

# LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

**Mariana Reck Marinelli**

## **Resumo:**

Esse trabalho tem o objetivo de abordar a Leucemia Linfocítica Crônica por meio de uma revisão de literatura. A Leucemia Linfocítica Crônica é uma enfermidade neoplásica hematológica individualizada pelo crescimento de linfócitos monoclonais maduros, de aspecto relativamente normal, que se acumulam no sangue, medula óssea, linfonodos, baço, fígados e outros órgãos. É uma enfermidade que atinge indivíduos com faixa etária superior a 65 anos, sendo raro em pessoas com idade inferior a 30 anos e em crianças. Os pacientes, comumente, são diagnosticados por meio da contagem elevada de linfócitos. O sintoma mais frequente é a linfadenopatia, mas as reclamações mais comuns são a dificuldade em se exercitar e a fadiga. Grande parte dos pacientes não recebe tratamento depois do diagnóstico inicial, exceto se apresentar condições patológicas evidentes. Ampla relevância tem sido ofertada aos avanços na biologia molecular e genética na constituição de protocolos novos, da mesma forma como a descoberta de marcadores tumorais novos, úteis ao diagnóstico e terapêutica precoce de diversas enfermidades neoplásicas, especialmente a Leucemia Linfocítica Crônica. Conclui-se que o hemograma é fundamental para avaliar o avanço do paciente, sobretudo, em circunstâncias nos quais a doença do paciente está ligada diretamente com o sangue. Cada rotina feita precisa da comparação com a anterior, com o intuito de notar se existiu ampliação ou diminuição dos índices de análise.

**Palavras-chave:** Leucemia. Paciente. Sangue. Diagnóstico. Prognóstico.

## **1 Introdução**

De acordo com Brito (2012) pesquisas enfatizam que o progresso epidemiológico do câncer ocorre em virtude das mudanças advindas dos processos de industrialização e urbanização, da mesma forma como as migrações internacionais, as transformações nos padrões de produção e consumo de alimentos e bebidas, na prática de atividade física e na composição corporal. Todas essas ações implicam na grande exposição a fatores ambientais, como tabagismo, má alimentação e contato com

substâncias carcinogênicas que possuem capacidade de provocar processos neoplásicos. Assim, esse trabalho parte da seguinte questão: Como ocorre a Leucemia Linfocítica Crônica?

Fraga (2006) enfatiza que as leucemias retratam um grupo de enfermidades que correspondem pelo desenvolvimento de diversas anormalidades orgânicas nos indivíduos atingidos. Tanto as leucemias agudas como as crônicas, originárias do linfoide ou mieloide, quando não possuem diagnóstico de forma correta e tratamento a tempo, provocam um sofrimento aos pacientes e, infelizmente, na maioria das vezes, levam ao óbito.

As demonstrações clínicas manifestadas são bastante parecidas, por isso, a precisão de ter o conhecimento das peculiaridades de cada uma das enfermidades que abarcam a etiologia, o diagnóstico diferencial com as demais enfermidades, o diagnóstico laboratorial, a terapêutica e o progresso do paciente. A informação de todos esses fatores ajudará o clínico no diagnóstico exato da enfermidade e, por conseguinte, na utilização de um tratamento apropriado com o objetivo na cura dos pacientes e melhor qualidade de vida (FRAGA, 2006).

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) para Yamamoto e Figueiredo (2005) é uma neoplasia do sistema linfo-hematopético com particularidades epidemiológicas características que a diferencial de demais leucemias em diversos aspectos. É a leucemia mais comum nos países ocidentais, utilizando de 22% a 30% de todas as leucemias do adulto, avaliada como muito rara nos países asiáticos.

Hoje em dia é mais frequente, segundo Cruz (2017) obter o diagnóstico da LLC em pacientes assintomáticos. A suposição aparece por se averiguar linfocitose persistente no hemograma. As demonstrações clínicas são pouco específicas e incidem em sintomas como anorexia, fadiga, perda de peso  $\geq 10\%$  nos últimos seis meses, suores noturnos e febre superior a  $38^{\circ}\text{C}$ .

Cruz (2017) ainda ressalta que as complicações mais frequentes são anemia, esplenomegalia, infecção, trombocitopenia e linfadenopatia. As complicações mais raras, mas que podem ser fatais são: a síndrome de lise tumoral, leucostase e as neoplasias secundárias.

Em relação às peculiaridades laboratoriais, Gonçalves (2009) assegura que os exames mais usados e de grande utilidade ao experimento de acerto

diagnóstico laboratorial e prognóstico são: o hemograma completo, o padrão de infiltração histológico em biópsias, tempo de duplicação linfocitária, marcadores séricos, análise citogenética para detecção de aberrações cromossômicas, imunofenotipagem, e avaliação do estado de mutação de genes da cadeia pesada da região variante de imunoglobulina (IgVH) por meio de marcadores específicos.

Para Oliveira (2008) a LLC é uma enfermidade que atinge mais os idosos, levando-se em conta que, há possibilidades de terapêutica, entre elas: a radioterapia e a quimioterapia. Para que essas possibilidades de terapêutica possam ser praticadas, toda às vezes se faz necessário que o paciente tenha regularidade em sua rotina de exames como os bioquímicos e os hemogramas, para que por intermédio da avaliação dos resultados, o profissional tenha informações do progresso do paciente e da probabilidade do paciente ser destinados a novas seções da terapêutica.

Esse trabalho tem o objetivo de abordar a Leucemia Linfocítica Crônica por meio de uma revisão de literatura.

Para a metodologia foi realizada uma revisão literária sistemática, por meio de pesquisa bibliográfica por artigos, manuais, periódicos e dissertações que abordam sobre o tema em questão.

## **2 Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)**

### **2.1 Definição**

A LLC é a mais frequente das enfermidades linfoproliferativas e condiz a uma doença na qual os níveis de proliferação celular não são seguidos por níveis iguais de apoptose, o que efetiva, no acúmulo de células neoplásicas. Segundo Mir et al. (2017) pode-se notar a variedade de pequenos linfócitos B, da mesma forma como as sombras de *Gumprecht* ou *smudge cells*, linfócitos malignos que sofreram ruptura no decorrer do preparo do esfregaço de sangue.

Segundo Scarfò, Ferreri e Ghia (2016), Rossi e Gaidano (2016) e Rai e Stilgenbauer (2016) a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é determinada como uma neoplasia linfoproliferativa crônica, peculiarizada pelo acúmulo progressivo de linfócitos B CD5+ no sangue periférico na Medula Óssea (MO) e órgãos

linfóides secundários (gânglios linfáticos e baço). Os linfócitos na LLC são células B clonais CD19-positivas, individualizadas por um imunofenótipo de CD20 e com expressão superficial diminuída de imunoglobulinas monoclonais.

Kipps et al. (2017) explicam que a LLC pode ser classificada em dois subconjuntos pospondo entre si pelas suas individualidades clínicas, que resultam o estado de diferenciação dos linfócitos B, origem da LLC (células LLC que expressam o gene IGH mutado e não mutado). As células da LLC exibem o gene que codifica para a área variável da cadeia pesada da imunoglobulina (IGH) mutado possui origem em linfócitos B CD5+ que passaram e sofreram uma diferenciação no centro germinativo e que expressam uma imunoglobulina (ig) com uma hipermutação somática (SHM). As células da LLC que não expõem o gene IGH mutado são originárias de linfócitos B CD5+ que não passaram ou sofreram uma diferenciação no centro germinativo, exibindo um prognóstico mais agressivo da doença. Mais um subconjunto, menos comum, é o de células de LLC que apresentam uma imunoglobulina com mutações somáticas limitadas, como IGHV3-21.

Segundo Kipps et al. (2017) os linfócitos B que adentram no centro germinativo, experimentam uma breve proliferação e uma SHM nos genes que codificam para o gene IGH. De acordo com o progresso no centro germinativo, os linfócitos B (nesse momento na zona de luz do centro germinativo), que apresentam receptores de células B mais fortes sofrem uma recombinação de troca de classe de imunoglobulina.

## **2.2 Incidência e epidemiologia**

Scarfò, Ferreri e Ghia (2016) garantem que a incidência da LLC se eleva de acordo com a idade. Cerca de 70% dos enfermos com diagnóstico de LLC possuem idade superior a 65 anos. Teras et al. (2016) comentam que a idade média para diagnóstico é de 70 anos. Há uma predisposição de gênero, pois a doença ocorre mais nos homens, comumente, do que nas mulheres. Rai e Stilgenbauer (2017) relatam que nos homens há uma taxa de incidência de 6.75 para 3.65 nas mulheres por cada 100.000 indivíduos ao ano nos Estados Unidos. Segundo Roreno (2016), em Portugal, a predisposição de gênero, igualmente, constata que a doença ocorre mais nos homens.

Scarfò, Ferreri e Ghia (2016) relatam que a LLC configura a leucemia mais frequente entre os adultos dos países ocidentais. A taxa de incidência é muito parecida entre a Europa e os Estados Unidos, diversificando entre quatro a seis casos por cada 100.000 indivíduos anualmente. Segundo Roreno (2016), em Portugal, em 2010, segundo o Registro Oncológico Nacional, foram registrados 363 casos novos de leucemia linfocítica, no qual 226 foram diagnosticadas como LLC, 67 como leucemia linfocítica aguda e 30 como demais modalidades de leucemia linfoides.

De acordo com o Instituto Oncoguia (2015), o Instituto Nacional do Câncer (INCA) tem uma estimativa que para cada ano do triênio 2020/2021/2022, serão diagnosticados no Brasil 5.920 novos casos de LLC em homens e 4.890 novos casos em mulheres de LLC. Essa estimativa obedece a um risco estimado de 5,67 novos casos a cada 100.000 homens e de 4,56 novos casos para cada 100.000 mulheres. A LLC responde por aproximadamente um quarto dos novos casos de leucemia. A chance de um indivíduo desenvolver a LLC é de 0,57%, sendo um pouco maior em homens do que em mulheres.

Rai e Stilgenbauer (2017) acrescenta que a incidência da LLC muda, também, em razão da raça e da localização geográfica, existindo uma grande incidência de LLC em povos caucasianos em comparação com os povos da África e da Ásia, levando-se em conta que nos países asiáticos, como a China e o Japão, as taxas de incidência da LCC são mais baixas, pois correspondem a 10% da incidência conferida nos países ocidentais.

## **2.3 Fatores de risco**

### **2.3.1 Fatores Extrínsecos**

Kreuziger, Tarchand e Morrison (2014) enfatizam que o “agente laranja”, uma combinação de dois herbicidas, usado no Sul do Vietnã e no Camboja para destruir a floresta e as culturas e pelos Estados Unidos no decorrer da Guerra do Vietnã, foi avaliado como um fator de risco para a LLC, no qual as mudanças em nível da sinalização celular são vinculadas ao desenvolvimento da LLC.

Segundo Scarfò, Ferreri e Ghia (2016) várias pesquisas epidemiológicas foram dedicadas a reconhecer os fatores de risco extrínsecos, ou melhor, a constatar qual a colaboração dos fatores ambientais (como os compostos químicos e a radiação ionizante) para o desenvolvimento da LLC, embora seja complicado constituir uma relação causal direta entre esses fatores e o desenvolvimento de LLC.

### **2.3.2 Fatores intrínsecos**

De acordo com Kipps et al. (2017) a mudança da expressão de genes que se encontram no ou perto do polimorfismo de um nucleótico simples (SNP) vinculado à LLC, colabora para o desenvolvimento da enfermidade. Exemplo: os SNPs no LEF1 levam ao crescimento da expressão dos linfócitos ligados ao fator de associação 1 e, por conseguinte, ao crescimento da resistência à morte celular. Os SNPs no BCL2, gene que codifica uma proteína anti-apoptótica, localiza-se aumentando na LLC. Por último, um SNP em TERT, vinculado ao crescimento do comprimento dos telômeros dos linfócitos, colabora para a ampliação das trocas entre cromatídeos irmãos, fenômeno notado na LLC. Esse fato conduz a uma redução da erosão dos telômeros e, por conseguinte, a uma ampliação da senescência celular.

## **2.4 Etiologia**

Para CII (2016) o real fator etiológico da LLC ainda não foi descoberto. Porém, na LLC acontecem diversas mutações genéticas em nível do DNA das células B imaturas, mutações essas que conduzem à composição de linfócitos “anormais”, que não possuem capacidade de exercer o seu papel de defesa do organismo contra as infecções.

Essas lesões genéticas decorrem a mudança neoplásica dos linfócitos B que conduz ao acontecimento de leucemia. Familiares de primeiro grau de enfermos diagnosticados com LLC demonstram uma suscetibilidade de cinco a sete vezes, maior para o desenvolvimento da LLC (CLL, 2016).

### 3 Fisiopatologia da Leucemia Linfocítica Crônica

No embasamento da fisiopatologia da LLC, Alves (2017) explica que estão três fatores fundamentais para o entendimento dessa enfermidade: receptores dos linfócitos B (BCR), as mudanças genéticas e as mudanças transcorridas no balanço entre a proliferação celular e a apoptose.

#### 3.1 Receptor dos linfócitos B e a sinalização celular

Segundo Burger e Chiorazzi (2013) e Hacken e Burger (2014) o BCR é composto por uma molécula de imunoglobulina transmembranar de ligação ao ligando (IgA, IgD, IgE, IgG ou IgM) e pelo heterodímeros de sinalização  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$  (CD79A e CD79B, de forma respectiva). Para Kipps et al. (2017), Hacken e Burger (2014) e Dighiero e Hamblin (2008) comumente, as células da LLC apresentam ao mesmo tempo IgD e IgM, embora sejam em níveis mais baixos, em comparação com a expressão nas células B normais. Isso, em razão de as células *naïves*, individualizadas pela existência do isotipo M da Ig, depois de formarem na medula óssea, alcançam a maturação nos órgãos linfoides secundários, nos quais passam a co-expressar o isotipo D. Dessa forma, como a LLC é diferenciada pelo acúmulo progressivo de células maduras, a maior parte das células da LLC apresentam ao mesmo tempo o IgD e IgM.

Scarfò, Ferreri e Ghia (2016) e Kipps et al. (2017) destacam que as células da LLC apresentam à sua superfície o receptor das células B (BCR) que estão ligadas as imunoglobulinas. Um BCR funcional é primordial para a sobrevivência e funcionamento das células B maduras e de várias células B de enfermidades linfoproliferativas, inserindo a LLC.

Kipps et al. (2017) narram que o sinal do receptor das células B começa pela fosforilação das caudas citoplasmáticas de CD79A e CD79B, por uma proteína tirosina cinase (Lyn) o que provoca a ativação da tirosina cinase do baço – SYK. Segundo Rai e Stilgenbauer (2017) a SYK oferece a ativação da *Bruton's* tirosina cinase (BTK), fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), fosfolipase Cy2 (PLCy2) e da proteína de ligação às células B (BLNK).

Kipps et al. (2017) e Hacken e Burger (2014) afirmam que as ocorrências de LLC com o gene IGH não mutado, respondem mais à

estimulação do BCR, existindo uma ativação da via de sinalização celular. A ativação demorada do ERK, depois da estimulação da IgM, motiva a expressão do proto-oncogene MYC, o que indica que a estimulação da IgM ocasiona a entrada da célula no ciclo celular e o crescimento de células de LLC.

Para Kipps et al. (2017), Hacken e Burger (2014) e Wiestner (2015) o antígeno CD19 atua como um co-receptor para ativar a via de sinalização do BCR, o que tem igual importância para a ativação do PI3K. O PI3K, no que lhe concerne, convoca e ativa PLC $\gamma$ 2, BTK e AKT. Cabe a PLC $\gamma$ 2 libertar a Ca $^{2+}$  do retículo endoplasmático, desencadeando a ativação de cinases reguladas pelo sinal extracelular (ERK) e das vias de sinalização do fator nuclear kB (NF-kB), exprimindo-se em sobrevivência e proliferação de sinais, da mesma forma na regulação da maturação e migração celular.

Dessa forma, Hacken e Burger (2014) destacam que a complicada via de sinalização do BCR é ajustada pela ativação de moléculas a vazante do BCR, como a Lyn, a proteína HS1 e a cinase ERK, considerando que o bloqueio dessas moléculas avaliadas como uma mira de tratamento na LLC, com intuito de elevar a apoptose, bloquear a proliferação celular e alterar as vias de sinalização das células leucêmicas existentes no sangue, gânglios linfáticos, medula óssea e no baço.

### **3.2 Alterações genéticas**

Cil (2016) enfatiza que os pacientes com LLC expõem, no mínimo, uma mudança a nível genético. Nessa modalidade de neoplasia são comuns as mutações, deleções ou trissomias. As mudanças genéticas são um fator que provocam e ocasionam manifestação relevante para o surgimento de LLC, porém, igualmente não está totalmente elucidado que os genes é que estão espontaneamente abarcados no desenvolvimento da LLC. Acertado é que, as mudanças genéticas são de ampla relevância na definição do prognóstico da enfermidade.

### **3.2.1 Deleção (17p13)**

Segundo Kipps et al. (2017), Rai e Stilgenbauer (2016) e Nabhan, Raca e Wang (2015) no braço curto do cromossomo 17, del (17p13) está o gene supressor de tumores TP53, que tem o papel da referente proteína (p53) é inativada pela del (17p). Em seu formato natural cabe ao gene TP53 a interrupção do ciclo celular, apoptose, velhice e distinção.

Para Scarfò, Ferreri e Ghia (2016) e Fabbri e Dalla-favera (2016) a deleção no braço curto do cromossomo 17, del (17p13) é localizada no mínimo em 10% dos pacientes diagnosticados com LLC, sendo mais frequente no subgrupo de enfermos que possuem o gene IGH mutado.

Desse modo, de acordo com Scarfò, Ferreri e Ghia (2016), Kipps et al. (2017) e Nabhan, Raca e Wang (2015) as mutações nesse gene estão vinculadas a respostas fracas relacionadas aos agravos ocasionados no DNA. Os pacientes com essa deleção estão na modalidade de maior risco da enfermidade, associada com um caminho mais agressivo da enfermidade.

### **3.2.2 Deleção (11q22-q23)**

Conforme Scarfò, Ferreri e Ghia (2016) e Fabbri e Dalla-favera (2016) a deleção no braço longo do cromossomo 11, del(11q22-q23), simula aproximadamente 20% dos pacientes com diagnóstico com LLC, igualmente é mais frequente no subgrupo de pacientes que apresenta o gene IGH mutado.

Essa deleção para Scarfò, Ferreri e Ghia (2016), Rai e Stilgenbauer (2016) e Fabbri e Dalla-favera (2016) abrange uma mutação no gene supressor da telangiectasia atáxia (ATM), gene que codifica uma proteína fundamental para o retorno celular aos agravos no DNA. Dessa forma, a mutação no gene ATM está vinculada a uma inconstância genômica, obtenção de mudanças genéticas suplementares e quimiorresistência. Além das mutações nesse gene, a del(11q) pode abarcar genes importantes como o BIRC3, um regulador negativo da vida do NF-kB, atualmente reconhecido como uma mudança genética peculiar das circunstâncias de LLC refratária.

### **3.2.3 Deleção (13q14)**

Fabbri e Dalla-favera (2016) ressaltam que na região do cromossomo 13 se encontram dois genes de microRNA não codificantes, o miR-15a e o miR16-1, que codificam para um regulador negativo do complexo transcricional NF-kB. Quanto maior for a deleção, pior será o prognóstico vinculado à enfermidade.

As mudanças genéticas em nível do braço longo do cromossomo 13, del(13q14), são as mais comuns nos pacientes com LLC, existentes em uma taxa superior a 50% dos casos confirmados e estão vinculadas a um prognóstico satisfatório, essa deleção é a mais comumente localizada em pacientes com o gene IGH mutado (SCARFÒ; FERRERI; GHIA, 2016; KIPPS et al., 2017; RAI; STILGENBAUER, 2016; FABBRI; DALLA-FAVERA, 2016).

O miR15a e o miR16-1 cumprem papel de supressores de tumores em células B, dessa forma, a sua inibição evita a apoptose e consente o progresso do ciclo celular. Igualmente foi apresentado que esses microRNA regulam a expressão do BCL-2 (proteína anti-apoptótica), informações essas que são sólidas com a alta expressão de BCL-2 e a resistência à apoptose averiguada nas células da LLC (FABBRI; DALLA-FAVERA, 2016).

### **3.2.4 Trissomia 12**

A trissomia 12, encontrada em aproximadamente de 10 a 20% dos pacientes com LLC, foi conceituada com um prognóstico intermédio segundo Scarfò, Ferreri e Ghia (2016), Kipps et al. (2017) e Nabhan, Raca e Wang (2015) e as decorrências da sua mudança ainda não foram determinadas. Imagina-se que tenha a possibilidade de a trissomia 12 não estar vinculada a uma regulação positiva de diversos genes, inclusive o P27, CDK4, HIP1R, MYF6 e MDM2. Para além do mencionado, pesquisas atuais apresentaram existir uma ligação da trissomia 12 com a mutação NOTCH1.

## **3.3 Mutações somáticas**

As mutações somáticas mais comuns notadas abarcam genes sugeridos em procedimentos de sinalização celular crítico: agravos do DNA e controle do

ciclo celular (TP53, ATM, BIRC3), processo do mRNA (SF3B1, XPO1), sinalização Notch (NOTCH1), alteração da cromatina (HIST1H1E, CHD2 e ZMYM3) e vias inflamatórias (MYD88) (SCARFÒ; FERRERI; GHIA, 2016; KIPPS et al., 2017; RAI; STILGENBAUER, 2016; NADEU et al., 2016; VILLAMOR et al., 2011).

Pleasance et al. (2010) destacam que o método de sequenciação das mutações somáticas consente entender a heterogeneidade genética da LLC e admite observar o alto grau de variabilidade genética dessa enfermidade. Essas mutações equivalem a episódios mutacionais que acontecem no decorrer da divisão celular e que se finda na célula cancerígena.

Segundo Fabbri e Dalla-favera (2016) pesquisas atuais, reconheceram que a mutação no gene SF3B1 existe em aproximadamente 10% dos pacientes diagnosticados com LLC. Esse gene codifica um elemento fundamental na etapa inicial do método de *splicing* do mRNA. Desse modo, para além das decorrências em nível do *splicing* do mRNA, as mutações no gene SF3B1 estão abarcadas em mudanças de retorno às lesões no DNA.

Scarfò, Ferreri e Ghia (2016), Kipps et al. (2017), Fabbri e Dalla-favera (2016) e Roos-weil, Nguyen-khac e Bernard (2016) ressaltam que dos pacientes com LLC, de 10 a 15% são portadores de mutações em nível do gene NOTCH1, levando-se em conta que diversos pacientes demonstram igualmente trissomia 12, o que eleva a evidência de vínculo entre essas duas lesões genéticas. É de responsabilidade desse gene, que codifica para as proteínas Notch (receptores transmembranares), a regulação do desenvolvimento celular hematopoiético, no qual as mutações nesse gene são responsáveis pela emissão de sinais de pró-sobrevivência e antiapoptóticos.

O gene BIRC3 está, no que lhe concerne, abarcado na apoptose e inibição do NF-kB, dessa forma, mutações que tenham como decorrência a inativação desse gene levam à ativação do complexo transcricional do NF-kB. A quantidade de mudanças genômicas tende a se elevar com o progresso da enfermidade, sendo entusiasmado pela terapêutica feita que, no que lhe diz respeito, adéquam o progresso clonal (SCARFÒ; FERRERI; GHIA, 2016).

### 3.4 Mudanças na proliferação celular e na apoptose

Segundo Dighiero e Hamblin (2008) é possível que a apoptose seja inibida pela apresentação de uma interleucina – IL4 e pela estimulação de CD40. Essa inibição acontece nos pseudo-folículos, dos gânglios linfáticos e em *clusters*, encontrados na medula óssea. Os pseudo-folículos quando em contato com as células B em proliferação, elevam a quantidade de células T que anunciam a ligação CD40. As células B cancerígenas podem recrutar células T CD40 ativadas, desde que essas demonstrem as quimiocina CCL17 e CCL22 (T-cellattracting). Essa ação explana a sobrevivência seletiva de algumas células, que recebem sinais de sobrevivência particulares.

Em conformidade com Dighiero e Hamblin (2008) a LLC é individualizada quase que tão somente pela acumulação de células B que se “livraram” da morte celular programada, deixando o ciclo celular estagnado na fase G0/G1. Essas células demonstram uma atividade proliferativa baixa, que junto com uma taxa apoptótica diminuída e com a desregulação de genes reguladores, justificam a acumulação das células B.

Nos centros de proliferação nos gânglios linfáticos, medula óssea e baço acontecem a estimulação de CD31, nas células endoteliais e CD154 nas células T, que, por conseguinte, ativam as células cancerígenas da LLC, elevando a expressão de CD38 e ZAP-70 (fatores de prognóstico), acrescentando a divisão celular e revigorando a resistência à apoptose. Do cerne de proliferação a célula segue para a circulação, no qual os níveis de marcadores de ativação vão reduzindo. As células que continuam com os marcadores de ativação voltam ao cerne de proliferação, aliciadas por quimiocinas, reproduzindo o ciclo celular (DIGHIERO; HAMBLIN, 2008).

### 3.5 Microambiente tumoral

Para Kipps et al. (2017) e Pleyer et al. (2009) as fundamentais ações responsáveis pela patogênese da LLC dependem de sinais de sobrevivência advindos dos tecidos linfoides, ou melhor, do microambiente tumoral. Vários desequilíbrios colaboram para a composição desse microambiente, como por exemplo, citocinas e interações célula-célula que derivam na desregulação das

células T, encarregados por evasão e morte celular e acumulação progressiva de células B malignas.

Respondendo aos estímulos emitidos por quimiocinas, Kipps et al. (2017) e Hacken e Burger (2014) enfatizam que as células da LLC compõem centros proliferativos, nos gânglios linfáticos. Nesses centros, instituídos por células do estroma, células endoteliais, células T e NLC (nurse-like cells), as células da LLC se expõem a quimiocinas, integrinas, citocinas e fatores de sobrevivência, como fatores de necrose tumoral (TNF, BAFF e APRIL) que possuem a responsabilidade de ativar o NF- $\kappa$ B. Essa ativação influencia a expressão miR-155 que, no que lhe diz respeito, eleva a sinalização do BCR.

Confere-se uma elevação da expressão de IgM e de CXCR4 (receptor da quimiocina 4) conforme as células tumorais abandonam os tecidos. O CXCR4 é, desse modo, encarregado pela inibição da apoptose e pelo progresso do ciclo celular. Em paralelo, as células T, junto com as células NK (natural killer) mandam sinais de sobrevivência para o microambiente tumoral de forma que as células B malignas fujam dos estímulos imunitários citotóxicos (KIPPS et al., 2017; HACKEN; BURGER, 2014).

Segundo Ponzoni, Doglioni e Caligaris-cappio (2011) a secreção de IL-4, uma citocina originada pelas células T, responde pela elevação do número de IgM à superfície das células B, o que simplifica a interação das células da LLC com os autoantígenos. Além disso, a ativação do ROR1, um receptor transmembranar tipo tirosina-cinase, possivelmente eleve a proliferação de células da LLC e ocasione a migração dessas, respondendo às quimiocinas.

Dessa forma, fica claro que as células da LLC desenvolvem um microambiente no qual as células tumorais contornam o estímulo da apoptose intercedido pelo sistema imunitário. A informação sobre a influência do microambiente na fisiopatologia da LLC tem suma relevância por oferecer dados significativos sobre agentes imunomoduladores que podem ser analisados como prováveis miras do tratamento na LLC (ALVES, 2017).

#### **4 DIAGNÓSTICO**

Segundo Rai e Stilgenbauer (2017) e Jamroziak et al. (2015) o primeiro diagnóstico de um indivíduo com suposição de LLC solicita uma contagem de

células sanguíneas totais, com constatação da elevação da quantidade de clones de células B, por citometria de fluxo. Embora não sejam necessárias para o diagnóstico, igualmente são pedidas biópsias da medula óssea e/ou dos gânglios linfáticos.

#### **4.1 Contagem das células e morfologia**

Morfologicamente, as células da LLC são distinguidas por pequenos linfócitos B maduros, com uma pequena linha de citoplasma e um núcleo denso, com uma cromatina condensada e sem um nucléolo distinto. A existência de *smudge cells* é individualizada da LLC, representando linfócitos B malignos que passaram ruptura no decorrer do preparo do esfregaço de sangue. As células da LLC possivelmente apareçam como células maiores, com um núcleo menos condensado e um nucléolo relevante, sendo indicadas por prolinfócitos (KIPPS et al., 2017).

Hallek (2015) e Eichhorts et al. (2015) enfatizam que o diagnóstico da LLC solicita a existência de  $\geq 5000$  linfócitos B monoclonais/ $\mu\text{L}$  no sangue periférico, característica essa destinada por linfocitose, ao menos nos derradeiros três meses. Também é preciso fazer uma citometria de fluxo ou avaliação imunohistoquímica das células mononucleares do sangue, medula óssea ou dos gânglios linfáticos, para comprovar a clonalidade das células B e, dessa forma, diferenciar a LLC de outra modalidade de linfomas.

#### **4.2 Imunofenotipagem**

Segundo Rai e Stilgenbauer (2017) a concretização de uma imunofenotipagem, comumente, por citometria de fluxo, estabelece um caminho fundamental de diagnóstico da LLC. As células da LLC coexpressam o antígeno CD5 das células T, da mesma forma como os antígenos de superfície das células B, CD19, CD20 e CD23, e também, o antígeno FMC7. Em comparação com as células B normais, as células da LLC representam níveis baixos de imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM), comumente somente uma cadeia é expressa ( $\kappa$  ou  $\lambda$ , nunca ambas) e baixos níveis dos antígenos CD20 e CD79B.

### **4.3 Biópsia e aspiração da medula óssea**

Segundo Kipps et al. (2017) no decorrer da avaliação da biópsia possivelmente sejam observados três padrões de infiltração da medula óssea: difuso, nodular ou intersticial, considerando o padrão nodular o mais frequente e o difuso vinculado a um estadió mais evoluído da enfermidade e, no que lhe diz respeito, ligado a um ruim diagnóstico. Por meio da biópsia pode-se averiguar que há um número menor de células mieloides e eritroides que, em circunstâncias não malignas, teriam uma maturação normal.

Embora não sejam técnicas fundamentais para o diagnóstico da LLC, a biópsia e a aspiração da medula óssea são métodos que consentem notar uma hiper celularidade, efetiva de uma quantidade elevada de linfócitos B maduros (ALVES, 2017).

### **4.4 Biópsia de gânglios linfáticos**

Segundo Kipps et al. (2017) e Rai e Stilgenbauer (2017) é possível fazer uma biópsia dos gânglios linfáticos de um indivíduo em que se tenha suspeita da existência de um linfoma linfocítico de pequenas células (SLL), por ser uma enfermidade com peculiaridades bem parecidas. Em padrão histológico, os gânglios linfáticos mostram uma arquitetura nodal difusa com centros germinativos residuais, semelhando pseudofolículos, aprimorados com prolinfócitos e paraimunoblastos peculiar dos gânglios linfáticos de indivíduos com LLC e SLL.

### **4.5 FISH (*Fluorescence in situ Hybridization*)**

Para Alteri et al. (2015) e Jain et al. (2015) a FISH é uma modalidade de teste usada para avaliar o DNA das células, sem precisar da análise da cultura de células em laboratório. É uma técnica citogênica feita a partir de amostras de sangue ou de medula óssea e consente constatar mudanças genéticas, justapondo o risco em pacientes com diagnóstico de LLC.

## **4.6 Exames de imagem**

De acordo com Alteri et al. (2015) os exames de imagem fazem uso de raios-X, campos magnéticos e ondas sonoras, não para o diagnóstico da LLC, mas para constatar metástases e averiguar o tamanho do tumor.

### **4.6.1 Tomografia computadorizada (TC)**

Alteri et al. (2015) ressaltam que a tomografia computadorizada incide em uma modalidade de raio-X que, com o auxílio de um contraste, propicia imagens mais claras dos órgãos e tecidos, consentindo averiguar se determinada metástase alcançou demais órgãos, por meio do aumento da extensão dos órgãos.

### **4.6.2 Ressonância magnética**

Alteri et al. (2015) garantem que a ressonância magnética oferta imagens com detalhes dos tecidos moles do corpo, fazendo uso de ondas de rádio e um campo magnético, no lugar de raios-X. Essa modalidade de exame demonstra grande utilidade para constatar se existe ou não metástase no cérebro ou na medula espinhal.

### **4.6.3 Ultrassonografia**

A ultrassonografia faz uso de ondas sonoras para desenvolver uma imagem dos órgãos internos. Pode ser usado para examinar os gânglios linfáticos próximos da superfície do corpo ou para averiguar se existe aumento do volume de determinado órgão, como o baço e o fígado (ALTERI et al., 2015).

## **4.7 Diagnóstico diferencial**

Scarfò, Ferreri e Ghia (2016), Kipps et al. (2017) e Rai e Stilgenbauer (2017) asseguram que consideram o diagnóstico de uma LLC quando, por

meio do exame do sangue periférico, se confere uma linfocitose completa. Porém, a linfocitose não é um sinal especial da LLC, existindo em demais condições não neoplásicas, como infecções virais e, igualmente, em outra modalidade de neoplasias, como leucemia prolinfocítica de células B, linfocitose monoclonal de células B, linfoma esplênico da zona marginal, linfoma das células do manto e tricoleucemia. É, por essa razão, que é relevante fazer um diagnóstico diferencial da LLC, abolindo qualquer outra modalidade de patologia, para que o tratamento consiga ter o maior direcionamento possível. Essa diferença é feita tendo por fundamento em vários exames de laboratórios, como a citometria de fluxo e a análise FISH.

Para Matutes, Wotherspoon e Catavsky (2007) a diferença entre a LLC e as patologias associadas com as células T é simplesmente feita por meio da imunofenotipagem.

#### **4.8 Alterações dos índices de hemograma**

Abbas et al. (2010) e Bento (2012) explicam que as alterações nos índices de hemogramas de pacientes oncológicos são comumente notadas, isso ocorre pela complexidade da enfermidade, em relação a agressividade, duração ou exposição das possibilidades de tratamento, levando-se em conta que existe a utilização de substâncias com potencial citotóxico, por essa razão a precisão de sempre fazer exames de rotina com elevada assiduidade, com o objetivo de constatar prováveis alterações que precisam ser analisadas e notificadas de forma correta, para que sejam realizadas as ações adequadas procurando normalizar os índices do pacientes.

Segundo Boaventura, Vedovato e Santos (2015) os índices de hemograma da LLC podem mudar de repente, colocando o paciente em risco. Em virtude de se tratar de uma enfermidade que atinge, especialmente, o processo de hematopoese, os leucócitos irão se encontrar em altos níveis séricos, eliminando as outras células. Partindo disso, é frequente notar no hemograma de um paciente com LLC diversas alterações, entre as principais: redução na quantidade de hemácias, leucocitose, plaquetas, hemoglobina, até mesmo nas demais células da série leucocitária.

Ávila, Soares e Silva (2013) ressaltam que a toxicidade hematológica tem ampla reverberação para a qualidade de vida do paciente, Isso ocorre em razão da direta interação da terapêutica quimioterápica com o processo de hematopoese, por causa da agressividade do tratamento, que provocará a morte celular, acelerando o processo de proliferação celular, o que irá originar células jovens, colaborando assim para a mudança dos índices de hemogramas.

Gonçalves (2009) lembra que a fase acelerada é determinada com a elevada demanda do organismo por células novas, fazendo com que surjam diversas células imaturas, que são vistas na contagem diferencial, partindo dessa circunstância, parâmetros de normalidade são constituídos por esses três institutos: MDACC (*MD Anderson Cancer Center*), IBMTR (*International Bone Marrow Transplant Registry*) e OMS (Organização Mundial da Saúde) que são referências no combate ao câncer. Para essas classificações há critérios objetivos como o número de células localizadas e classificações subjetivas como o aparecimento de leucocitose e anemia, que são sintomas comuns em quase todos os pacientes portadores de LLC.

Aguiar (2013) enfatiza que a hemoglobina (HB) é um índice avaliado comumente, considerando que é um dos principais marcadores para anemia, enfermidade frequente em pacientes que são conduzidos à terapêutica radioterápica e quimioterápica. A anemia é provocada pela diminuição da concentração de hemoglobina e hemácias, levando-se em conta que é a mais tardia das manifestações clínicas no paciente, com possibilidade de chegar a casos graves, precisando de ações como transfusão sanguínea.

De acordo com Kameo (2015) a deficiência na imunidade trata-se da redução dos demais leucócitos circulantes (monócitos, basófilos, eosinófilos e neutrófilos, sendo a manifestação mais grave, culpada por deixar o paciente mais exposto a infecções, em virtude da não funcionalidade dos linfócitos. E a trombocitopenia é a redução da quantidade de plaquetas no sangue, o que complica situações onde é necessário a coagulação, conduzindo a quadros de hemorragia.

Brito (2012) assegura que, comumente, o paciente com câncer ainda sofre com problemas nutricionais, pela dificuldade em se alimentar decorrente da perda de apetite em relação aos efeitos ocasionados pela quimioterapia

(vômitos e náuseas), com isso possivelmente aconteça a redução de ferro sérico, que é um evento frequente no paciente durante a terapêutica e que irá colaborar na diminuição da produção ou na má formação de hemácias, no qual, possivelmente, apareça quadros como anisocitose e anemia.

## **5 ESTADIAMENTO CLÍNICO**

Segundo Scarfò, Ferreri e Ghia (2016), Kipps et al. (2017), Hallek et al. (2008) e Cramer e Hallek (2010) depois de diagnosticada a LLC, os pacientes são divididos em conformidade com dois sistemas de estadiamento, o sistema Rai e Binet. A partir dessa divisão pode-se determinar o estadio da enfermidade, da mesma forma, como o tratamento a ser estabelecido. Essas técnicas, fundamentadas na avaliação física e nos exames laboratoriais, são muito benéficas e compõem intensos fatores de prognóstico.

### **5.1 Sistema de estadiamento de Rai**

Para Hallek (2015) e Cramer e Hallek (2010) o sistema alterado de Rai qualifica a leucemia em três grupos de acordo com o nível de risco da enfermidade, em risco baixo, intermediário e elevado. Esse sistema de qualificação determina a enfermidade como de risco baixo em pacientes que possuem linfocitose no sangue periférico e/ou medula óssea junto com células leucêmicas.

Kai e Stilgenbauer (2016) dizem que com o passar do tempo, os pacientes propendem a progredir de um estado de baixo risco, para um risco intermédio e, finalmente, para uma condição mais adiantada da enfermidade. Em paralelo, se o tratamento escolhido for um sucesso, o paciente provavelmente vai avançar de um risco elevado para uma categoria de menor risco, acrescentando as possibilidades de sobrevivência.

Segundo Scarfò, Ferreri e Ghia (2016), Hallek (2015), Eichhorts et al. (2015), Cramer e Hallek (2010) e Kai e Stilgenbauer (2016) avaliados com risco intermediário, estão os pacientes com linfocitose, linfadenopatias, esplénomegalia e/ou hepatomegalia. Enfim, os pacientes qualificados em risco elevado exibem anemia, subjacente à LLC ou trombocitopenia. De forma

original, o sistema de qualificação de Rai, abrangia a sobrevivência média, partindo do diagnóstico: estágio 0: >150 meses de sobrevivência; estágio I: 101 meses; estágio II: 71 meses; estágio III e IV: 19 meses.

## 5.2 Binet

De acordo com Scarfò, Ferreri e Ghia (2016), Hallek (2015), Hallek et al. (2008) e Kai e Stilgenbauer (2016) a qualificação Binet constitui três modalidades de risco: A, B e C e os pacientes classificados segundo o número de áreas abarcadas (cervical, axilar e gânglios inguinais, fígado e baço), são determinadas pela existência de gânglios linfoides aumentados ou organomegalia e em concordância com a existência de anemia (Hb <10 g/dL) e/ou trombocitopenia (plaquetas <100.000/ $\mu$ L).

Dessa forma, Alves (2017) relata que a classificação C de Binet é avaliada a mais grave e está, por essa razão, vinculada a um pior diagnóstico, com um período de sobrevida médio de 24 meses; em seguida a classificação B, com um período de sobrevida de 84 meses; e, finalmente, a classificação A, ligada a um melhor prognóstico.

## 5.3 Tratamento

A determinação de começar o tratamento depende do estágio em que a enfermidade está. Dessa forma, indivíduos de alto risco, estágio III e IV B ou C de Binet e, de risco intermediário podem não começar de imediato o tratamento, precisando de acompanhamento. Assim, o começo do tratamento é sugerido a todos os pacientes com LLC que correspondam a um ou mais dos seguintes critérios, segundo Hallek (2015) e Voorhies e Stephens (2017): perda de função de órgãos, em consequência da LLC; citopenias autoimunes; sintomatologia relacionada com a LLC (fadiga severa, perda de peso significativa, suores noturnos, febre sem presença de infecção); aumento do volume do baço (>6 cm) ou dos gânglios linfáticos (>10 cm); anemia ou trombocitopenia progressivas e/ou sintomáticas.

Hallek (2015) menciona que nos indivíduos com diagnóstico recente de LLC, que demonstraram a enfermidade em um estágio inicial, sendo 0 de Rai

ou A de Binet e que continuam assintomáticos, os cuidados começam com a observação e não pela alternativa de uma terapêutica imediata. Essa ocorrência, segundo Eichhorts et al. (2015) e Rai e Stilgenbauer (2017) é comprovada por vários estudos, que não notaram vantagens no começo imediato do tratamento, precisando o paciente ser acompanhado, fazendo exames a cada três/quatro meses, para analisar o prognóstico da enfermidade.

### **5.3.1 Critérios de retorno do tratamento**

A RC solicita a falta completa da enfermidade em nível clínico, pelo menos dois meses após completar a terapêutica, enquanto que a RP pede a diminuição de 50% ou mais da carga da enfermidade, sendo constatável em nível clínico. Em paralelo, a enfermidade em avanço é determinada como uma elevação de 50% ou, superior a isso, da carga da enfermidade. Opostamente, pacientes que não alcançaram a remissão completa ou a enfermidade progressiva, são individualizados como tendo a enfermidade consolidada. Além dessas circunstâncias, há também a enfermidade refratária, determinada como efeito de uma terapêutica sem sucesso ou efeito do avanço da enfermidade nos seis meses seguintes à última terapêutica e, finalmente, a doença residual mínima (SCARFÒ; FERRERI; GHIA, 2016; HALLEK, 2015; HALLEK et al., 2008).

Para Hallek (2015) e Hallek et al. (2008) os critérios de retorno ao tratamento precisam levar em consideração o exame físico, assim como os resultados de exames feitos com o sangue e a medula óssea. Desse modo, é possível classificar em vários tipos: doença em progressão (DP), remissão parcial (RP), remissão completa (RC), doença estabilizada, doença residual mínima e doença refratária.

## **CONCLUSÃO**

O objetivo desse trabalho foi o de abordar a Leucemia Linfocítica Crônica por meio de uma revisão de literatura. Constatou-se que a LLC é a leucemia mais comum nos países ocidentais com peculiaridades

epidemiológicas características. Atinge mais os idosos e é bastante rara entre os orientais.

O entendimento da LLC passou por amplos progressos nas últimas décadas. O curso clínico é heterogêneo, fazendo com que seja mais complexa a decisão de começar a terapêutica precoce e severa, por ser fundamental reconhecer fatores de prognóstico que auxiliem a prever o avanço da enfermidade e a sugestão para começar o tratamento. Considerando as restrições dos fatores de prognóstico tradicionais, novos marcadores de prognósticos biológicos, como a citogenética, o estado mutacional das IgVH e a expressão de CD38 e de ZAP70, auxiliam a reconhecer pacientes em curso clínico e prognóstico distintos.

Recentemente, as informações a respeito da LLC passaram por grandes progressos, não apenas em referência a fisiopatologia, mas igualmente nas novas abrangências de tratamento. Em uma ótica geral da LLC, são diversas as ações fisiopatológicas. Em paralelo, o avanço da enfermidade depende não apenas das mudanças genéticas, mas ainda do balanço entre a apoptose e a proliferação celular, da mesma forma como os sinais de sobrevivência permeado pelo BCR.

Em razão de ser uma enfermidade de avanço variável, torna-se complicado definir a hora certa para começar a terapêutica, mas é relevante reconhecer os fatores de prognóstico. Esses auxiliam não apenas a definir o estágio da enfermidade, como igualmente auxiliam na recomendação do começo do tratamento.

Em pacientes com diagnóstico em estádios iniciais, o curso da enfermidade pode ser apático e assintomático não solicitando de terapêutica, com a ressalva dos pacientes com mudanças citogenéticas de mau prognóstico, que favorecerão a terapêutica mais precoce. Para os pacientes com diagnóstico em estádios avançados ou quando a doença se tornou sintomática, a terapêutica é necessária.

Igualmente é fundamental um crescimento na educação da população em relação ao direito e dever pela procura de um serviço de saúde de qualidade, especialmente em locais mais próximos e ainda, de uma atenção mais ampla quanto à saúde preventiva, por meio de mecanismos multidisciplinares, para a elevação no percentual de diagnósticos da LLC em

estado inicial e redução dos pacientes que são admitidos nos grandes centros já com a doença avançada.

Maiores investimentos em valorização profissional e remuneração são igualmente imprescindíveis para que os profissionais abarcados continuem conquistando o que existe de melhor em educação continuada e formação acadêmica em relação às tecnologias mais atuais, o que sem dúvida, ofereceria resultados positivos significativos e primordiais na prática clínica hematológica e de rotinas laboratoriais.

É válido ressaltar que o profissional saiba o tipo de câncer que o paciente possui, para que esse consiga ter melhor entendimentos dos resultados e conhecimentos dos parâmetros para se basear em sua análise. O hemograma tem significativa função na avaliação do progresso do paciente, especialmente em situações nos quais a patologia do paciente está abarcada de forma direta com o sangue. Cada rotina feita precisa ser comparada com a anterior, com o objetivo de observar se existiu elevação ou redução dos índices que estão sendo analisados.

## REFERÊNCIAS

- Abbas AK. Robbins e Cotran: Patologia. Bases patológicas das doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2010.
- Aguiar FJB. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. *Revista Associação Médica Brasileira*. 2013;59(1):85-92.
- Alteri R, Kalidas M, Gadd L, Stump-Sutliff K. How Is Chronic Lymphocytic Leukemia Diagnosed? *The American Cancer Society*. 2015:1–8.
- Alves C do V. Leucmia Linfocítica Crônica. Fisiopatologia, diagnóstico e abordagens terapêuticas. [dissertação]. Universidade de Lisboa. Lisboa, 2017.
- Ávila FF, Soares MBO, Silva SR. Perfil hematológico e bioquímico sérico de pacientes submetidas à quimioterapia antineoplásica. *Revista de Enfermagem e Atenção à Saúde* 2013;2(2).
- Bento C. Hematologia e Oncologia. Módulo 9. 1º Curso de Formação Para Internos. Coimbra, Portugal. 509 p. 2012.
- Boaventura AP, Vedovato CA, Santos FF dos. perfil dos pacientes oncológicos atendidos em uma unidade de emergência. *Ciencias y Enfermaria* 2015;21(2):51-62.
- Brito LF. Perfil nutricional de pacientes com câncer assistidos pela casa de acolhimento ao paciente oncológico do sudoeste da Bahia. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2012;58(2):163-171.
- Brito LF. Perfil nutricional de pacientes com câncer assistidos pela casa de acolhimento ao paciente oncológico do sudoeste da Bahia. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2012;58(2):163-171.
- Burger JA, Chiorazzi N. B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Trends Immunol*. 2013;34(12):592–601.
- CII I. Chronic Lymphocytic Leukemia [Internet]. NORD - National Organization for Rare Disorders. 2016 [cited 2016 Apr 10]. p. 1–8. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/chronic-lymphocytic-leukemia/>
- Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia - what do we need to know? *Nat Publ Gr*. 2010;8(1):38–47
- Cruz IFCS. Novos alvos terapêuticos no tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica. [dissertação]. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Porto, 2017.
- Dighiero G, Hamblin TJ. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2008;371(9617):1017–29.
- Eichhorst B, Robak T, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(5):78–84.

Fabbri G, Dalla-favera R. The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(3):145–62.

Fraga HEJ. Leucemia Linfocítica Crônica: uma breve revisão. [dissertação]. Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria – RS, 2006.

Goncalves RP. Avaliação do perfil hematológico de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC-B) em um hemocentro estadual. *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia*. 2009;31(4):228-234.

Gonçalves RP. Avaliação do perfil hematológico de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC-B) em um hemocentro estadual. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2009;31(4):228-234.

Hacken E, Burger JA. Molecular Pathways : Targeting the Microenvironment in Chronic Lymphocytic Leukemia — Focus on the B-Cell Receptor. *Am Assoc Cancer Res*. 2014;20(3):548–57

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-cappio F, Dighiero G, Döhner H. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute – Working Group 1996 guidelines Guidelines for the diagnosis and tr. *Blood*. 2008;111(12):5446–56.

Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2015;90(5):446–60.

Jain P, Keating M, Thompson PA, Trinh L, Wang X, Wierda W, et al. High fluorescence in situ hybridization percentage of deletion 11q in patients with chronic lymphocytic leukemia is an independent predictor of adverse outcome. *Am J Hematol*. 2015;90(6):471–7.

Jamroziak K, Tadmor T, Robak T, Polliack A. Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia: updates on biology, clinical features and therapy. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(7):1949–58.

Kai KR, Stilgenbauer S. Staging and prognosis of chronic lymphocytic leukemia [Internet]. *Up To Date*. 2016;3(2):123-132.

Kameo SY. Febrile neutropenia recurrence after chemotherapy in patients with breast cancer. *Revista de Enfermagem da UFPI*. Pernambuco, 2015;4(2):111-118.

Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Wierda WG, Gribben J. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3(16096):1–21.

Kreuziger LMB, Tarchand G, Morrison VA. The impact of Agent Orange exposure on presentation and prognosis of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(1):63–6.

Matutes E, Wotherspoon A, Catovsky D. Differential diagnosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Hematol*. 2007;20(3):367–84.

Mir MA, Liu D, Patel SC, Rasool HJ. Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Medscape 2017;3(2):111-122.

Nabhan C, Raca G, Wang L. Predicting Prognosis in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Contemporary Era. JAMA Oncol. 2015;1(7):965–74.

Nadeu F, Neoplasia L, Delgado J, Royo C, Baumann T, Stankovic T, et al. Clinical impact of clonal and subclonal TP53, SF3B1, BIRC3, NOTCH1, and ATM mutations in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2016;127(17):2122–31.

Oliveira FASilva de. Análise alteração de índices de hemograma de pacientes com leucemia linfóide crônica: uma revisão. [dissertação]. Universidade Federal de Campina Grande. Cuité – Paraíba: 2018.

ONCOGUIA. Incidência de LLC no Brasil. 2015. [acesso em 2020 mai 28]. Disponível em: <http://www.oncoquia.org.br/conteudo/estatistica-para-leucemia-linfoide-cronica-llc/7929/326/>

Pleasant ED, Cheetham RK, Stephens PJ, McBride DJ, Humphray SJ, Bignell GR, et al. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. Nature. 2010;463(7278):191–7.

Pleyer L, Egle A, Hartmann TN, Greil R. Molecular and cellular mechanisms of CLL: novel therapeutic approaches. Nat Rev | Clin Oncol. 2009;6(7):405–18.

Ponzoni M, Doglioni C, Caligaris-cappio F. Chronic lymphocytic leukemia: the pathologist's view of lymph node microenvironment. Semin Diagn Pathol. 2011;28(2):161–6.

Rai KR, Stilgenbauer S. Clinical presentation, pathologic features, diagnosis, and differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemia. Up To Date 2017;4(1):202-213.

Rai KR, Stilgenbauer S. Overview of the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Up To Date. 2017;5(3):1–13.

Rai KR, Stilgenbauer S. Pathophysiology and genetic features of chronic lymphocytic leukemia. Up To Date 2016;10(3):363-371.

Roos-weil D, Nguyen-khac F, Bernard OA. Chronic lymphocytic leukemia: Time to go past genomics? Am J Hematol. 2016;91(5):518–28.

Roreno JR. Registo Oncológico Nacional 2010. Porto. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE. 2016. 144 p.

Rossi D, Gaidano G. The clinical implications of gene mutations in chronic lymphocytic leukaemia. Br J Cancer 2016;114(8):849–54.

Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. Oncol Hematol. 2016;104:169–82.

Teras LR, Desantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US Lymphoid Malignancy Statistics by World Health Organization Subtypes. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(6):443–59.

Villamor N, Escaramis G, Tubi MC, Nicola P. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature.* 2011;475(7354):101–5.

Voorhies BN, Stephens DM. What Is Optimal Front-Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia in 2017? *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(2):1–14.

Wiestner A. The role of B-cell receptor inhibitors in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2015;100(12):1495–507.

Yamamoto MF; Figueiredo VLP. Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São José do Rio Preto dez.* 2005;27(4):229-232.