastic reticular cell tumor
<i>HHV8⁺ DLBCL, NOS*</i>	Disseminated juvenile xanthogranuloma
Burkitt lymphoma	Erdheim-Chester disease*
<i>Burkitt-like lymphoma with 11q aberration*</i>	
High-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements*	
High-grade B-cell lymphoma, NOS*	
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma	
Mature T and NK neoplasms	
T-cell prolymphocytic leukemia	
T-cell large granular lymphocytic leukemia	
<i>Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells</i>	
Aggressive NK-cell leukemia	
Systemic EBV ⁺ T-cell lymphoma of childhood*	

III.2.2. Vantagens

A revisão da classificação das neoplasias linfóides pela OMS, em 2016, incluiu a presença de novas entidades com uma definição mais clara entre subtipos provisórios e definitivos, e foi baseada numa compreensão mais profunda dos mecanismos moleculares que despoletam a linfomagénesis. Estas alterações têm forte impacto nos paradigmas de tratamento atuais e providenciam uma base de referência valiosa e sólida para futuros ensaios clínicos. Esta atualização reconheceu ainda várias entidades pré-malignas ou predominantemente indolentes e sublinhou a importância de evitar tratamentos agressivos desnecessários (1, 2, 18).

A classificação manteve os objetivos de ajudar a identificar grupos homogêneos de entidades bem definidas e de facilitar o reconhecimento de doenças incomuns que necessitem de futura clarificação (19).

III.2.3. Entidades

III.2.3.1. Leucemias

A abordagem ao diagnóstico, na suspeita de leucemia, inclui a análise dos elementos figurados do sangue (hemograma), a análise do aspirado de MO (mielograma) e da biópsia da MO, a imunofenotipagem por citometria de fluxo e a detecção de alterações citogenéticas através de hibridização fluorescente *in situ* (20).

III.2.3.1.1. Leucemia Linfocítica Crónica

III.2.3.1.1.1. Fisiopatologia e diagnóstico

A LLC é a leucemia mais frequente nos países ocidentais (30%) e constitui cerca de 12% das alterações hematológicas que afetam células B. Tem um curso clínico e um prognóstico heterogéneo. Alguns pacientes são assintomáticos durante vários anos, outros experienciam progressão em estadio inicial, necessitando logo de intervenção terapêutica. A sobrevida média é de 9 anos e afeta sobretudo indivíduos do sexo masculino com mais de 60 anos (8, 21, 22).

A LLC é precedida por uma condição assintomática denominada linfocitose monoclonal de células B (LMB). A progressão para LLC ocorre em 1 a 2% dos casos (4, 11).

A LLC é caracterizada por alterações que provocam um aumento gradual de linfócitos malignos no SP, GL e, eventualmente, na MO (23, 24, 25).

A apresentação clínica mais comum é a linfocitose assintomática, detetada em pacientes submetidos a exames médicos e laboratoriais rotineiros. Os pacientes apresentam linfocitose, adenopatias, hepato-esplenomegalia, e infiltrações da MO que podem provocar anemia e trombocitopenia. Estes aspetos clínicos são a base dos dois principais sistemas de estadiamento de Rai e Binet (anexos 2 e 3) (25).

Morfologicamente, a classificação da OMS reconhece três subtipos de LLC. A típica, caracterizada pela presença de pequenos linfócitos com cromatina densa, citoplasma reduzido, e nucléolo impercetível, e pró-linfócitos (PLs) <10%. O citoplasma e o núcleo possuem membranas regulares. É frequente a presença de sombras nucleares de Gümprrecht, que representam pequenos linfócitos maduros, caracterizados por uma fragilidade peculiar da membrana celular, que leva frequentemente à rotura da célula durante a execução do esfregaço sanguíneo (fig. 3A) (22, 24, 26).

Ocasionalmente um subgrupo de casos de LLC adquire um número aumentado de PLs (10-55%) designada de LLC/PL, e transforma-se eventualmente em um neoplasma composto predominantemente por PLs, denominado por leucemia pró-linfocítica (LPL) (fig. 3B) (22, 24).

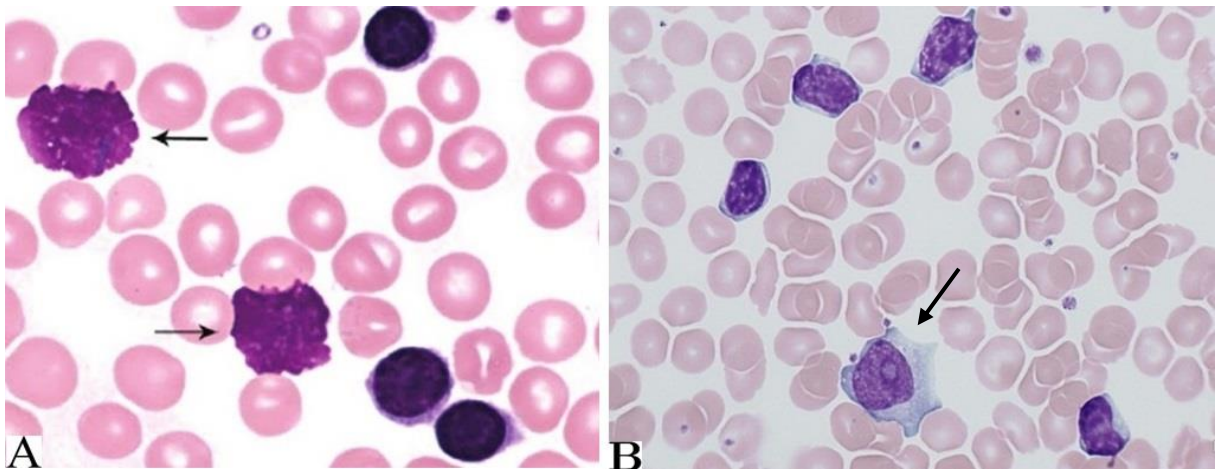


Figura 3 - (A) Sombras de Gümprrecht (setas). (B) Leucemia linfocítica crônica /pró-linfocitária: apresenta um só pró-linfócito (seta), e várias células típicas de leucemia linfocítica crônica, que têm cerca de metade do tamanho do pró-linfócito, citoplasma ainda mais escasso e nucléolo imperceptível. Retirado de (27).

A LPL é caracterizada pela presença de mais de 55% de PLs, caracterizados por um tamanho celular maior, núcleo com cromatina intermediária e nucléolo único, proeminente, com citoplasma basofílico. Tem uma clínica mais agressiva, apresentando esplenomegalia maciça frequentemente. Tem sobrevivência média de 3 anos (24, 28).

Em alguns casos, a LLC pode ser atípica. Nestes casos os linfócitos são maiores e mais pleomórficos. Estas células com reentrâncias e sulcos profundos são denominadas células de Rieder (fig. 4) (24, 27).

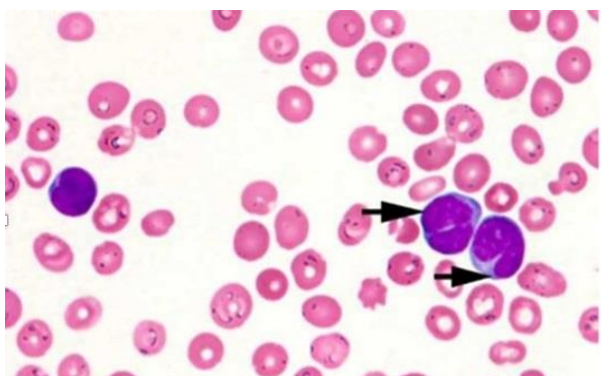


Figura 4 Células de Rieder. Retirado de (27)

A transformação num linfoma de elevada malignidade é encontrada em 5 a 10% dos doentes de LLC e é denominada Síndrome de Richter. Destes, 65% dos casos transformam-se num LDGCB, 15% a 20% numa LPL, 15% em LH e, em percentagem inferior a 1%, em MM ou leucemia linfocítica aguda. Traduz-se por uma deterioração repentina da clínica com aumento rápido de linfadenopatia, infiltração extra-nodal e esplenomegalia. Apesar da terapia nestes casos ser intensa, a sobrevida média é de 5 a 8 meses (22, 26).

Para efeitos de diagnóstico a LLC é definida, pela OMS, pela presença de mais de 5.000 linfócitos clonais B com imunofenótipo comumente caracterizado pela fraca expressão dos marcadores B *cluster of differentiation* (CD) 19, 20, 22, IgM e/ou IgD de superfície positivos, expressão aberrante de CD5 (92%), e positividade para CD79a, CD23 e CD43. A expressão de *zeta-chain-protein-70* é um marcador representativo da ausência de mutações da região variável da cadeia pesada da Ig, que está associada com rápida progressão e sobrevida fraca, em LLC (29).

Os pacientes com LLC apresentam alterações genéticas em 80% dos casos. As mais frequentes são translocação/deleção (t/del) do cromossoma 13q que representa 50 a 60% dos casos, e tem bom prognóstico. A trissomia 12 associada a LLC avançada ou atípica (15%), é a pior evolução e, preditiva de um mau desfecho, a del (11q22-23) (inativação do gene *ataxia telangiectasia mutated*) em 20% dos pacientes; A del 17p13 surge em menos de 10% dos casos (4, 30).

III.2.3.1.1.2. Terapia

Em 2016, a OMS tendo conhecimento que a LMB era sempre precursora da LLC, impôs necessidade de se distinguir a LMB de baixas-contagens (com menos de 53 biliões de linfócitos/mL, com baixa possibilidade de progressão, de contagens elevadas (mais de 53 biliões de linfócitos/mL). Este último, requiere seguimento anual e tem várias semelhanças nas características fenotípicas e genético-moleculares ao estágio RAI 0 da CLL (anexo 2) (18,19).

Apenas pacientes com doença em progressão necessitam de terapia. O tratamento padrão com fludarabina (F), ciclofosfamida (C) e rituximab (R) tem uma taxa de resposta de 90 a 95%. A introdução deste tratamento resultou num importante aumento da sobrevida. Recentemente, demonstrou-se que a terapia combinada bendamustina (Bd)-R é altamente efetiva em LLC e que devia ser considerada um dos regimes padrão oferecido aos pacientes (23, 25).

O Ofatumumab, aprovado para uso em doentes com LLC refratária, com o tratamento padrão, demonstra maior ligação a fatores da via clássica do complemento (23).

A LLC com alteração da TP53, cromossoma 17p não responde ao tratamento com quimioterapia padrão. Os inibidores da via de sinalização do RCB, (ibrutinib e idelalisib), e do

BCL-2 (Abt-199) demonstraram resultados promissores nesses doentes e naqueles que apresentavam recaídas (18, 22).

Apesar da eficácia das terapias convencionais, atualmente a única estratégia que parece capaz de remissão a longo prazo, independentemente do prognóstico, é o transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) alogénico. No entanto, devido às altas taxas de complicações e mortalidade associada com o transplante alogénico, esta estratégia só é usada em pacientes com baixo risco de desenvolver doenças associadas ao transplante, ou na presença da alteração em TP53 (23).

III.2.3.1.2. Leucemia a tricoleucócitos

III.2.3.1.2.1. Fisiopatologia e diagnóstico

A LTL é uma doença caracterizada pela acumulação progressiva de linfócitos B maduros com projeções na superfície, no SP, na MO, e no baço (fig.5). Representa cerca de 2% de todas as leucemias. Surgem 10000 casos novos/ano nos Estados Unidos da América. A idade média de diagnóstico é de 58 anos podendo, no entanto, ocorrer em indivíduos muito jovens. A proporção homem: mulher é de 4:1. É mais comum entre europeus e indivíduos com ancestrais Ashkenazi. Os doentes mais idosos e os afro-americanos apresentam menor tempo de sobrevivência. Alguns estudos demonstraram uma maior incidência em indivíduos com história familiar de LLC (31).

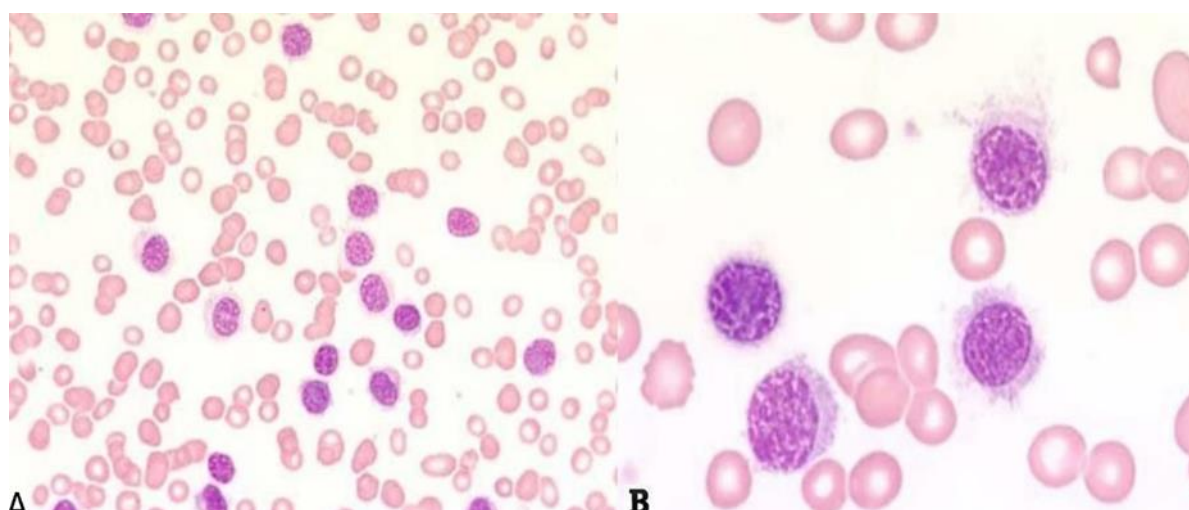


Figura 5 - Leucemia a tricoleucitos. (A) Linfocitose; (B) Linfócitos com projeções características em leucemia por tricoleucócitos. Retirado de (68)

A origem precisa do tricoleucocito permanece indefinida. A célula B de memória pós- CG e, possivelmente, células B da zona marginal esplênica, são consideradas as mais prováveis células de origem (31).

Os pacientes apresentam, normalmente, sintomas de fadiga e infecção. O baço dilatado ocorria no passado, com grande frequência (90%), mas é agora menos frequente devido à detecção precoce da doença. Na apresentação clássica da LTL os doentes apresentam-se, incidentalmente, com pancitopenia (31).

A LTL apresenta três subtipos: clássica, variante hiperleucocitária e variante japonesa, diferenciando-se entre si pelos seguintes aspetos (tabela II):

Tabela II Variantes leucemia a tricoleucocitos. Adaptado de (31)

Leucemia a tricoleucócitos	Clássica	Variante hiperleucocitária	Variante japonesa
<i>Morfologia</i>	Vilosidades irregulares; Nucléolo indistinto	Vilosidades irregulares; Nucléolo distinto	Vilosidades irregulares; Nucléolo indistinto
<i>Contagem células brancas</i>	Baixa	Elevada	Baixa
<i>Monocitopénia</i>	Sim	Não	Não
<i>Linfoadenopatia</i>	Não	Sim	Sim
<i>CD25</i>	+	-	-
<i>Ciclina D1</i>	+	-	-
<i>Anexina1</i>	+	-	-
<i>Sox11</i>	+	-	-

A mutação no gene que codifica para a *kinase recombinant-activated-B-fator* é um marco distintivo da LTL clássica. Essas mutações são responsáveis pela hiperativação do gene *extracellular signal-regulated kinases* promovendo consequentemente o crescimento, sobrevivência e diferenciação dos tricoleucocitos (31).

Os pacientes com LTL variante apresentam frequentemente del (17p) (31).

A maioria dos tricoleucocitos (90%) apresenta mutações no gene da cadeia pesada da Ig. Semelhante à LLC, esse aspeto tem implicações no prognóstico, sendo possível dividir os doentes em dois grandes grupos de prognóstico: os que possuem mutação na cadeia pesada da

Ig e os não-mutados. Os doentes não-mutados têm sobrevivência reduzida em relação aos mutados (31).

III.2.3.1.2.2. Terapia

Apesar da maioria dos doentes requerer terapia, cerca de 10% pode não necessitar de tratamento imediato. Os doentes devem receber tratamento se tiverem sintomas ou se os parâmetros hematológicos estiverem em declínio. Em geral, os indicadores hematológicos que indicam necessidade de tratamento incluem pelo menos um dos seguintes: hemoglobina menor que 11g/dL, plaquetas inferiores a 100000/ μ L ou contagem neutrófilos menor que 1000/ μ L. Todos estes fatores indicam que a função da MO está comprometida. No entanto, alguns pacientes com pancitopenia moderada podem permanecer anos sem progressão da doença. Outros apresentam esplenomegalia maciça. A esplenomegalia sintomática é indicadora de tratamento (32).

A primeira linha de tratamento envolve os análogos dos nucleósidos, cladribina ou pentostatina tendo, este último, efeito mielossupressor menos acentuado. Em doentes reincidentes, a terapia com inibidor da *kinase recombinant-activated-B-fator* (vemurafenib) tem-se mostrado eficaz. A capacidade que demonstra de conseguir aumentar a contagem de células sanguíneas e, conseqüentemente, controlar melhor os casos de infecção, é bastante encorajadora. No entanto, o impacto desta terapia a longo termo não é clara e começam a surgir relatos de fenômenos de resistência aos inibidores de *kinase recombinant-activated-B-fator* (31, 32).

III.2.3.2. Linfomas

A abordagem diagnóstica, perante a suspeita de linfoma, inclui história e exames clínicos e diagnóstico laboratorial que inclui análise do hemograma, punção ou biópsia ao GL, se aumentado, imunofenotipagem das células neoplásicas por citometria de fluxo, detecção de alteração citogenética através de hibridização por imunofluorescência *in situ*, e exames imagiológicos, como a tomografia por emissão de positrões (TEP) (33).

III.2.3.2.1. Linfoma folicular

III.2.3.2.1.1. Fisiopatologia e diagnóstico

O LF é uma das alterações linfoproliferativas mais comuns no mundo Ocidental, representando cerca de 30% dos linfomas B não-Hodgkin (LNH), em adultos e 7 a 15% de todos os linfomas a nível mundial. Tem maior incidência na Europa e surge tipicamente na meia-idade e em idosos, sendo a idade média de diagnóstico 60 anos. É, biologicamente caracterizado pela $t(14;18)$, que conduz à sobre-expressão da *B cell lymphoma* (BCL)-2, proteína anti-apotótica, que leva à imortalidade da célula (2, 34, 35, 36).

O LF é composto por células B do CG. As células são muito pequenas, com citoplasma praticamente invisível, com proporção núcleo-citoplasma elevada, a cromatina nuclear é regular e sem nucléolo (fig. 6A). O LF possui, pelo menos parcialmente, um padrão de crescimento folicular (fig. 6B) (37, 38).

Apresenta infiltrações na MO em mais de 75% dos casos e infiltrações no SP em menos de 30% (39).

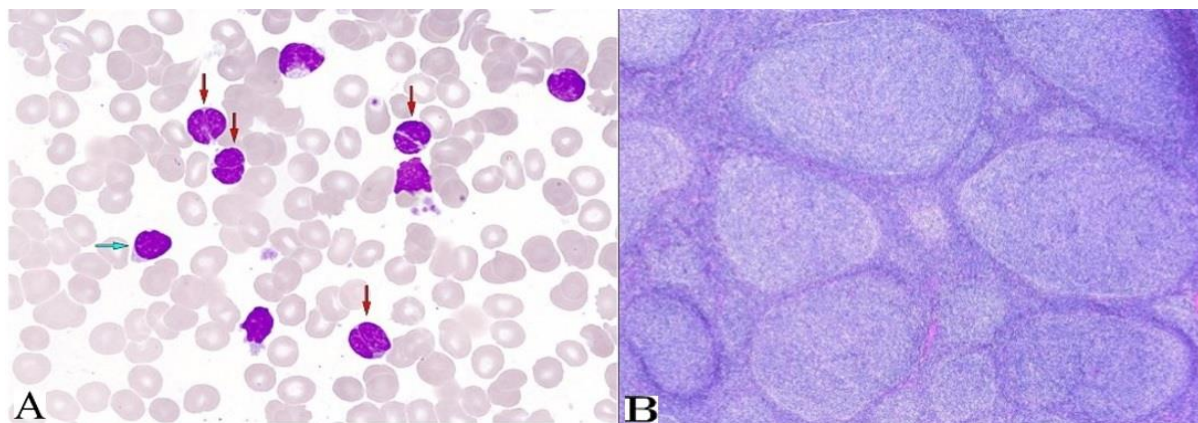


Figura 6 - Linfoma folicular; (A) Linfócitos tipicamente pequenos, com contorno nuclear, irregular e angular. Retirado de (69)
(B) Os nódulos neoplásicos são mais numerosos e mais próximos do que os observados em situações reacionais. Retirado de (70)

Quando um nódulo linfático demonstra padrão folicular, a primeira preocupação é distinguir um centro folicular reativo benigno de um centro folicular neoplásico. A ausência da proteína BCL-2 é um marco de distinção dos centros de proliferação benignos. O padrão folicular é o mais comum, caracterizando-se e diferenciando-se da hiperplasia reacional devido à destruição completa da arquitetura nodal, com folículos compactados, pobremente definidos e com uma zona do manto muito ténue ou ausente (29).

A expressão da BCL-2 folicular é reportada em 90% dos casos de LF grau I, 80% dos casos em grau II e 70% dos casos em grau III, segundo os critérios de Ann Arbor (anexo 4) (29).

Outros marcadores imunofenotípicos do LF são a BCL6 (86%) e o CD10 (29).

O LF é um linfoma de baixo grau com curso clínico variável. Em alguns casos a doença é indolente e de baixa progressão durante um período de anos, com declínio e diminuição de linfadenopatia. Em outros, progride rapidamente, muitas vezes com transformação para linfoma agressivo e morte precoce. Apesar dos avanços, a maioria dos pacientes permanece incurável. Em 5 anos, 11 a 13% dos casos, ou em 10 anos, 15 a 28% dos casos, transformar-se-ão num fenótipo agressivo típico de um LDCBG (35).

Os critérios de estadiamento mantêm-se inalterados na classificação de 2016 da OMS, continuando a ser realizados segundo os critérios de Ann Arbor (anexo 4) (18, 40).

Na avaliação clínica dos doentes é útil usar o Índice Prognóstico Internacional (IPI) do LF. São fatores de risco (1 ponto para cada variável presente): idade acima de 60 anos; estadio III ou IV; nível de hemoglobina menor que 12 g/dL; nível de lactatodesidrogenase (LDH) acima do limite superior da normalidade, e presença de quatro ou mais sítios nodais de doença (40).

A t (14;18) (q32;q21) está presente em aproximadamente 85% dos LFs. Esta translocação resulta da fusão do gene da cadeia pesada da Ig localizado em 14q32, com o gene do BCL-2, localizado em 18q21 e conduz a uma expressão desregulada do proto-oncogene anti-apoptótico BCL-2 nas células tumorais (18).

Na classificação da OMS de 2016, duas novas variantes são reconhecidas: neoplasia folicular *in situ* que substitui a entidade linfoma folicular *in situ*, e o LF de tipo duodenal. O LF pediátrico deixou de ser uma entidade provisória, passando a definitiva. Foi renomeado linfoma de tipo pediátrico, pois também pode surgir em adultos (18).

A classificação propõe ainda uma nova entidade provisória: o linfoma de grandes células com rearranjo do interferão regulador do fator 4. Tal como o LF de tipo pediátrico, ocorre mais frequentemente em crianças e adultos jovens, e localiza-se principalmente na cabeça e pescoço (2).

III.2.3.2.1.2. Terapia

Cerca de 85% dos doentes responde de forma positiva ao tratamento com quimioterapia, ao qual se deve seguir uma terapia de pós-indução. Dentre as opções disponíveis, incluindo manutenção com interferão, TCEH autólogas, consolidação com radioterapia ou manutenção bimensal com rituximab durante dois anos, a última é considerada a padrão, devido à sua efetividade e perfil de segurança (tabela III). Antes da Bd aparecer, os regimes de quimioterapia mais comumente utilizados eram: R (rituximab) -C (ciclofosfamida) -H

(hidroxicloroquina) -O (oncovin) -P (prednisolona) e RCOP. Com o aparecimento da Bd, esta passou a ser, usada juntamente com o R (41).

Existem várias opções para doentes recidentes (progressão ou recaída antes dos primeiros seis meses de tratamento) cuja primeira linha de terapia não foi eficaz (tabela IV). A Bd é aconselhada em doentes com linfoma refratário ao R. Os regimes baseados em F são outra opção, para quem tem uma recaída após uso de agentes alquilantes. A radio-imunoterapia é uma opção para doentes com tumor não volumoso e se existe pequeno envolvimento da MO. Com ibritumumab e taxa de resposta é em 70% dos casos positiva, com duração média de 11 a 15 meses. Outra nova opção para LF recidente é o idealisib. O transplante deve ser equacionado (36, 41).

Tabela III Diagrama de tratamento do linfoma folicular. R: Rituximab; MO: Medula óssea; WW: wait & watch. Adaptado de (41)

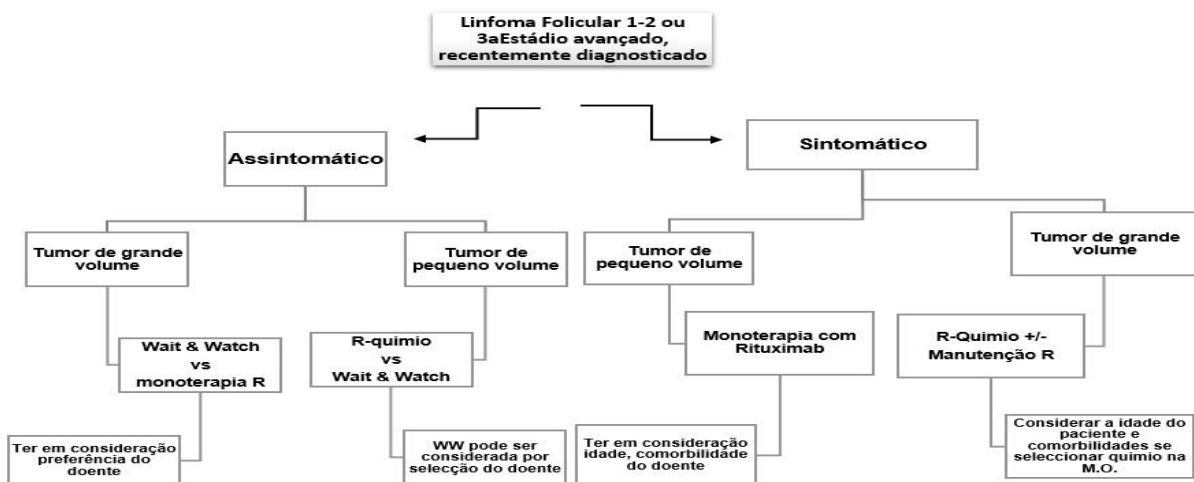
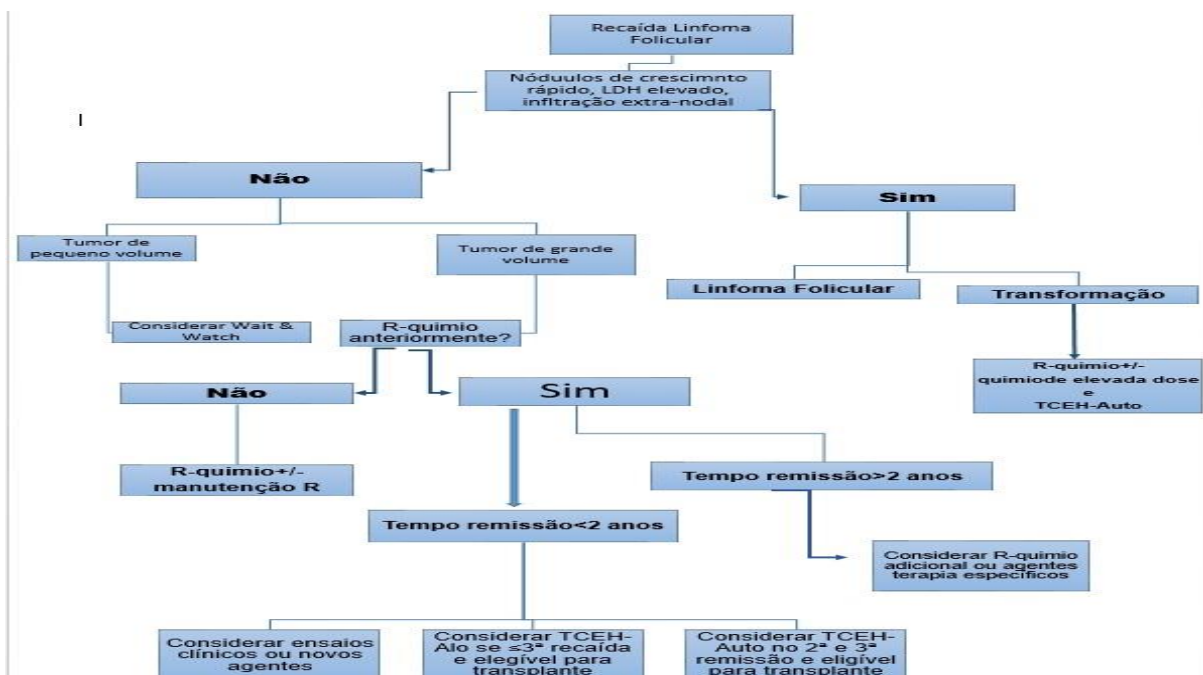


Tabela IV Diagrama de tratamento do linfoma folicular- recaída. Adaptado de (41)



III.2.3.2.2. Linfoma difuso de grandes células B

III.2.3.2.2.1. Fisiopatologia e diagnóstico O LDGCB é o tipo mais comum de LNH ao nível mundial, representando cerca de 40% da população diagnosticada com LNH em adultos e 20% dos linfomas pediátricos, no hemisfério oeste. Ocorrem cerca de 30.000 casos novos por ano, na Europa. É um tumor que se espalha de forma difusa, com grandes células B, que apresentam elevada atividade mitótica. É um linfoma agressivo que pode surgir nos GL ou extra-GL. Frequentemente o primeiro sinal de LDGCB é um inchaço indolor no pescoço, axilas ou virilhas. Em alguns pacientes pode ser doloroso. Outros sintomas incluem suores noturnos, febre e perda de peso inexplicável. Podem experimentar fadiga, perda de apetite, perda de folego, dor. Inclui casos que surgem *de novo*, assim como casos que derivam da evolução clínica de vários LNH menos agressivos, como o LF e a LLC (12, 34).

A análise do perfil de expressão génica tornou possível diferenciar o LDGCB em três subtipos principais:

1. Os que têm origem nas células B do CG
2. Os que têm origem nas células B que já deixaram o CG, como intuito de se diferenciaram em plasmócitos, LDGCB ativado
3. Os que derivam do mediastino, linfoma primário do mediastino de células B (LPMB)

Estes fenótipos moleculares têm valor prognóstico. O LDGCB-ativado tem um curso clínico mais agressivo e desfecho mais desfavorável, que o LDGCB-CG (10).

Mais de 60% das células de LDGCB carecem de expressão de complexo de histocompatibilidade-I, na superfície celular, o que é indispensável para o reconhecimento pelos linfócitos T citotóxicos (10).

A OMS, em 2016, reconheceu a existência de dois subgrupos imuno-histoquímicos que nem sempre correspondem às duas categorias moleculares de LDGCB (LDGCB-CG e LDGCB-ativado) (19).

III.2.3.2.2.2. Terapia

O tratamento padrão é R-CHOP normalmente administrado em ciclos de 21 dias. Esta combinação resultou em um aumento significativo, de cerca de 10 anos, na sobrevivência nas últimas décadas. Cerca de 50 a 90% dos doentes podem curar-se através de imunoterapia (34).

Em pacientes refratários, ou com recaídas, a quimioterapia de elevada dose, conjuntamente com TCEH pode ser uma possibilidade de tratamento. Os pacientes que não são elegíveis para transplantação, têm várias combinações de quimioterapia disponíveis, como R-Bd, R-lenalidomida (L), entre outras (18).

No caso do LF com expressão dupla, *myelocytomatosis* (MYC) /BCL-2, existe risco elevado de envolvimento do sistema nervoso central e, portanto, deve ser considerada a profilaxia apropriada, e/ou terapêutica específica (18, 34).

III.2.3.2.3. Linfoma do Manto

III.2.3.2.3.1. Fisiopatologia e diagnóstico

O LM deve a sua designação ao local do GL onde as células neoplásicas surgem, a zona do manto. Representa cerca de 7% dos LNH e é geneticamente caracterizado pela t (11;14) (q13;32) e a sobre-expressão do gene que codifica para ciclina D1. A idade média dos pacientes ronda os 60 anos, sendo predominante no sexo masculino (2:1) (18, 34, 42).

É um linfoma muito agressivo com uma sobrevivência geral de 4 a 5 anos. Os pacientes normalmente atingem o estadio III/IV, segundo classificação de Ann Arbor (anexo 4), e apresentam extensas linfadenopatias, infiltrações na MO, disseminação no SP e esplenomegalia. Podem apresentar pancitopenia ou uma extensa leucocitose (42).

O diagnóstico faz-se a partir de uma biópsia de um nódulo linfático, tecido, MO e análise do SP. Os linfócitos típicos são pequenos/médios monomórficos e com núcleo irregular (24, 42).

São reconhecidas três variantes histológicas: a típica, a blástica e a pleomórfica (fig.7) (43).

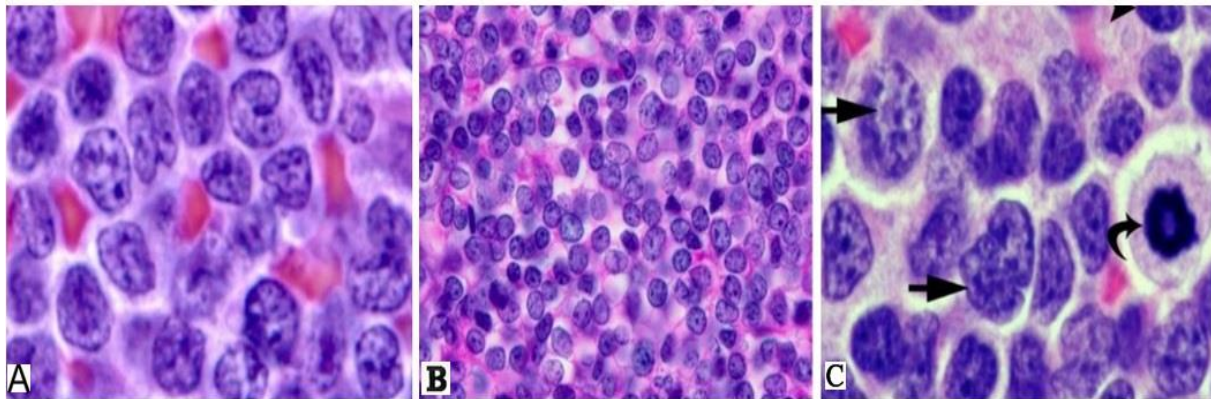


Figura 7 - Variantes histológicas do linfoma do manto (A) Variante típica, com núcleos arredondados irregulares. (B) Variante blástica, ausência de nucléolo; (C) Variante pleomórfica. Células de dimensão maior (setas retas); célula em mitose (seta curva). Retirado de (43)

O LM apresenta expressão de CD20 e CD5 e é positivo para ciclina D1 (42).

Reconhecem-se dois subtipos de LM baseados nas diferentes características fisiopatológicas e nas alterações genéticas, o LM Clássico e o LM não nodal leucémico. O LM clássico está normalmente relacionado com IgH não mutada ou minimamente mutada e, geralmente, expressa a proteína SRY (Sex-Determining Region Y) - Box 11 (18).

No LM, cerca de 80% dos casos, apresentam a t (11;14) (q13;32). A t resulta na expressão aumentada da ciclina D1. A t (11;14) não é exclusiva do LM, podendo também estar presente no linfoma da zona marginal, no linfoplasmocítico, no MM e na LPL. Por isso, a correlação com os achados morfológicos e imunofenotípicos é importante para o diagnóstico diferencial (24, 34).

A avaliação da proteína Ki-67 adiciona valor ao prognóstico: o limite mais comumente usado é o de 30% de células positivas. Um valor de Ki-67 elevado, mutações TP53 e deleção p16 estão relacionadas com subtipos de LM mais agressivos, como o blastóide (18, 34, 42).

O procedimento para avaliação do estadiamento deve incluir a hemograma, perfil químico, medição de LDH, avaliação do estado da MO, com imunofenotipagem da MO e do SP, e TEP do peito, do abdómen, e da pélvis (42).

III.2.3.2.3.2. Terapia

A maioria dos casos tem um curso agressivo e requer tratamento intensivo. A abordagem terapêutica padrão é baseada em imunoquimioterapia, que consiste em regimes de R-CHOP, em dose elevada, contendo citarabina (Cit), seguidos de tratamento de elevada dose e TCEH autólogo. Em pacientes assintomáticos, com baixo IPI ou mais idosos, a estratégia adotada é *wait and watch* (WW) (34, 42).

Em pacientes jovens, com IPI elevados, o prognóstico é desfavorável. No entanto, a maioria dos pacientes não é elegível para tratamento tipo TCEH. Assim, o tratamento com R-CHOP ou R-Bd tem sido aceite como padrão, e a manutenção de rituxumab durante dois anos após R-CHOP prolonga significativamente a sobrevida livre de progressão (34).

Para pacientes mais idosos ou com alto risco, deve ser ponderada a utilização de uma combinação de R-CHOP, R-Bd, ou participação num ensaio clínico (42).

Na recaída, agentes direcionados, tais como bortezomib (Bz), L ou ibrutinib têm demonstrado excelentes resultados (42).

Dado o desfecho, ainda maioritariamente desfavorável, estão em curso estudos com temsirolimus, L e outros (34).

III.2.3.2.4. Linfoma de Burkitt

III.2.3.2.4.1. Fisiopatologia e diagnóstico

O LB é um LNH altamente agressivo, com tempo de duplicação de cerca de 25 horas. Geneticamente é definido pela desregulação do gene que codifica para MYC, como resultado da translocação envolvendo o locus MYC do cromossoma 8 e o locus da cadeia pesada da Ig, no cromossoma 14 (44).

Clinicamente o LB é caracterizado por uma proliferação intensa de células B de tamanho médio, apresentando inúmeras células em mitose (fig. 8). Na maior parte das vezes afeta zonas extra-nodais e tem propensão para infiltração do sistema nervoso central e da MO (29, 45, 46).

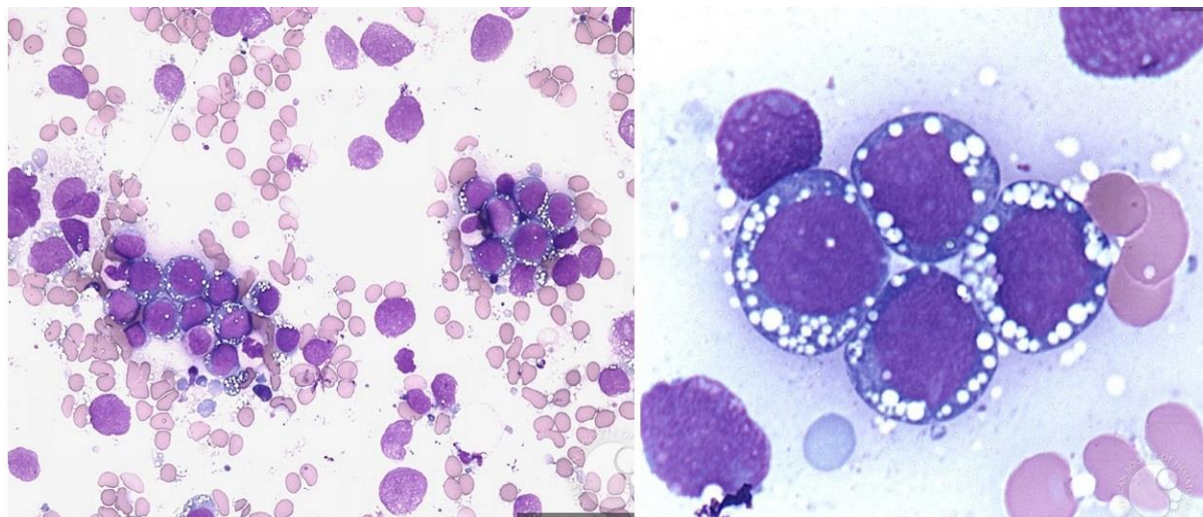


Figura 8 - Células neoplásicas em linfoma de Burkitt. Células com dimensão média, de citoplasma basófilo, vacúolos lipídicos. Retirado de (47)

O LB subdivide-se em 3 tipos:

- 1) Endêmico, que ocorre em 3 a 6 casos por 100 000 crianças, na África Equatorial. É uniformemente positivo para o vírus de Epstein-Bahr (VEB) (44).
- 2) Esporádico, pois ocorre em todo o mundo, numa incidência inferior a 1% dos LNH em adultos, e 30% dos linfomas pediátricos. É mais comum em indivíduos jovens tendo um pico aos 11 anos, no pediátrico, e um pico aos 30, no adulto. Os caucasianos são mais afetados e a proporção homem: mulher é de 3:1 (44).
- 3) Associado a imunodeficiência, é prevalente em adultos infetados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) (44).

O imunofenótipo tem definição clara, com elevada expressão de CD20, IgM de superfície, sem IgD e expressão homogênea de CD10, BCL-6 e ausência de BCL-2. Nestas células neoplásicas a proliferação de Ki-67 aproxima-se de 100% (29, 45).

Há uma translocação entre o gene MYC, no cromossoma 8 e os genes que codificam para cadeia pesada da Ig em 80% dos casos, t (8;14) e com os genes que codificam para as cadeias leves, κ e λ , t (2;8) e t (8;22) respetivamente em 15 e 5 % dos casos (44, 48).

Em qualquer um dos exemplos, o MYC fica sob a influência de sequências que levam à desregulação do oncogene, aumento de transcrição e crescimento neoplásico (4).

Para correto prognóstico, deve ser feito o hemograma completo, o teste para VIH e hepatite B, analisados os níveis de LDH e de ácido úrico. O estadiamento deve incluir TEP do peito, do abdómen e da pélvis. Dado o uso de antraciclina no tratamento, deve ser feita avaliação da condição cardíaca (44).

III.2.3.2.4.2. Terapia

O LB é um dos linfomas B mais agressivos. No entanto é, também, um dos que apresenta taxas de cura mais elevadas (44).

Os regimes intensivos demonstram boa atividade no LB. A abordagem terapêutica atual inclui, O, E, C, antraciclina (doxorubicina, epirrubicina e daunorubicina) e elevadas doses de metotrexato (MTX). A terapia, nestes casos, é intensiva e torna-se bastante tóxica, resultando em mielossupressão e complicações com risco de morte. Assim, tornou-se essencial combiná-la com terapia direcionada para erradicação ou prevenção de doença no sistema nervoso central, nomeadamente, quimioterapia intratecal para profilaxia da doença leptomeningea (44, 49).

Novas estratégias orientadas para MYC e outras vias de sinalização, incluindo inibidores de bromodómio em MYC, JQ1 (uma tienotriazolodiazepina), e da cinase trifosfato-inositol, idealisib, encerram a promessa de melhores desfechos no LB (10, 34, 44).

III.2.3.2.5. Linfoma de Hodgkin

III.2.3.2.5.1. Fisiopatologia e diagnóstico

A doença pode surgir em qualquer idade, embora seja rara em crianças e tenha um pico de incidência em adultos jovens, sendo mais frequente no sexo masculino. Em Portugal são diagnosticados anualmente cerca de 17000 casos de LH, correspondendo estes a menos de 1% de todos os casos de cancro (34).

Os sintomas são similares aos de outras doenças das células B. O aparecimento de adenopatias na região cervical num adulto jovem e a presença de febre intermitente, perda de peso involuntária, e sudorese noturna, podem permitir um diagnóstico de suspeição, que deverá ser confirmado por exames complementares de diagnóstico, com especial atenção para a biópsia ganglionar. Uma das suas características essenciais é a presença de um pequeno número de

células gigantes mononucleadas e multinucleadas, as células de Hodgkin e de Reed-Sternberg (RS), distribuídas num fundo abundante em células não-neoplásicas inflamatórias (fig. 9) (50).

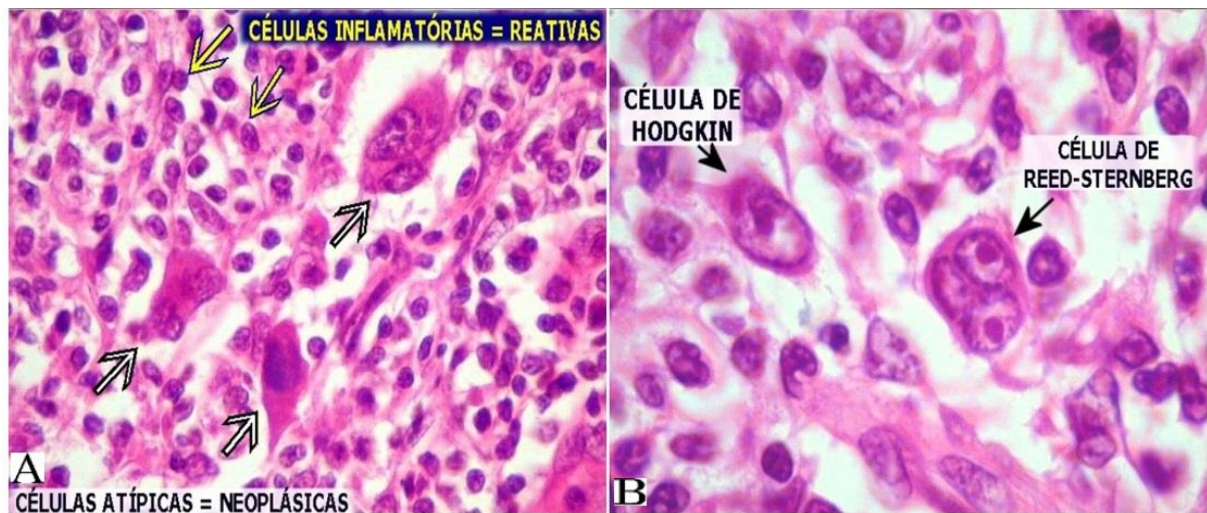


Figura 9 - Linfoma de Hodgkin. (A) Células de Hodgkin (setas amarelas); células de Reed-Sternberg (setas brancas); (B) Células de Hodgkin e de Reed-Sternberg. Retirado de (71)

O LH foi dividido em duas categorias: LH clássico, que representa 95% dos LH, e LH de predomínio linfocítico nodular (LH-PLN), que reflete os restantes 5% (51).

Com base nas características morfológicas das células de RS e na composição reativa do infiltrado, o LH clássico foi ainda distinguido em 4 subtipos histológicos:

I. Rico em linfócitos: subtipo identificado mais recentemente. As células de RS são geralmente raras, estão localizadas no interior dos nódulos, periféricamente, no manto e zona marginal dos folículos. Ao seu redor é, ainda, característica a presença de rosetas de células T (50).

II. Com esclerose-nodular: entidade caracterizada pela presença de nódulos de tamanho variável, separados por densas bandas de colagénio. Com nódulos compostos por número variável de pequenos linfócitos. Podem estar presentes neutrófilos e eosinófilos (50).

III. Com celularidade mista: apresenta numerosas células de RS distribuídas num infiltrado difuso ou vagamente nodular, sem esclerose, embora possa existir uma fibrose intersticial fina. O infiltrado compreende uma mistura de diferentes células inflamatórias, verificando-se um predomínio de pequenos linfócitos T (50).

IV. Com depleção linfocítica: pode apresentar um padrão de fibrose difusa ou reticular. Em qualquer dos casos, há uma alteração completa da arquitetura ganglionar (50).

O LH-PLN é uma entidade que possui uma aparência histológica distinta da do LH clássico. Há desaparecimento da arquitetura ganglionar normal e, na maior parte dos casos, não existem centros germinativos ativos residuais (50).

Vários fatores foram associados a maior risco de desenvolvimento do LH, nomeadamente história prévia de infecção pelo VEB, imunodeficiência associada a infecção pelo VIH, transplante de órgãos sólidos ou de progenitores hematopoiéticos, uso de fármacos imunossupressores e antecedentes de doenças autoimunes, além de possíveis fatores genéticos (52).

A identificação dos respetivos marcadores imunofenotípicos permite fazer o diagnóstico diferencial (fig.10) (50).

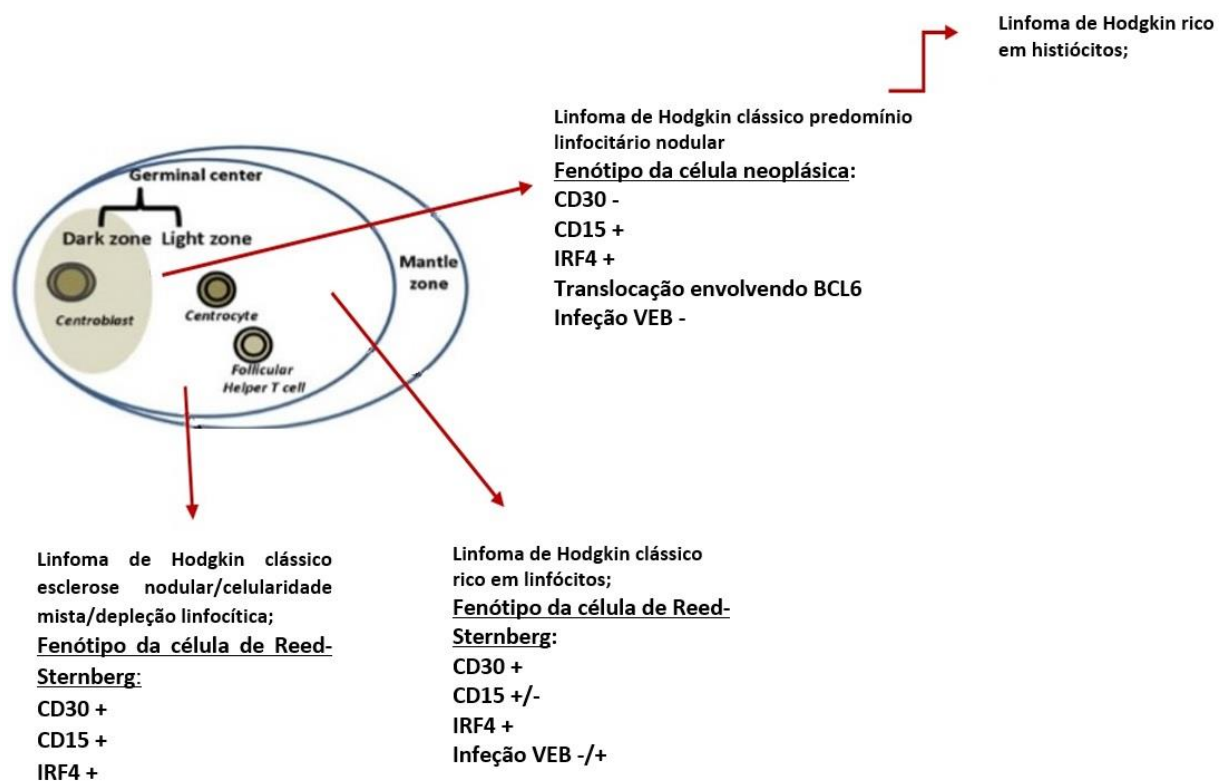


Figura 10 - Marcadores imunofenotípicos em linfoma de Hodgkin. BCL6: "B cell lymphoma 6"; CD: "cluster of differentiation"; IRF4: interferon regulador de fator 4; VEB: vírus Epstein-Bahr. Adaptado de (51)

Quanto à citogenética, apresenta alterações genéticas nos componentes das vias de sinalização do fator de necrose-κB (34).

O IPI baseia-se em 7 fatores de risco: sexo masculino, mais que 45 anos de idade, estadio da doença IV, albumina sérica <4g/dl, hemoglobina <10.5 g/l, linfocitopenia e contagem de leucócitos > 15.000/μL) na altura de diagnóstico. Quantos mais forem os fatores presentes,

menos favorável é o prognóstico. A taxa de cura é de 90% em estadios iniciais e de 70% em estadios mais avançados (53).

III.2.3.2.6.2. Terapia

O LH clássico é uma doença com elevadas taxas de cura. Em fases localizadas ou avançadas, mais de 90% dos doentes estão vivos 5 anos após o diagnóstico, e a sobrevida livre de progressão é de 85% a 93%, para as doenças localizadas, e de 70%-89%, para pacientes em fases avançadas (34).

Após uma primeira recaída a doença permanece curável em quase metade dos doentes, quando estes são elegíveis para quimioterapia de alta-dosagem e TCEH. Dada a longa sobrevivência, uma grande proporção destes doentes experiencia toxicidades graves, tais como neoplasias secundárias, doença cardiovascular e infertilidade. Evitar estes efeitos adversos das terapias continua a ser o grande desafio e o principal objetivo nos ensaios clínicos atuais (34).

Os grupos de estudo, em ensaios clínicos, estabeleceram o esquema Doxorubicina (Dox) - bleomicina (B) - vimblastina (V) - dacarbazina (D) como quimioterapia referência para o LH (34).

Uma vez que 30% destes doentes têm uma recaída, foi desenvolvida uma quimioterapia mais intensa para estes casos, B - etoposídeo (E) - Dox - C - prednisolona (P) - procarbazina (Pro) estando esta, no entanto, associada a maior toxicidade (34).

Recentemente um novo AcM, um anti-CD30 conjugado, (Brentuximab Vedotin), foi, recentemente, aprovado no tratamento de recaídas após quimioterapia de elevada dose-TCEH autólogo e em pacientes não responsivos a quimioterapia convencional e não elegíveis a quimioterapia de elevada dose. O Ac age como um marcador, trazendo o medicamento quimioterápico para as células do linfoma, levando-as à morte quando se tentam se dividir em novas células (35, 54).

Este fármaco induziu remissões duráveis e aumento de sobrevivência em pacientes recidivos (34).

III.2.3.3 Mieloma Múltiplo

III.2.3.3.1. Fisiopatologia e diagnóstico

O MM representa 1% a 2% de todas as neoplasias e cerca de 10% das patologias hematológicas malignas. As estratégias terapêuticas evoluíram de tal forma nos últimos 10 anos, que se conseguiu aumentar a sobrevivência média, de cinco, para seis a dez anos, dependendo da idade do paciente no momento de diagnóstico. O MM desenvolve-se geralmente a partir de uma gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) ou de um MM latente. Estes pacientes devem ter seguimento para identificar o desenvolvimento de danos de órgãos e tecidos. Os sinais mais comuns são hipercalcémia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas osteolíticas ou osteoporose, descritas no acrónimo *CRAB* (*calcemia, renal insuficiencia, anemia, bone lesions*) (34, 50, 56).

O MM tem idade média de diagnóstico entre os 65 e os 70 anos. Nas duas últimas décadas a incidência aumentou em pacientes com mais de 75 anos, sendo este facto atribuído a alterações demográficas que ocorreram na Europa (34).

Nos doentes sob suspeita de MM devem ser analisados os seguintes parâmetros: proteína monoclonal no soro e urina, ensaio de cadeias leves livres no soro, aspirado da MO e/ou biópsia com demonstração de clonalidade dos plasmócitos. Deve, também, ser realizada análise citogenética, por hibridização fluorescente *in situ*, com pesquisa de del (17p), t (4,14), e t (14,16) como alterações obrigatórias, e amplificação (1q21) e del (1p) como parâmetros opcionais. O exame esquelético com TEP e ressonância magnética, fornecem informação valiosa, quer no diagnóstico inicial, quer em recaídas (56).

O prognóstico é baseado no sistema internacional de estadiamento (anexo 6), e na identificação de alterações cromossómicas. Este sistema tem em conta níveis de β 2-microglobulina (β 2-M) e albumina sérica, e reflete o volume do tumor, a função renal e a aptidão física do paciente (56).

O padrão morfológico das células pode variar entre plasmócitos bem diferenciados de aspeto normal e células binucleadas, células com citoplasma claro, acumulação de Igs na forma de inclusões nucleares ou cristais citoplasmáticos, células de aspeto monocitóide, pequenas células hipercromáticas, plasmoblastos ou células polimórficas (52).

As células plasmáticas normais possuem 15 a 20 µm de diâmetro, têm núcleo excêntrico e citoplasma azul pálido. Têm um halo perinuclear que corresponde ao complexo de Golgi. O citoplasma pode apresentar vacúolos (fig. 11) (57).

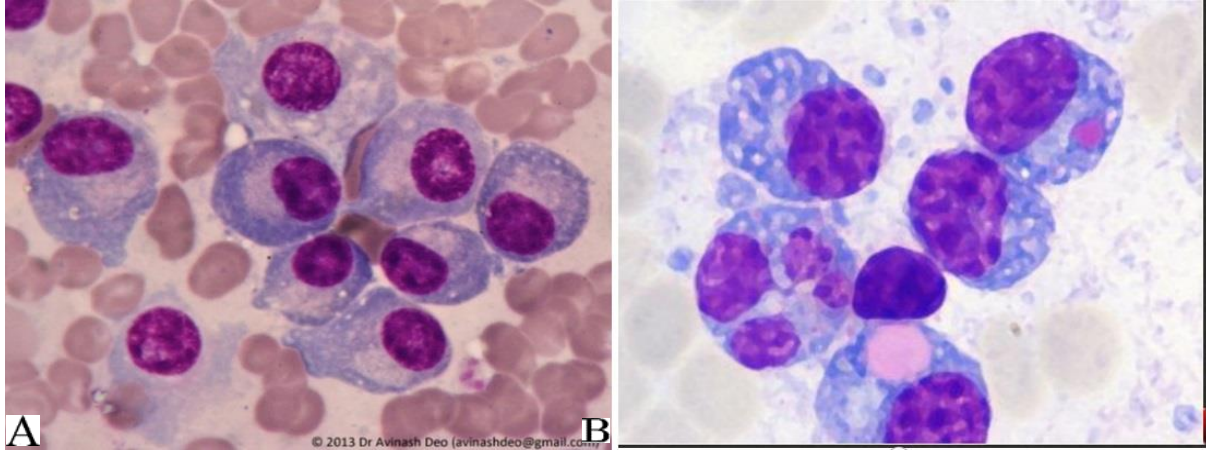


Figura 11 - Medula óssea de um doente com mieloma múltiplo (A) Plasmócitos (B) Plasmócitos atípicos, com inclusões citoplasmáticas (imunoglobulinas) e uma célula multilobulada. Retirado de (58)

Os plasmócitos malignos expressam, em cerca de 80% dos casos, CD 56. A expressão de ciclina D1/BCL1 está associada a um bom prognóstico (29).

III.2.3.3.2. Terapia

A terapia de elevada-dose, seguida de TCEH autólogo é considerado o tratamento padrão para pacientes jovens e fisicamente aptos. Os tratamentos de primeira linha, após transplante, incluem os protocolos: B- talidomida (T) - dexametasona (Dex); BCDex, CTDex, RBDex. Para manutenção são utilizados B/ T / L (47).

Na presença de comorbilidades, disfunções e fragilidade nos órgãos, excluída a possibilidade de transplante, são utilizados os seguintes protocolos: BCDex, B-melfalan (M) - P, alquilante+ esteróides+ imunomodulador e C-T-D, entre outros (47).

Nos últimos 5 anos, vários novos agentes foram aprovados, tais como, o agente imunomodulador de terceira geração: pomalidomida; os inibidores do proteossoma de segunda geração: carfilzomib e ixazomib; o inibidor da desacetilase-histona: panobinostat; e dois AcMs, o elotuzumab e o daratumumab. Estes fármacos foram incorporados nos esquemas terapêuticos e transformaram drasticamente a abordagem terapêutica do MM (55).

Nomeadamente, com os AcMs dirigidos contra Ags plasmocitários, o daratumumab e o elotuzumab, obtiveram-se resultados muito importantes em grupos de doentes já previamente tratados e refratários às terapêuticas disponíveis (59).

Apesar dos progressos, há uma minoria significativa que tem um prognóstico muito mau, mesmo com o uso de terapias mais intensivas, incluindo o transplante. Este grupo inclui pacientes refratários aos inibidores de proteossoma e imunomoduladores, assim como pacientes de alto risco citogenético del 17p, t (4;14), e ganhos em 1q, leucemias das células plasmáticas, recaídas extra-medulares ou mieloma do sistema nervoso central. Novas terapias e estratégias inovadoras são urgentemente necessárias para o tratamento destes pacientes (34).

IV. Resultados e discussão

Nos últimos 15 anos foi notável o desenvolvimento do conhecimento da biologia de várias neoplasias, nomeadamente da LLC e, portanto, a capacidade de orientar a terapia para alvos específicos melhorou. Grandes progressos alcançados com o Rituximab estendem-se agora a outros fármacos e a diferentes patologias. As novas estratégias incluem Acs específicos marcadores de proteínas na superfície da célula alvo, recrutamento de células T citotóxicas, bloqueio das vias de sinalização e inibição das vias anti-apoptóticas. Individualmente cada uma destas estratégias já alcançou um sucesso significativo e testam-se agora combinações destas terapias específicas com a tradicional quimio-imunoterapia (23).

De notar que estas recentes terapias específicas têm sido utilizadas em pacientes que não são tolerantes à quimioterapia tradicional. Ainda não há dados que comprovem estes efeitos em todos os pacientes, mas foi verificado que a resposta dos doentes à combinação R + Idealisib, foi superior à do R, em monoterapia e é comparável a regimes agressivos de quimioterapia. De forma semelhante, o ibrutinib, utilizado em monoterapia, demonstrou profunda eficácia. Apesar do seguimento ser ainda recente, estes estudos abrem um precedente para a utilização de regimes não quimioterápicos para a primeira linha de tratamento. A questão que se coloca é, se uma estratégia de tratamento sem quimioterapia poderá competir com a quimioterapia convencional. Os dados recentes, apesar de promissores, não são suficientes para retirar conclusões definitivas (23).

No período entre Setembro de 2001 e Agosto de 2012 a taxa de incidência dos linfomas das células B maduras representou cerca de 94,7% do total de linfomas. O LDGCB é responsável por 4 em cada 10 diagnósticos, seguido pelo LF e linfoma da zona marginal (LZM), que combinados representam 3 em cada 10 diagnósticos. Assim como em muitas outras neoplasias, a probabilidade de um indivíduo ser diagnosticado aumenta bastante com a idade, sendo a idade média de diagnóstico de 67.2 anos. No entanto, ao contrário de outras neoplasias, os linfomas podem ser diagnosticados em qualquer idade, com diversos subtipos a prevalecer nas diferentes idades. Os LH e LB lideram na faixa etária pediátrica (0 a 15 anos). Já o LF não apresenta doentes com idade inferior a 19 anos e o LM tem uma idade mínima de diagnóstico de 39 anos. Pelo contrário, o LDGCB, LZM e LF representam 80% dos linfomas nos doentes com idade superior a 60 anos. No geral, o homem é diagnosticado em idade mais jovem que a mulher e, com raras exceções, experiencia taxas de incidência mais elevadas em todas as idades (60).

A sobrevivência dos doentes varia conforme o tipo de linfoma. Nos doentes com LH-PLN aproxima-se de 100% cinco anos após o diagnóstico. Em doentes com LM cerca de três quartos dos doentes morrem durante os primeiros cinco anos de diagnóstico (figura 12) (60).

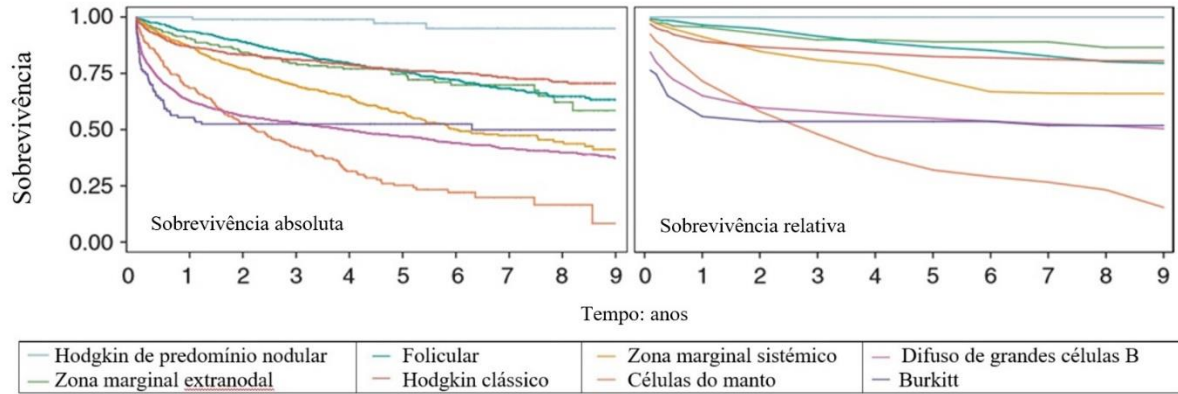


Figura 12 Sobrevivência total e relativa de doentes com diversos tipos de linfomas no Reino Unido, entre 2002 e 2012, 5 anos após diagnóstico. Retirado de (59)

V. Conclusões

O desenvolvimento dos conhecimentos no campo da genética molecular possibilitou uma maior compreensão das patologias neoplásicas linfóides. As doenças mais relevantes que envolvem as células B maduras são a LLC, a LTL, o LF, o LDGCB, o LM, o LB, o LH e o MM. É conveniente ressaltar que o LDGCB e o LB, morfológicamente, apresentam células de dimensão média/grande, o que indicaria um estadió de diferenciação ainda imaturo que poderá coabitar com algumas células maduras. No entanto, segundo todos os critérios integrados na classificação da OMS, citogenéticos, clínicos e imunológicos, estas entidades são incluídas no grupo de neoplasias linfóides que afetam as células B maduras. Dada a sua relevância, uma vez que o LDGCB apresenta a maior taxa de incidência no Ocidente, e o LB apresenta tempos de duplicação extremamente curtos (24h), estas patologias foram incluídas neste trabalho (1).

A classificação da OMS dos tumores do tecido linfático e hematopoiético das células linfóides, revista e atualizada em 2016, foi baseada numa compreensão mais profunda dos mecanismos moleculares, que despoletam a gênese da célula neoplásica no processo de desenvolvimento da leucemia e do linfoma. A identificação da origem, do processo neoplásico, teve um impacto profundo no desenvolvimento de fármacos direcionados a um alvo genético específico. A utilização de estratégias terapêuticas, específicas, resultou num aumento significativo da sobrevivência e qualidade de vida dos doentes acometidos por estas patologias neoplásicas (1). As técnicas de diagnóstico, mais frequentemente utilizadas para fazer o despiste destas patologias, são: a análise do hemograma, a análise do mielograma, a biópsia do tecido neoplásico, a imunofenotipagem, a amplificação genética através de reação em cadeia da polimerase, a sequenciação genética, efetuada por método de Sanger ou o sequenciamento de nova geração, a análise do cariótipo através de técnicas clássicas, como o bandeamento, ou moleculares, como a hibridização fluorescente *in situ*, e exames de imagiologia obtidos por raio-X, TEP ou ressonância magnética (20, 25, 33, 42).

O método convencional terapêutico utilizado no combate a patologias do foro oncológico é a quimioterapia, com agentes alquilantes. No entanto, a sua baixa seletividade, bem como o fato de, muitas vezes, não alcançar o sucesso terapêutico desejado, constitui uma das principais dificuldades a contornar. O desenvolvimento de opções, seguras e efetivas, de biofármacos com ação em sítios específicos, veio contribuir para contornar este problema. Dentre esses novos medicamentos, destacam-se os anticorpos monoclonais, o R ou o ibrutimomab, os imunomoduladores, a L, o inibidor do proteossoma, o Bz, os inibidores da cinase trifosfatidil-

inositase, o duvelisib, o inibidor da cinase de Bruton, o ibrutinib, o inibidor da BCL2 e o venetoclax, entre outros (36,41).

O TCEH é utilizado cada vez com mais frequência. Em 2014 foram reportados mais de 40000 transplantes na Europa. A mortalidade associada à sua toxicidade permanece elevada: entre 10 a 20% na TCEH alogénico e 1% no autólogo. Foi, no entanto, conseguido um grande progresso, observando-se, neste momento, aos cinco anos de seguimento, uma mortalidade relacionada a transplante em 20% dos casos (61).

A abordagem molecular contribuiu para se conseguir uma classificação das neoplasias linfóides mais refinada, entender melhor a sua patogénese e descobrir fármacos direcionados a alvos genéticos específicos. A informação obtida, recolhida por diferentes tecnologias, promoveu uma medicina com mais precisão, apresentando inúmeras vantagens para o paciente oncológico (62).

VI. Perspetivas Futuras

No futuro, espera-se com grande expectativa a criação de regimes terapêuticos específicos para um determinado paciente, tendo em conta a natureza genética da sua lesão. Fármacos orientados para uma determinada mutação genética, ou expressão proteica ou ainda um determinado microambiente tumoral, poderão vir a ter um grande impacto na cura ou aumento da sobrevivência dos doentes. Assim, a investigação no futuro deve conseguir identificar biomarcadores de prognóstico capazes de selecionar quais os pacientes de elevado risco; continuar a desenvolver terapias específicas; testar as intervenções projetadas para reduzir o risco de transformação histológica (5, 36, 41).

A inclusão da informação genética nos índices de prognóstico poderá, também, ser muito importante, não só para possibilitar uma melhor seleção dos pacientes de elevado risco, que respondem fracamente às terapias convencionais, como também evitar o uso de terapêuticas agressivas, quando desnecessários. No futuro, pretende-se alcançar uma terapêutica, não só mais específica e eficaz, mas também com toxicidade mais reduzida (1) .

Muitos fármacos emergentes e possíveis combinações entre eles, estão ainda por testar e terão que ter um longo seguimento para se perceber qual a sua eficácia e toxicidade a longo-prazo. Fazem parte deste grupo moléculas com diferentes alvos terapêuticos: fármacos imunomoduladores (L); inibidores do proteossoma (Bz); inibidores da cinase trifosfatidil-inositase (idealisib); inibidores da tirosino-cinase de Burton (ibrutinib); inibidores da proteína BCL2 (venetoclax); inibidores dos check points do ciclo celular (pidilizumab e nivolumab) e inibidores da tirosina cinase esplénica (fosfamatini) (32, 62).

Os AcMs também se tornaram uma importante arma no controlo das neoplasias. À medida que os investigadores aprendem mais sobre a génese da malignidade celular, também tentam desenvolver AcMs que explorem essas particularidades, e os tornem mais poderosos e seguros (5, 23, 50).

Uma nova abordagem emergente está orientada para o desenvolvimento da transferência de células adotivas (TCA). Esta, consiste em recolher e utilizar as células do próprio paciente para tratar o seu cancro e está mais perto de obter aprovação para ser usada em terapia, pela *Food and Drug Administration*. Até recentemente, o uso de terapia com TCA- células, estava restrita a ensaios clínicos, com doentes hemato-oncológicos em estadios avançados. Estes tratamentos prenderam a atenção dos investigadores, devido aos seus resultados notáveis em pacientes, crianças e adultos, nas quais outros tratamentos já não estavam a funcionar. Os investigadores

continuam a pesquisar, convencidos de que, esta nova forma de terapia, poderá vir a tornar-se um pilar no tratamento das neoplasias (64).

VII. Referências bibliográficas

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The updated who classification of hematological malignancies. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. 2017;127 (20):2375–91.
2. J. Bruneau, D. Canioni TM. Classification OMS 2016 des hémopathies lymphoïdes matures. *Feuill Biol.* 2017; 335:7–17.
3. Instituto Fleury. Fleury, Medicina e saúde. 2017.
4. Instituto Fleury. Fleury, Medicina e saúde: Citogenética e FISH. 2017.
5. American cancer society. What's new in cancer immunotherapy research?
6. Bruneau J, Canioni D, Jo Molina T. Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures : ce qui va changer dans la pratique quotidienne. *Rev Francoph des Lab.* 2017; 2017(488): 39–48.
7. Nogueira Zerbini MC, Soares FA, Pereira Velloso EDR, Chauffaille M de L I. F, Paes RP. World Health Organization Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition, 2008 – major changes from the 3rd edition, 2001.
8. Hoffbrand, A. V., Moss PAH. Fundamentos em Hematologia. 6.ed. Artmed, editor. Porto Alegre; 2013.
9. Shiv. Pillai; Abul K. Abbas AHHL. *Imunologia Celular e Molecular.* Trad 8a ed. Saunders Elsevier.
10. Basso K. Germinal centres and B cell lymphomagenesis Ed I. 2015; 15:172–85.
11. Júnior DM, Antônio J, Araújo P, Tiekko T, Catelan T. Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. 2010; 55 (11).
12. Nedomova R, Papajik T, Prochazka V, Indrak K, Jarosova M. Cytogenetics and molecular cytogenetics in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). 2013; 157 (3): 239–47.
13. R. Küppers. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5: 251–62.
14. Center for International Blood & Marrow Transplant Research. What are the differences between Leukemia and Lymphoma. Wisconsin. 2017
15. Clinical Gate. Who Classification of haematological malignancies. 2017

16. Niederhuber JE, Armitage, James O, Doroshow, James H, Kastan, Michael B, Tepper JE. *Abeloff's Clinical Oncology E-Book*. 5th ed. Elsevier Saunders, editor. Philadelphia; 2014. Cap 16.
17. Vardiman J. The classification of MDS : From FAB to WHO and beyond. *Leuk Res*. 2012;36(12):1453–8.
18. Lynch RC, Gratzinger D. *Clinical Impact of the 2016 Update to the WHO Lymphoma Classification*. 2017;
19. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–91.
20. Science A. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) diagnostics better to do in cultivated than native cells. (*Cll*):1–3.
21. Rigolin GM, Saccenti E, Bassi C, Lupini L, Quaglia FM, Cavallari M, et al. Extensive next-generation sequencing analysis in chronic lymphocytic leukemia at diagnosis : clinical and biological correlations. 2016;1–11.
22. Braekeleer MDE, Tous C, Guéganic N, Josée M, Bris LE, Basinko A, et al. Immunoglobulin gene translocations in chronic lymphocytic leukemia : A report of 35 patients and review of the literature. 2016;682–94.
23. Arnason JE, Brown JR. *Targeted Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia : Current Status and Future Directions*. 2015;143–55.
24. Instituto Fleury. *Doenças linfoproliferativas crônicas de células B CD5+*. 2017
25. Executive Summary. Chronic lymphocytic leukemia. Union of International Cancer Control, *Review of Cancer Medicines*. 2014;1–8.
26. Hamilton RM, Leach M, Hospital GG. LLC & Ritcher's Transformation. *Blood*. 2010; 115 (22).
27. Pathpedia. *Chronic Lymphocytic Leukemia, B-cell*. 2017
28. Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia. 2017; 120(3): 538–52.
29. Boyd SD, Natkunam Y, Allen JR, Warnke Roger A. Selective Immunophenotyping for Diagnosis of B-cell Neoplasm: Immunocytochemistry and Flow Cytometry Strategies and Results. 2016; 1–48.
30. Fabbri G, Dalla-favera R. The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Publ Gr*. 2016; 16(3):145–62.

31. Jain P, Ravandi F. Update on the Biology and Treatment Options for Hairy Cell Leukemia. 2014; 22: 187–209.
32. Grever MR, Abdel-wahab O, Andritsos LA, Banerji V, Barrientos J, Blachly JS, et al. Review Article Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. 2017; 129 (5): 553–61.
33. Gorczyca W. Atlas of differential diagnosis in neoplastic hemapathology. 3a.
34. Engert A, Balduini C, Brand A, Coiffier B, Döhner H, Wit TD De, et al. Roadmap for European Hematology Research : a consensus document Correspondence : 2016; 101(2).
35. Sugimoto T, Watanabe T. Follicular Lymphoma : The Role of the Tumor Microenvironment in Prognosis. 2016; 56(1): 1–19.
36. Sorigue M, Ribera J, Motlló C, Sancho J. New drugs for follicular lymphoma. Leuk Res [Internet]. 2016; 49: 38–46.
37. Buliková A, Mikulenková D. CzEch Leukemia Study Group - for Life, Atlas of hematological cytology with flowcytometry, cytogenetic and molecular biology findings.
38. Xerri L, Dirnhofer S, Quintanilla-martinez L, Sander B, Chan JKC, Campo E, et al. The heterogeneity of follicular lymphomas : from early development to transformation. 2016; 127–39.
39. Shapiro J et al. Atlas of clinical hematology. Arnitage JO, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;
40. Portaria nº1051, de 10 de Outubro de 2014, Ministério da saúde (Br) Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do linfoma folicular
41. Kahl BS, Yang DT. Follicular lymphoma : evolving therapeutic strategies. 2017; 127(17): 2055–64.
42. Biotech J. CME Information : Mantle Cell Lymphoma : 2015 Update on. 2015; 90 (8) : 739 – 45.
43. Pathpedia: Mantle cells. Image ID: LN024.2; LN024.3; LN068.1.
44. Jacobson C, Lacasce A. How I Treat How I treat Burkitt lymphoma in adults. 2017;124(19):2913–21.
45. Said JW. Aggressive B-cell lymphomas : how many categories do we need ? Mod Pathol. 2012; 26(s1):0.

46. Antonio Cuneo GC. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology .
47. Peter Maslak. American Society of Hematology: Burkitt Lymphoma.
48. Guan H, Xie L, Klapproth K, Weitzer CD, Wirth T, Ushmorov A. Decitabine represses translocated MYC oncogene in Burkitt lymphoma. 2013; (February): 775–83.
49. Costa LJ, Xavier AC, Wahlquist AE, Hill EG. Trends in survival of patients with Burkitt lymphoma / leukemia in the USA : an analysis of 3691 cases. 2017;121(24):4861–7.
50. Machado A, Ribeiro M, Sarmiento AB. Linfoma de Hodgkin, biologia, diagnóstico e tratamento. Faculdade de Medicina Universidade de Coimbra.
51. Carbone A. Hodgkin Lymphoma Classification : Are We at a Crossroads ? 2017; 3654–5.
52. Machado A, Ribeiro M, Sarmiento AB. Linfoma de Hodgkin, biologia, diagnóstico e tratamento. Faculdade de Medicina Universidade de Coimbra: 1–82.
53. National center for advancing translational sciences - Genetic and rare disease information center. Hodgkin lymphoma, *International Prognostic Score*
54. Domingo-domenech E, Comai A, Sureda A. Haematological Malignancies Hodgkin ' s Lymphoma Brentuximab Vedotin in Relapsed / Refractory Hodgkin ' s Lymphoma Haematological Malignancies Hodgkin ' s Lymphoma. 2011: 21–4.
55. Moreau P. How I treat myeloma with new agents. 2017; 130(13): 1507–14.
56. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, Morgan G, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. Haematologica. 2014 Feb; 99(2): 232-42.
57. Andrade VP. Aspectos morfológicos da infiltração da medula óssea por condições exibindo diferenciação plasmocitária e gamopatia monoclonal. 2009 *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2009, vol.31, n.4, pp.273-279.;
58. All about blood- multiple myeloma.
59. João C. A imunidade no mieloma múltiplo. *myONCOLOGIA*. Lisboa; 2016.
60. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence , survival and prevalence 2004 – 2014 : sub-type analyses from the UK ' s Haematological Malignancy Research Network. 2015; (February):1575–84.

61. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Impact of drug development on the use of stem cell transplantation : a report by the European Society for Blood and Marrow Transplantation. 2017; (June 2016):191–6.
62. Pileri SA. Understanding lymphoma molecular complexity Time for ALL adults to catch. 2017;130 (16):1780–2.
63. Paiva C, Rowland TA, Sreekantham B, Godbersen C, Best SR, Kaur P, et al. SYK inhibition thOwerts the BAFF - B-cell Mcl-1 in chronic lymphocytic leukemia
Correspondence : 2017;102 (11).
64. Hartmann J, Schüber-Lenz M, Buchholz C, Bondanza A. Clinical development of CAR-T cells, challenges and opportunities in translating innovate treatment concepts. EMBO. 2017; 9 (9).
65. Instituto Oncoguia. Estadiamento da Leucemia Linfóide Crônica Sistema de estadiamento de Binet.
66. Instituto Oncoguia. Sistema de estadiamento de Ann-Arbor.
67. Instituto Oncoguia. Sistema Internacional de estadiamento.

VIII. Anexos

VIII.1. Imunoglobulinas

Tabela V Imunoglobulinas: Classe, estrutura e Propriedades; BCR: Recetor da célula B; Ig: Imunoglobulina. Retirado de (11)

Classe	Estrutura	Propriedades
IgA	Dimérica e monomérica	Encontrada em mucosas do trato gastrointestinal, respiratório e urogenital. Previne colonização por patógenos. Presente também na saliva, lágrimas e leite.
IgD	Monomérica (BCR)	Imunoglobulina de membrana. Receptor de membrana de linfócitos B virgens.
IgE	Monomérica	Envolvida em processos alérgicos e parasitários. Sua interação com basófilos e mastócitos causa liberação de histamina.
IgG	Monomérica	Principal imunoglobulina da imunidade adquirida. Tem capacidade de atravessar a barreira placentária.
IgM	Monomérica (BCR) Pentamérica (soro)	Receptor de membrana de linfócitos B virgens. Existe na forma pentamérica no soro, sendo secretada precocemente na resposta imune adquirida.

VIII.2. Sistema de Estadiamento Rai

O sistema RAI divide a leucemia linfóide crônica em cinco estádios:

Estádio Rai 0 – linfocitose;

Estádio Rai I – linfocitose e linfonodos aumentados. O baço e o fígado não estão aumentados; glóbulos vermelhos e plaquetas normais;

Estádio Rai II - linfocitose e aumento do baço (e, possivelmente, aumento do fígado), com ou sem aumento dos gânglios linfáticos. Glóbulos vermelhos e plaquetas normais;

Estádio Rai III - linfocitose e anemia, com ou sem aumento dos gânglios linfáticos, baço ou fígado. Plaquetas normais;

Estádio Rai IV - linfocitose e trombocitopenia, com ou sem anemia, aumento dos gânglios linfáticos, baço ou fígado (65).

VIII.3. Sistema de Estadiamento de Binet

No sistema de estadiamento Binet, a leucemia linfóide crónica é classificada pelo número de grupos de tecido linfóide afetados (linfonodos cervicais, linfonodos inguinais, linfonodos axilares, baço e fígado) e pelo fato do paciente apresentar anemia ou trombocitopenia:

Estadio *Binet A* - Menos do que 3 áreas de tecido linfóide aumentadas, sem anemia ou trombocitopenia;

Estadio *Binet B* - 3 ou mais áreas de tecido linfóide aumentadas, sem anemia ou trombocitopenia;

Estadio *Binet C* - Anemia ou trombocitopenia presente (65).

VIII.4. Sistema de estadiamento de Ann-Arbor

É o sistema de estadiamento mais utilizado para descrever a extensão do linfoma não Hodgkin em adultos. Os estadios são descritos por números romanos de I a IV. Os linfomas que afetam um órgão fora do sistema linfático (órgão extranodal) têm a letra E adicionada ao seu estadio, (enquanto aqueles que afetam o baço acrescentam a letra S).

Estadio I: o linfoma está localizado em apenas uma área do linfonodo ou órgão linfóide, como o timo; o linfoma é encontrado em apenas uma área de um único órgão fora do sistema linfático (IE) (66).

Estadio II: o linfoma está localizado em dois ou mais grupos de linfonodos do mesmo lado (acima ou abaixo) do diafragma. Isso pode incluir os linfonodos das áreas das axilas e pescoço, mas não a combinação de linfonodos axilares e inguinais (II); O linfoma estende-se a partir de um único grupo de linfonodos para um órgão próximo (IIE). Pode também afetar outros grupos de linfonodos do mesmo lado do diafragma (66).

Estadio III: o linfoma está localizado nas áreas dos nódulos linfáticos em ambos os lados (acima e abaixo) do diafragma; o linfoma pode também ter-se espalhado em uma área ou órgão ao lado dos gânglios linfáticos (IIIE), para o baço (IIIS), ou ambos (IIISE) (66).

Estadio IV: o linfoma espalhou-se para fora do sistema linfático para um órgão que não está localizado próximo ao linfonodo; o linfoma espalhou-se para a medula óssea, fígado, cérebro ou pleura (66).

Outros modificadores que também podem ser utilizados para descrever o estadio do linfoma:

Doença Volumosa - Este termo é usado para descrever tumores localizados no tórax e que ocupam, pelo menos, um terço da largura da caixa torácica ou tumores localizados em outras

áreas, com pelo menos 10 cm de diâmetro. Geralmente é adicionada a letra X para designar este estágio; *A x B* - A cada estágio pode também ser atribuída a letra A ou B. A letra B é adicionada (por exemplo, estadio IIIB) se uma pessoa tem algum dos sintomas B: perda de mais de 10% do peso corporal nos últimos 6 meses (sem dieta), febre inexplicável e sudorese noturna (66). Estes sintomas geralmente significam que a doença se encontra mais avançada. Neste caso, um tratamento mais intensivo é recomendado. Se nenhum dos sintomas B estão presentes, a letra A é adicionada à fase (66).

VIII.5. Sistema internacional de estadiamento

Este sistema divide o mieloma múltiplo em 3 estadios com base apenas na β -2 microglobulina no soro e nos níveis séricos de albumina:

Estadio I: β -2 microglobulina no soro $<3,5$ mg/L; valor da albumina $> 3,5$ g/L;

Estadio II: não cumpre os critérios do estágio I nem do estágio III, o que significa que o valor da β -2 microglobulina está entre 3,5 mg/L e 5,5 mg/L (com qualquer nível de albumina), ou valor da albumina $<3,5$ mg/L e o valor da β -2 microglobulina $<3,5$ mg/L;

Estadio III: β -2 microglobulina no soro $> 5,5$ mg/L (67).