

# Genómica y Medicina de Precisión en Linfomas



Paulo Campregher MD PhD

# Declaración de Conflicto de Intereses

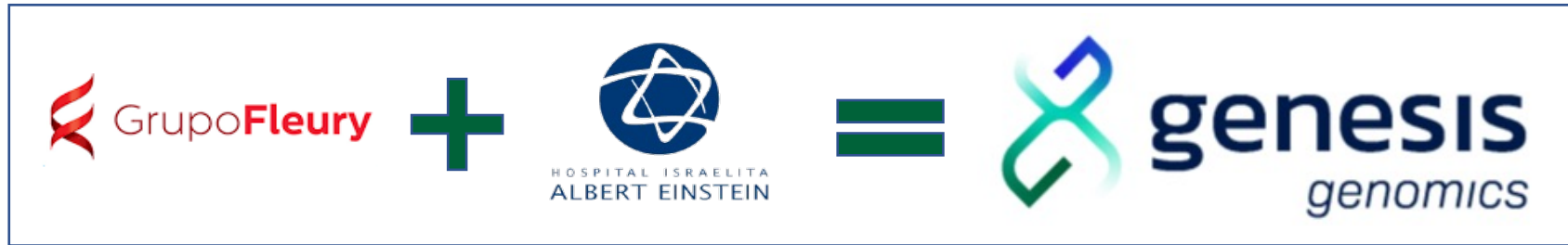
De acordo com a resolução do **Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000 e Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 96/2008**, eu declaro que recebi:




- **Tarifas de conferenciantes: Roche, Servier, Astellas, AstraZeneca, BMS, Janssen, Daiichi-Sankyo**
- **Honorarios del Consejo Asesor: Novartis, Astellas, MSD**
- **Patrocinios educativos y preceptorías: Daiichi-Sankyo, Takeda, Abbvie**
- **Financiación de la investigación: Illumina**



**genesis**  
*genomics*

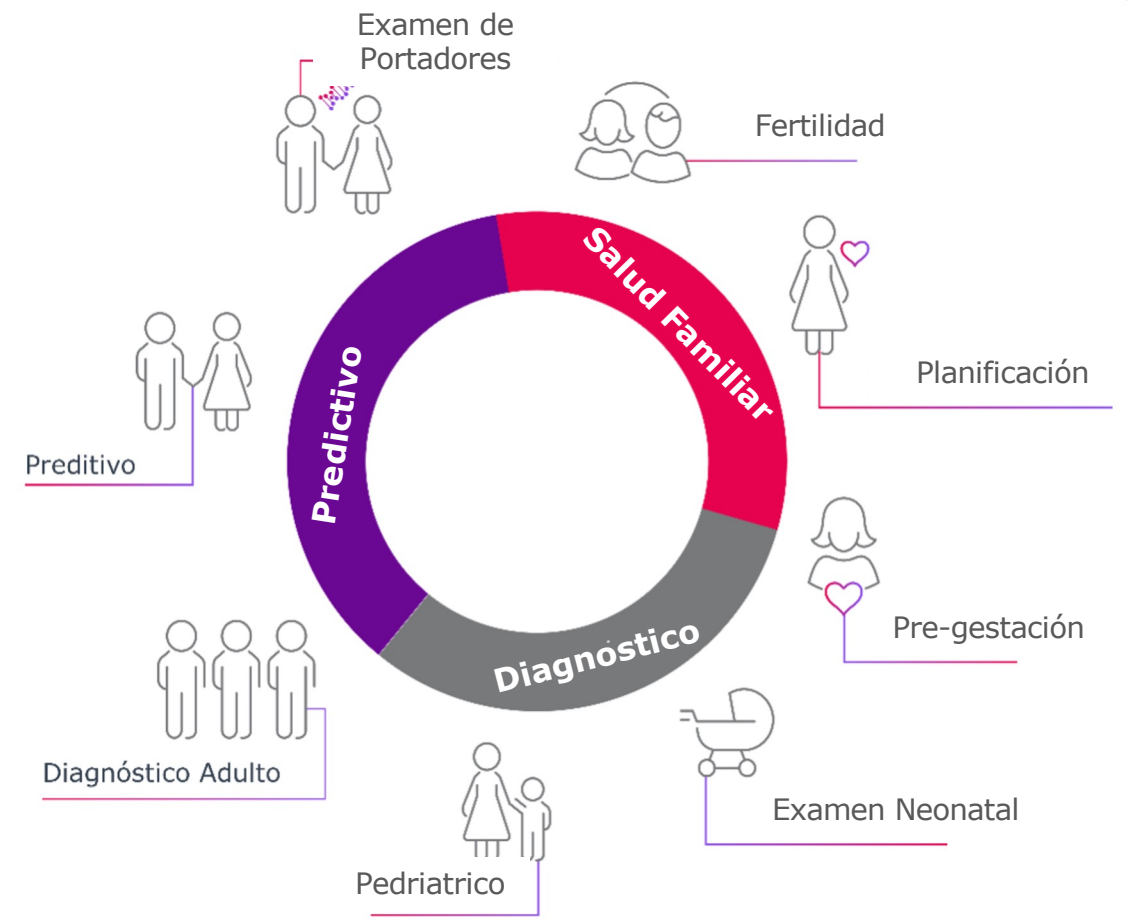
## Joint Venture entre Fleury y Einstein



-  **Genesis**  
Joint Venture entre Grupo Fleury y Hospital Albert Einstein crea una de las empresas de Genómica y Medicina de Precisión más grande de Latinoamérica.
-  **Estrategia**  
La experiencia combinada en las áreas médica, técnica, I&D y bioinformática aportan velocidad en el desarrollo de nuevas pruebas y servicios.
-  **Objetivo**  
Liderar el desarrollo de la Genómica y Medicina de Precisión, como la mejor solución para pacientes, médicos y socios.

# Portafolio amplio para atender pacientes en las diferentes especialidades médicas en todos los momentos de la vida

<b>ONCOLOGÍA</b> Panel NGS hereditarios, BRCAs, Oncofoco, Oncotype, MSI, Biopsia Líquida, HRD	<b>HEMATOLOGÍA</b> Translocación BCR-ABL, FLT3, JAK2, MUTMIELO, FISHs leucemias, mielomas, linfomas	<b>OFTALMOLOGÍA</b> Paneles de enfermedades oftalmológicas y retinopatías
<b>MEDICINA FETAL</b> Prueba de portadores, PGTs, NIPTs, NIPT ampliado, sexado fetal	<b>ENDOCRINOLOGÍA</b> MIR-THYPE, paneles de diabetes, hormona del crecimiento	<b>NEFROLOGÍA</b> Panel de hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedad renal poliquística
<b>GENÉTICA</b> Cariótipos, Exoma, CGH-Array, enfermedades raras	<b>IMUNOLOGÍA</b> Paneles de inmunodeficiencias	<b>PNEUMOLOGÍA</b> Fibrosis quística, alfa 1 antitripsina
<b>FARMACOGENÉTICA</b> Panel farmacogenómica	<b>NEUROLOGÍA</b> Paneles NGS: Autismo, Epilepsias, Ataxias, Demencias, Distonías, Alzheimer, Parkinson	<b>CARDIOLOGÍA</b> Arritmias, Muerte súbita, Brugada, Miocardiopatías, Hipercolesterolemia familiar



# LATAM | operación en los principales países



## Países con actividad operacional:

Argentina	México	Paraguay
Chile	Ecuador	Uruguay
Colombia	Bolivia	Perú
Brasil		



**Aliados estratégicos:** Farmaceuticas y laboratórios clínicos



**Capilaridad en toda América Latina**

- Retirada de kits, papel filtro y lamina histológica.
- Alianza estratégica com agencias logísticas Internacionales **DHL** y **laboratorios locales**



**Canales de contacto:**

international@einstein.br

<https://www.einstein.br/atendimento/centro-apoio-paciente-internacional>

- **Atendimento:** Equipo 100% dedicado, integrado por operadores bilíngues.



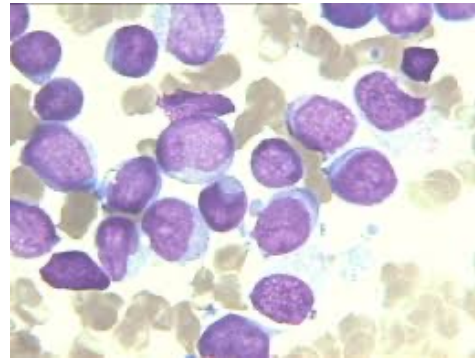
**Diferenciales:**

Asesoramiento médico y técnico  
Informe en español.

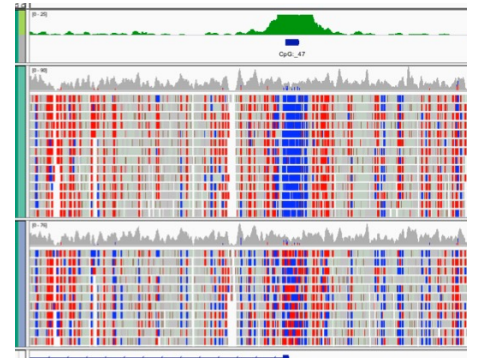




**Informação clínica**

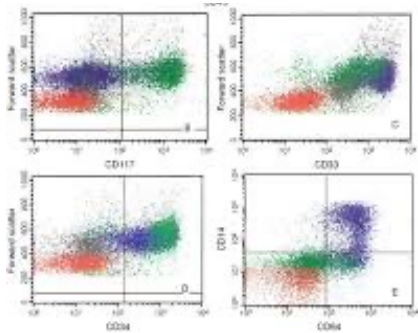


**Mielograma e BMO**



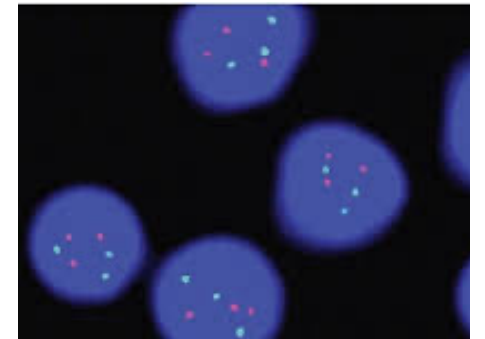
**Biologia Molecular**

**Diagnóstico Integrado**



**Imunofenotipagem**

Slide do autor



**Citogenética**

# ¿Como utilizamos la genómica en Hematología?

- Auxilio Diagnóstico
- Selección de terapias dirigidas
- Estratificación pronóstica
- Monitoreo de enfermedades residual mensurable
- Diagnóstico de los síndromes de predisposición al cáncer hereditario.

# Clasificación WHO

## 4. B-cell lymphoid proliferations and lymphomas

45 subtypes

### Mature B-cell neoplasms

#### *Pre-neoplastic and neoplastic small lymphocytic proliferations*

Introduction

Monoclonal B-cell lymphocytosis

Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma

#### *Splenic B-cell lymphomas and leukaemias*

Introduction

Hairy cell leukaemia

Splenic marginal zone lymphoma

Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma

Splenic B-cell lymphoma/leukaemia with prominent nucleoli

#### *Lymphoplasmacytic lymphoma*

Lymphoplasmacytic lymphoma

#### *Marginal zone lymphoma*

Introduction

Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue

Primary cutaneous marginal zone lymphoma

Nodal marginal zone lymphoma

Paediatric nodal marginal zone lymphoma

#### *Follicular lymphoma*

Introduction

In situ follicular B-cell neoplasm

Follicular lymphoma

Paediatric-type follicular lymphoma

Duodenal-type follicular lymphoma

#### *Cutaneous follicle centre lymphoma*

Primary cutaneous follicle centre lymphoma

#### *Mantle cell lymphoma*

Introduction

In situ mantle cell neoplasm

Mantle cell lymphoma

Leukaemic non-nodal mantle cell lymphoma

### *Large B-cell lymphomas*

Introduction

Diffuse large B-cell lymphoma, NOS

T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma / high grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements

ALK-positive large B-cell lymphoma

Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement

High grade B-cell lymphoma with 11q aberrations

Lymphomatoid granulomatosis

EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation

Fibrin-associated large B-cell lymphoma

Fluid overload-associated large B-cell lymphoma

Plasmablastic lymphoma

Primary large B-cell lymphoma of immune-privileged sites

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type

Intravascular large B-cell lymphoma

Primary mediastinal large B-cell lymphoma

Mediastinal grey zone lymphoma

High-grade B-cell lymphoma, NOS

### *Burkitt lymphoma*

Burkitt lymphoma

### *KSHV/HHV8-associated B-cell lymphoid proliferations and lymphomas*

Introduction

Primary effusion lymphoma

KSHV/HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma

KSHV/HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder

### *Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulation*

Introduction

Hyperplasias arising in immune deficiency/dysregulation

Polymorphic lymphoproliferative disorders arising in immune deficiency / dysregulation

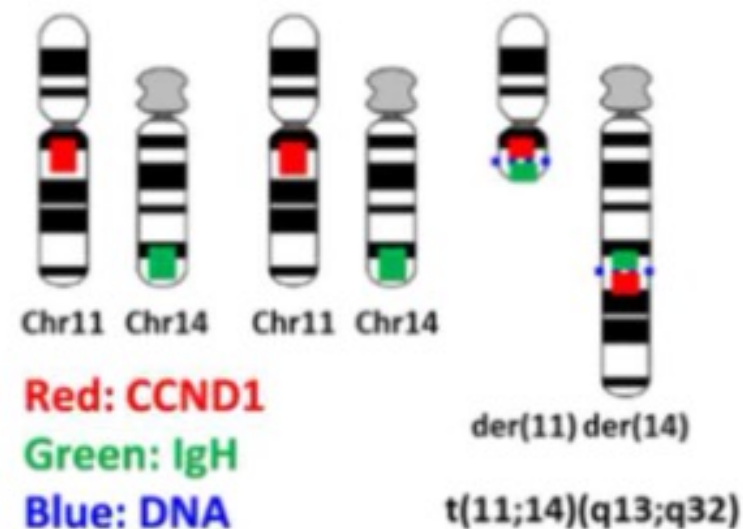
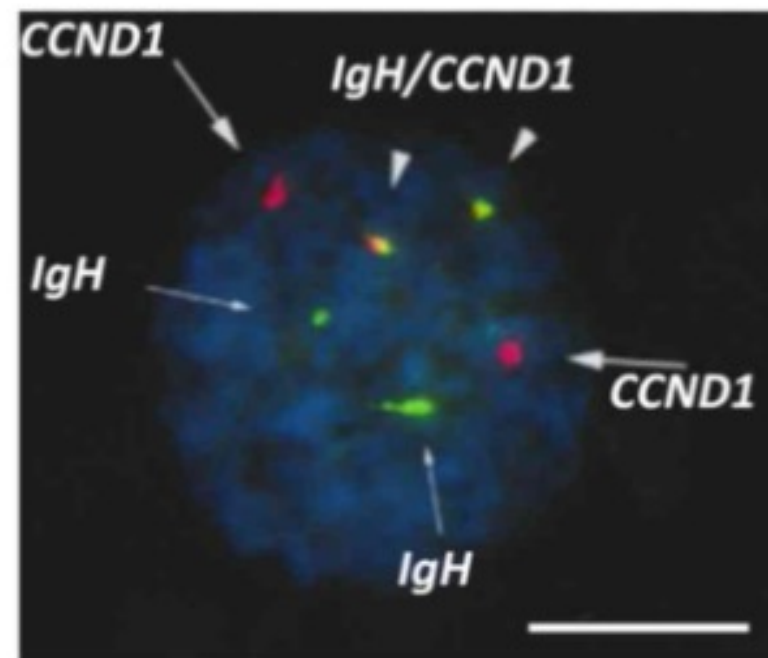
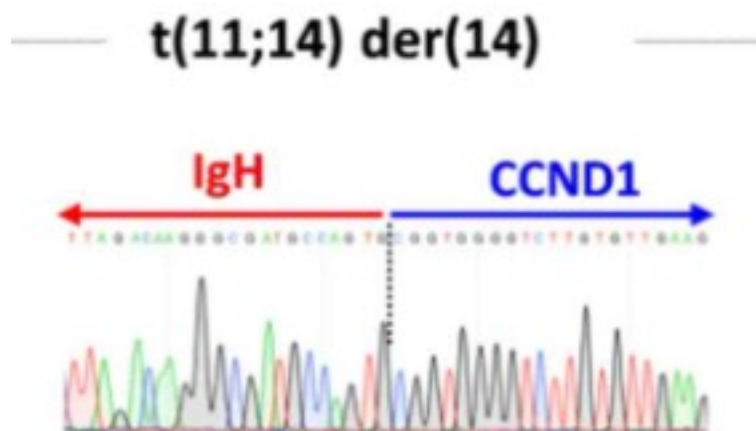
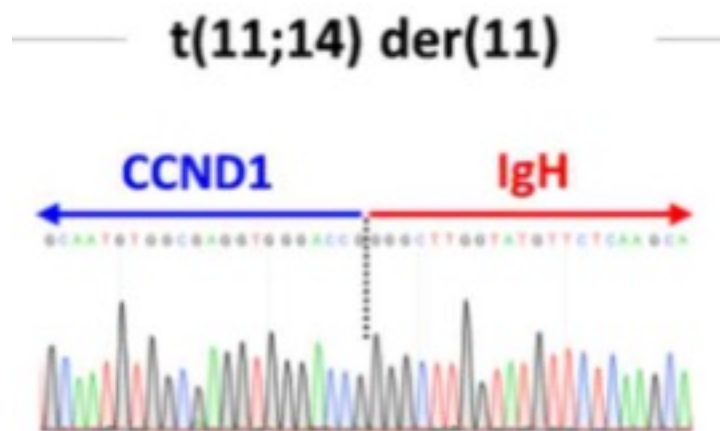
EBV-positive mucocutaneous ulcer

Lymphomas arising in immune deficiency / dysregulation

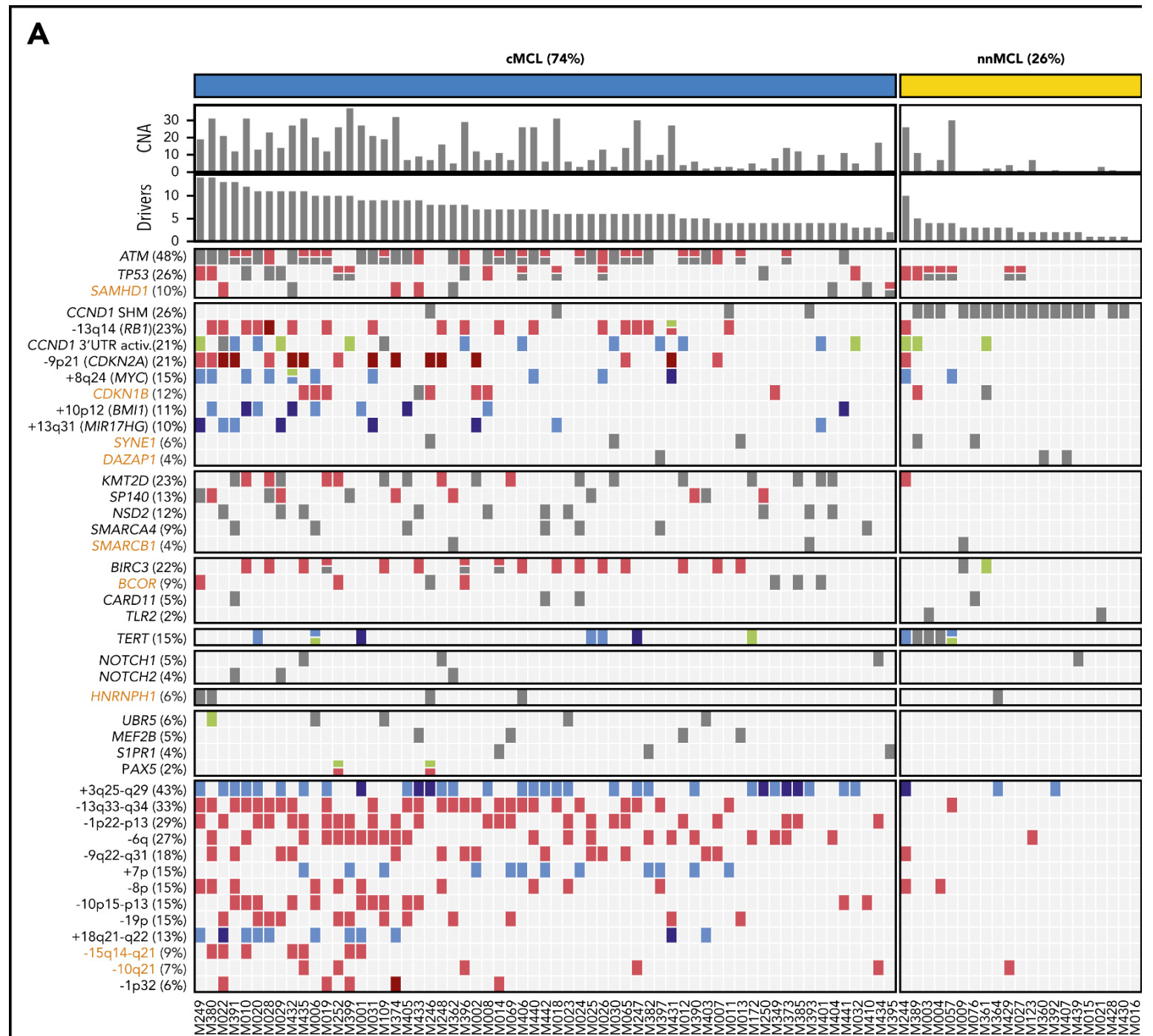
Inborn error of immunity-associated lymphoid proliferations and lymphomas

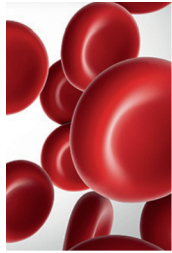
# Linfoma do Manto

## Diagnóstico



# Perfil genômico Linfoma do Manto





blood®

Special Report

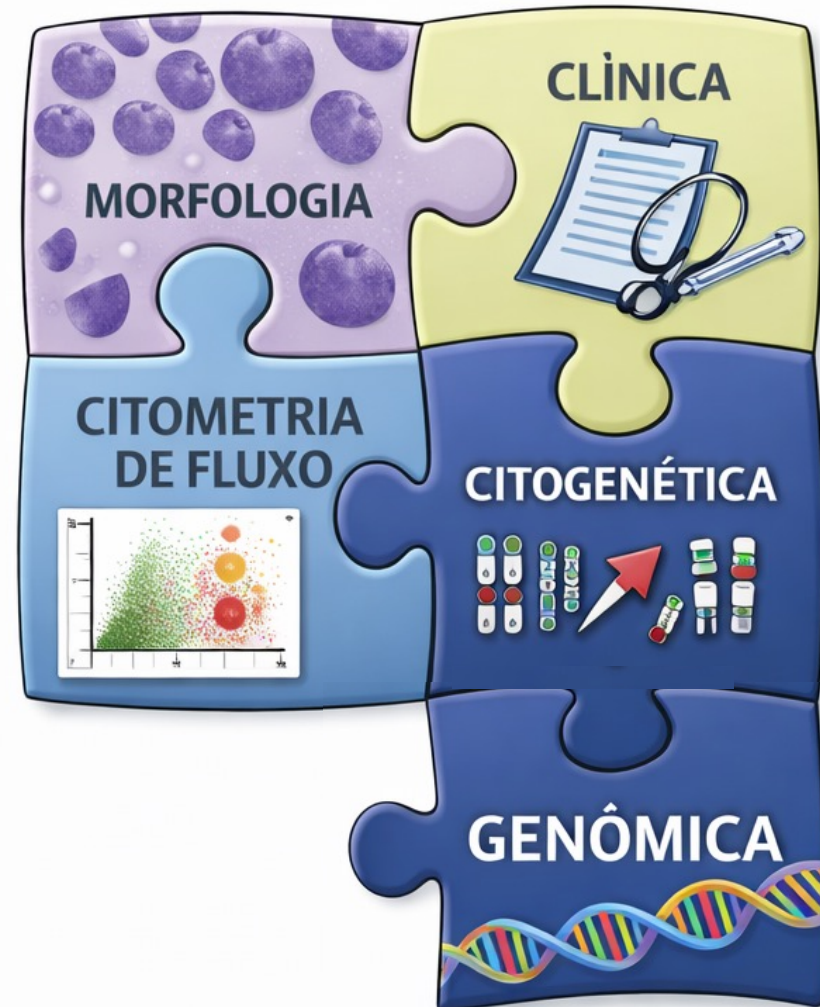
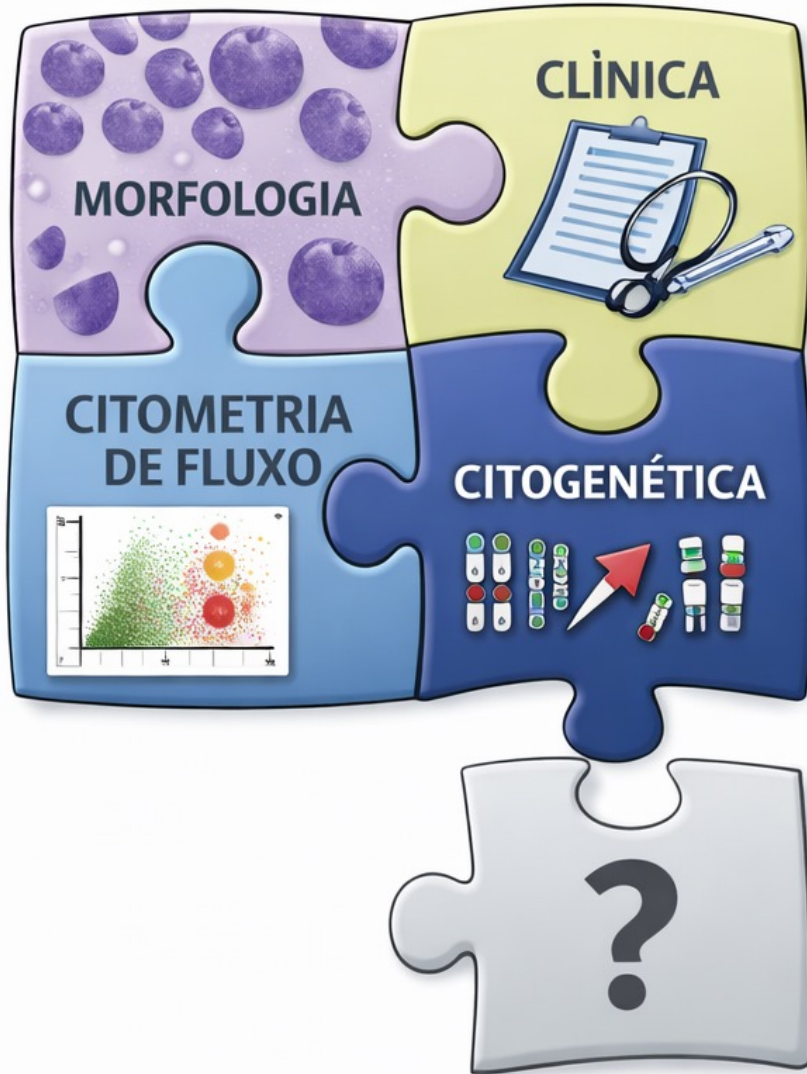


## Genomic profiling for clinical decision making in lymphoid neoplasms

Laurence de Leval,<sup>1,\*</sup> Ash A. Alizadeh,<sup>2-5</sup> P. Leif Bergsagel,<sup>6</sup> Elias Campo,<sup>7</sup> Andrew Davies,<sup>8</sup> Ahmet Dogan,<sup>9</sup> Jude Fitzgibbon,<sup>10</sup> Steven M. Horwitz,<sup>11</sup> Ari M. Melnick,<sup>12</sup> William G. Morice,<sup>13</sup> Ryan D. Morin,<sup>14-16</sup> Bertrand Nadel,<sup>17</sup> Stefano A. Pileri,<sup>18</sup> Richard Rosenquist,<sup>19,20</sup> Davide Rossi,<sup>21</sup> Itziar Salaverria,<sup>22</sup> Christian Steidl,<sup>23</sup> Steven P. Treon,<sup>24</sup> Andrew D. Zelenetz,<sup>11,12</sup> Ranjana H. Advani,<sup>25</sup> Carl E. Allen,<sup>26</sup> Stephen M. Ansell,<sup>27</sup> Wing C. Chan,<sup>28</sup> James R. Cook,<sup>29</sup> Lucy B. Cook,<sup>30</sup> Francesco d'Amore,<sup>31</sup> Stefan Dimhofer,<sup>32</sup> Martin Dreyling,<sup>33</sup> Kieron Dunleavy,<sup>34</sup> Andrew L. Feldman,<sup>13</sup> Falko Fend,<sup>35</sup> Philippe Gaulard,<sup>36,37</sup> Paolo Ghia,<sup>38</sup> John G. Gribben,<sup>10</sup> Olivier Hermine,<sup>39</sup> Daniel J. Hodson,<sup>40,41</sup> Eric D. Hsi,<sup>42</sup> Giorgio Inghirami,<sup>43</sup> Elaine S. Jaffe,<sup>44</sup> Kennosuke Karube,<sup>45</sup> Keisuke Kataoka,<sup>46,47</sup> Wolfram Klapper,<sup>48</sup> Won Seog Kim,<sup>49</sup> Rebecca L. King,<sup>13</sup> Young H. Ko,<sup>50</sup> Ann S. LaCasce,<sup>24</sup> Georg Lenz,<sup>51</sup> José I. Martin-Subero,<sup>52</sup> Miguel A. Piris,<sup>53</sup> Stefania Pittaluga,<sup>44</sup> Laura Pasqualucci,<sup>54-56</sup> Leticia Quintanilla-Martinez,<sup>35</sup> Scott J. Rodig,<sup>57</sup> Andreas Rosenwald,<sup>58</sup> Gilles A. Salles,<sup>11</sup> Jesus San-Miguel,<sup>59</sup> Kerry J. Savage,<sup>23</sup> Laurie H. Sehn,<sup>23</sup> Gianpietro Semenzato,<sup>60</sup> Louis M. Staudt,<sup>61</sup> Steven H. Swerdlow,<sup>62</sup> Constantine S. Tam,<sup>63</sup> Judith Trotman,<sup>64</sup> Julie M. Vose,<sup>65</sup> Oliver Weigert,<sup>33</sup> Wyndham H. Wilson,<sup>61</sup> Jane N. Winter,<sup>66</sup> Catherine J. Wu,<sup>24</sup> Pier L. Zinzani,<sup>67</sup> Emanuele Zucca,<sup>21</sup> Adam Bagg,<sup>68</sup> and David W. Scott<sup>23,\*</sup>

Diagnostic scenario	Genomic testing
<p><b>Scenario 1: Small B-cell lymphomas</b></p> <p><b>1A: CD5-positive small B-cell lymphoma:</b> SLL/CLL; MCL; CD5-positive MZLs</p> <p><b>1B: CD5-negative, CD10-negative, BCL2-R-negative small B-cell lymphoma:</b> MZLs (including pediatric type); <i>BCL2-R</i>-negative, CD23-positive follicle center lymphoma; FL (without <i>BCL2-R</i>); hairy cell leukemia (tumor presentation)</p> <p><b>1C: Cutaneous involvement by follicular B-cell lymphoma:</b> primary cutaneous follicle center lymphoma; systemic FL</p>	<p>Demonstration of <i>CCND1</i>, <i>CCND2</i>, or <i>CCND3</i> rearrangement establishes the diagnosis of MCL; demonstration of <i>BCL2</i> rearrangement is rare in SLL/CLL and favors FL. Overlapping and heterogeneous mutational landscapes; mutations in the following genes have the most discriminant value: <i>ATM</i>, <i>BIRC3</i>, <i>MEF2B</i> (favor MCL); <i>BRAF</i>, <i>KLF2</i>, <i>NOTCH2</i>, and <i>PTPRD</i> (favor MZLs), <i>NOTCH1</i>, <i>SF3B1</i>, <i>XPO1</i> (favor SLL/CLL)</p> <p>Demonstration of <i>BCL6</i> rearrangement or 1p36 deletion favors FL. Overlapping and heterogeneous mutational landscapes; mutations in the following genes have the most discriminant value: <i>KLF2</i>, <i>NOTCH2</i>, <i>PTPRD</i>, <i>CARD11</i>, <i>IRF8</i>, <i>MAP2K1</i> (favor MZLs and pediatric-type MZL); <i>CREBBP</i>, <i>EZH2</i>, <i>TNFRSF14</i> (in FLs), <i>STAT6</i> (favor <i>BCL2-R</i>-negative, CD23-positive follicle center lymphoma); <i>BRAF</i> (in virtually all hairy cell leukemias, also in some MZLs)</p> <p>Demonstration of <i>BCL2</i> rearrangement favors systemic FL but does not exclude primary cutaneous follicle center lymphoma. Mutational landscapes overlap with less frequent incidence of mutations in <i>BCL2</i>, <i>CREBBP</i>, <i>EP300</i>, <i>EZH2</i>, <i>KMT2D</i> more frequent mutations in <i>TNFAIP3</i>, and similar occurrences of <i>TNFRSF14</i> mutations or 1p36 deletions in primary cutaneous vs systemic cases</p>

# Análisis genómico en linfomas



# TARGET Linfoide / Painel Linfoma (523 genes)

## Lista de genes para substituições e pequenas indels:

ABL1 ABL2 ACVR1 ACVR1B AKT1 AKT2 AKT3 ALK ALOX12B ANKRD11 ANKRD26 APC AR ARAF ARFRP1 ARID1A ARID1B ARID2 ARID5B ASXL1 ASXL2 ATM ATR ATRX AURKA AURKB AXIN1 AXIN2 AXL B2M BAP1 BARD1 BBC3 BCL10 BCL2 BCL2L1 BCL2L11 BCL2L2 BCL6 BCOR BCORL1 BCR BIRC3 BLM BMPRIA BRAF BRCA1 BRCA2 BRD4 BRIP1 BTG1 BTK C11orf30 CALR CARD11 CASP8 CBFB CBL CCND1 CCND2 CCND3 CCNE1 CD274 CD276 CD74 CD79A CD79B CDC73 CDH1 CDK12 CDK4 CDK6 CDK8 CDKN1A CDKN1B CDKN2A CDKN2B CDKN2C CEBPA CENPA CHD2 CHD4 CHEK1 CHEK2 CIC CREBBP CRKL CRLF2 CSF1R CSF3R CSNK1A1 CTCF CTLA4 CTNNA1 CTNNB1 CUL3 CUX1 CXCR4 CYLD DAXX DCUN1D1 DDR2 DDX41 DHX15 DICER1 DIS3 DNAJB1 DNMT1 DNMT3A DNMT3B DOT1L E2F3 EED EGFL7 EGFR EIF1AX EIF4A2 EIF4E EML4 EP300 EPCAM EPHA3 EPHA5 EPHA7 EPHB1 ERBB2 ERBB3 ERBB4 ERCC1 ERCC2 ERCC3 ERCC4 ERCC5 ERG ERFF1 ESR1 ETS1 ETV1 ETV4 ETV5 ETV6 EWSR1 EZH2 FAM123B FAM175A FAM46C FANCA FANCC FANCD2 FANCE FANCF FANCG FANCI FANCL FAS FAT1 FBXW7 FGF1 FGF10 FGF14 FGF19 FGF2 FGF23 FGF3 FGF4 FGF5 FGF6 FGF7 FGF8 FGF9 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4 FH FLCN FLI1 FLT1 FLT3 FLT4 FOXA1 FOXL2 FOXO1 FOXP1 FRS2 FUBP1 FYN GABRA6 GATA1 GATA2 GATA3 GATA4 GATA6 GEN1 GID4 GLI1 GNA11 GNA13 GNAQ GNAS GPR124 GPS2 GREM1 GRIN2A GRM3 GSK3B H3F3A H3F3B H3F3C HGF HIST1H1C HIST1H2BD HIST1H3A HIST1H3B HIST1H3C HIST1H3D HIST1H3E HIST1H3F HIST1H3G HIST1H3H HIST1H3I HIST1H3J HIST2H3A HIST2H3C HIST2H3D HIST3H3 HLA-A HLA-B HLA-C HNF1A HNRNPK HOXB13 HRAS HSD3B1 HSP90AA1 ICOSLG ID3 IDH1 IDH2 IFNGR1 IGF1 IGF1R IGF2 IKBKE IKZF1 IL10 IL7R INHA INHBA INPP4A INPP4B INSR IRF2 IRF4 IRS1 IRS2 JAK1 JAK2 JAK3 JUN KAT6A KDM5A KDM5C KDM6A KDR KEAP1 KEL KIF5B KIT KLF4 KLHL6 KMT2B KMT2C KMT2D KRAS LAMP1 LATS1 LATS2 LMO1 LRP1B LYN LZTR1 MAGI2 MALTI MAP2K1 MAP2K2 MAP2K4 MAP3K1 MAP3K13 MAP3K14 MAP3K4 MAPK1 MAPK3 MAX MCL1 MDC1 MDM2 MDM4 MED12 MEF2B MEN1 MET MGA MITF MLH1 MLL MLLT3 MPL MRE11A MSH2 MSH3 MSH6 MST1 MST1R MTOR MUTYH MYB MYC MYCL1 MYCN MYD88 MYOD1 NAB2 NBN NCOA3 NCOR1 NEGR1 NF1 NF2 NFE2L2 NFKBIA NKX2-1 NKX3-1 NOTCH1 NOTCH2 NOTCH3 NOTCH4 NPM1 NRAS NRG1 NSD1 NTRK1 NTRK2 NTRK3 NUP93 NUTM1 PAK1 PAK3 PAK7 PALB2 PARK2 PARP1 PAX3 PAX5 PAX7 PAX8 PBRM1 PDCD1 PDCD1LG2 PDGFRA PDGFRB PDK1 PDPK1 PGR PHF6 PHOX2B PIK3C2B PIK3C2G PIK3C3 PIK3CA PIK3CB PIK3CD PIK3CG PIK3R1 PIK3R2 PIK3R3 PIM1 PLCG2 PLK2 PMAIP1 PMS1 PMS2 PNRC1 POLD1 POLE PPARG PPM1D PPP2R1A PPP2R2A PPP6C PRDM1 PREX2 PRKAR1A PRKCI PRKDC PRSS8 PTCH1 PTEN PTPN11 PTPRD PTPRS PTPRT QKI RAB35 RAC1 RAD21 RAD50 RAD51 RAD51B RAD51C RAD51D RAD52 RAD54L RAF1 RANBP2 RARA RASA1 RB1 RBM10 RECQL4 REL RET RFDW2 RHEB RHOA RICTOR RIT1 RNF43 ROS1 RPS6KA4 RPS6KB1 RPS6KB2 RPTOR RUNX1 RUNX1T1 RYBP SDHA SDHAF2 SDHB SDHC SDHD SETBP1 SETD2 SF3B1 SH2B3 SH2D1A SHQ1 SLIT2 SLX4 SMAD2 SMAD3 SMAD4 SMARCA4 SMARCB1 SMARCD1 SMC1A SMC3 SMO SNCAIP SOCS1 SOX10 SOX17 SOX2 SOX9 SPEN SPOP SPTA1 SRC SRSF2 STAG1 STAG2 STAT3 STAT4 STAT5A STAT5B STK11 STK40 SUFU SUZ12 SYK TAF1 TBX3 TCEB1 TCF3 TCF7L2 TERC TERTa TET1 TET2 TFE3 TFRC TGFBR1 TGFBR2 TMEM127 TMPRSS2 TNFAIP3 TNFRSF14 TOP1 TOP2A TP53 TP63 TRAF2 TRAF7 TSC1 TSC2 TSHR U2AF1 VEGFA VHL VTCN1 WISP3 WT1 XIAP XPO1 XRCC2 YAP1 YES1 ZBTB2 ZBTB7A ZFH3 ZNF217 ZNF703 ZRSR2

## Fusões Genicas:

ABL1 AKT3 ALK AR AXL BCL2 BRAF BRCA1 BRCA2 CDK4 CSF1R EGFR EML4 ERBB2 ERG ESR1 ETS1 ETV1 ETV4 ETV5 EWSR1 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4 FLI1 FLT1 FLT3 JAK2 KDR KIF5B KIT MET MLL MLLT3 MSH2 MYC NOTCH1 NOTCH2 NOTCH3 NRG1 NTRK1 NTRK2 NTRK3 PAX3 PAX7 PDGFRA PDGFRB PIK3CA PPARG RAF1 RET ROS1 RPS6KB1 TMPRSS2

# Caso Clínico I



## MEDICAL HISTORY

E.M; Hombre de 69 años,  
Astenia

Pérdida de 4 kg en el último  
año

No informa de agrandamiento  
de ganglios linfáticos, fiebre,  
sudores nocturnos ni sangrado



## PHYSICAL EXAM

Buen estado general, pálido  
2+/4+, hidratado, acianótico,  
anítico, afebril

Abdomen: Bazo palpable, a 10  
cm del margen costal izquierdo

Ganglios linfáticos:

Cervical: varios, pequeños,  
más grandes: 2x1 cm

Axilar izquierda: uno, 2x1 cm

Inguinales: uno a la derecha,  
1,5x1 cm; uno a la izquierda,  
2x1 cm



## Laboratory

Hb 7,8 /dL

HT 24,3%

GB: 7.170/ $\mu$ L, 4.302 linfocitos/ $\mu$ L

Plaquetas: 155.000/uL, con Roleaux  
LDH – normal

Test de Coombs directo – positivo  
semanal

Beta 2 macroglobulina – 7,9 mg/dl ↑)

Proteína de orina 24h – 2g / 24h

Electroforesis proteica –  
Gamaglobulina 4 g/dl (Kappa  
monoclonal de IGM)

Médula ósea infiltrada por linfocitos  
pequeños (CD19 / CD20 / CD5 - / CD10-  
, CD79B / CD23

# Diagnostic Hypothesis

1. Marginal zone lymphoma

2. Lymphoplasmacytic lymphoma / Waldenström's macroglobulinemia

## What would be your next step?

**A.** Lymph node biopsy

**B.** Diagnostic and therapeutic splenectomy

**C.** Diagnose as marginal zone lymphoma

**D.** Diagnose as Waldenström's macroglobulinemia

**E.** Order molecular analysis

# TARGET Painel Linfoide

## Diagnóstico Histológico

Linfoma de pequenas células B com diferenciação plasmocitária infiltrando medula óssea

## Sítio da Amostra

Medula óssea

## Análise da Microscopia

Analisado o bloco de parafina de numeração B38710/23. A amostra apresenta cerca de 50% de conteúdo tumoral no material avaliado.

## Carga Mutacional Tumoral

1,57 mutações/Mb

## Status Microssatélite

Instabilidade de microssatélites não detectada

## Alterações Genômicas

Foram encontradas variantes clinicamente relevantes nos genes MYD88 e CXCR4.

Esta combinação de variantes é compatível com o diagnóstico de linfoma linfoplasmocítico, porém o diagnóstico definitivo deve ser feito levando-se em conta todos os achados clínico-laboratoriais do paciente.

Variantes	Frequência Alélica	Terapias com potencial benefício clínico	Terapias potencialmente associadas a resistência	Ensaio clínico
MYD88 L265P	28,6%	-	-	-
CXCR4 S338fs	7,8%	-	-	-

# TARGET Painel Linfoide

## Diagnóstico Histológico

Linfoma B esplênico (provável zona marginal)

## Sítio da Amostra

Medula óssea

## Análise da Microscopia

Teste realizado em material biológico não validado (aspirado de medula óssea). Os resultados devem ser interpretados em conjunto com os demais achados clínicos.

## Carga Mutacional Tumoral

0,78 mutações/Mb

## Status Microssatélite

Instabilidade de microssatélites não detectada

## Alterações Genômicas

Foi encontrada uma variante clinicamente relevante no gene NOTCH2.

Variante	Frequência Alélica	Terapias com potencial benefício clínico	Terapias potencialmente associadas a resistência	Ensaio clínico
NOTCH2 Q2364*	6,5%	-	-	-

## Gene / Transcrito: NOTCH2 (NM\_024408)

### Variante: c.7090C>T p.(Gln2364Ter)

NOTCH2 é um dos quatro receptores transmembrana Notch, que desempenham um papel na homeostase celular, podendo ser um oncogene ou supressor tumoral dependendo do tipo de tumor [PMID: 30289388, 27507209]. Variantes truncadoras afetando o último éxon de NOTCH2 (incluindo domínio PEST), como a encontrada no presente caso, são um mecanismo conhecido de ganho de função que leva à ativação constitutiva da proteína em linfomas e outros tecidos por escape da degradação proteossomal [PMID: 25314575, 21378989]. Mutações em NOTCH2 estão entre as mais comumente encontradas em pacientes com Linfoma Esplênico da Zona Marginal (SMZL), ocorrendo em até 25% dos casos [PMID: 22891276, 22891273, 34494161, 27335277, 24296945, 25779943, 28522570] e estando associadas a impacto prognóstico adverso [PMID: 34653238, 22891276, 25779943, 28522570, 34653238]. Mutações em NOTCH2 também ocorrem em Linfomas B difusos de grandes células (LDGCB), sendo características do subgrupos molecular BN2 da classificação LymphGen [PMID: 32289277]. Segundo estudos, a presença de

# Caso Clínico II

- ARC, femenino, 67 años de edad
- Linfoproliferación T "indolente" en sangre periférica
- CD2+ / CD3- / CD4- / CD5+ / CD7+ / CD8+ / CD26+ / cyCD3+
- Fenotipo no concluyente para ninguna entidad
  
- En Watch and Wait

# Dx Diferencial de Leucemias T maduras

**Table 2. Differential diagnosis of mature T-cell leukemias by immunophenotype**

Immunophenotype	T-PLL	T-LGL	SS	ATLL
CD2	+	+	+	+
CD3	+	+	+	±
CD7	+	±	±	-
	(strong)			
CD4	+	-	+	+
	(in 60%)	(rarely +)	(most)	(most)
CD8	+	+	Rare	Rare
	(15%)			
CD4/CD8 coexpression	+ (25%)	Rare	Rare	Rare
Other antigen expression		CD 57/CD16 (often)		CD25 in most cases

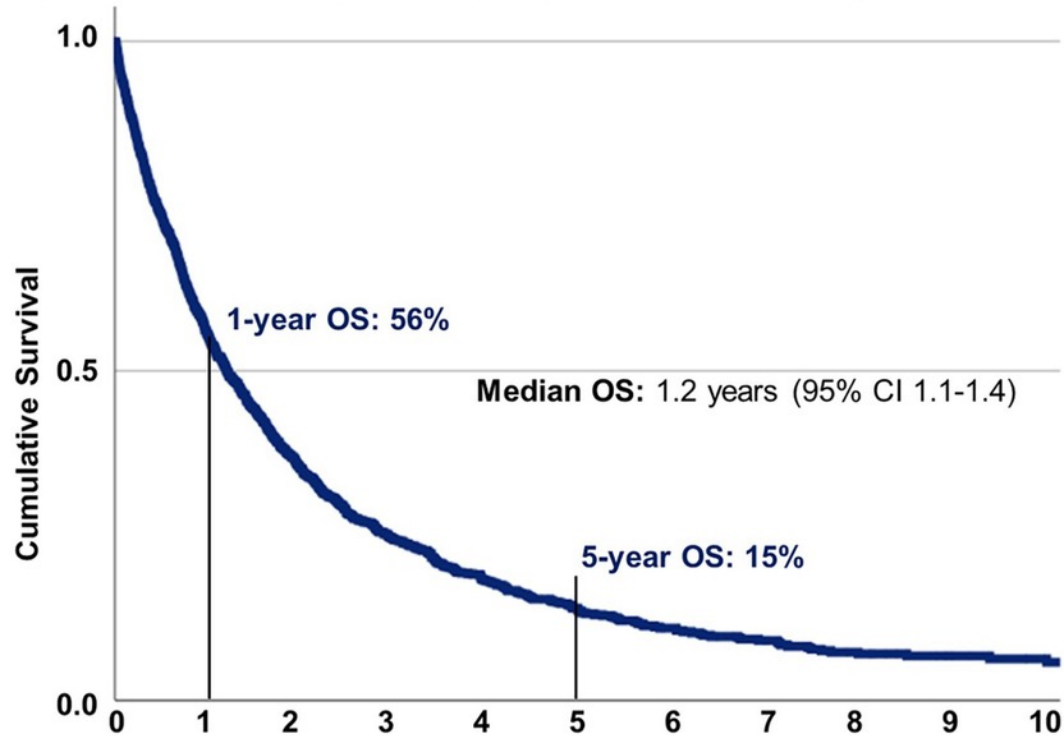
T-PLL indicates T-cell prolymphocytic leukemia; T-LGL, T-large granular lymphocytic leukemia; SS, Sezary syndrome; and ATLL, adult T-cell leukemia lymphoma.

CD2+ / CD3- / CD4- / CD5+ / CD7+ / CD8+ / CD26+ / cyCD3+

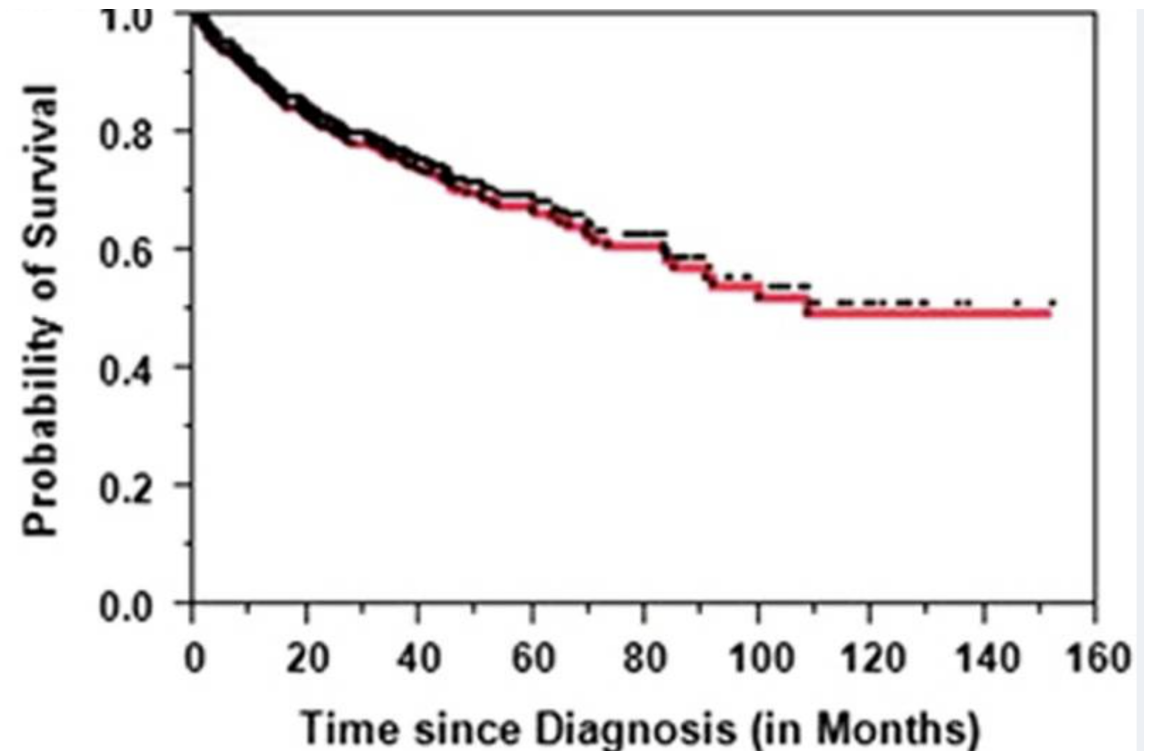
# Principales hipótesis del hematólogo:

## Leucemia prolinfocítica T (T-PLL)

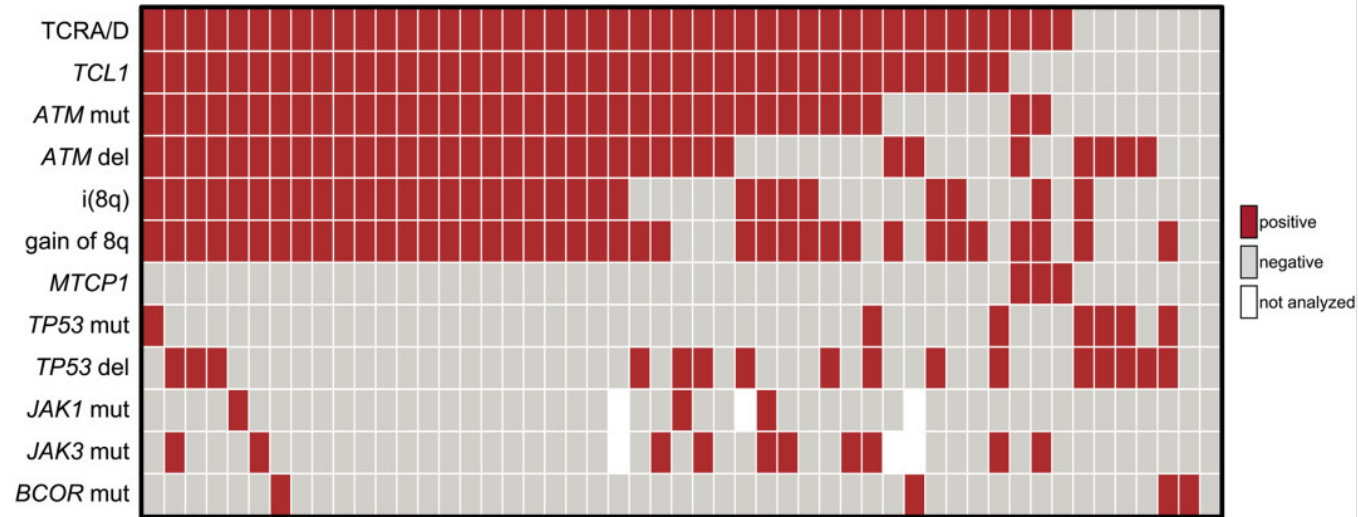
(A) OS for all T-PLL patients, diagnosed 2004-2019 (N=1,522)



## Large Granular Lymphocyte Leukemia (LGL)

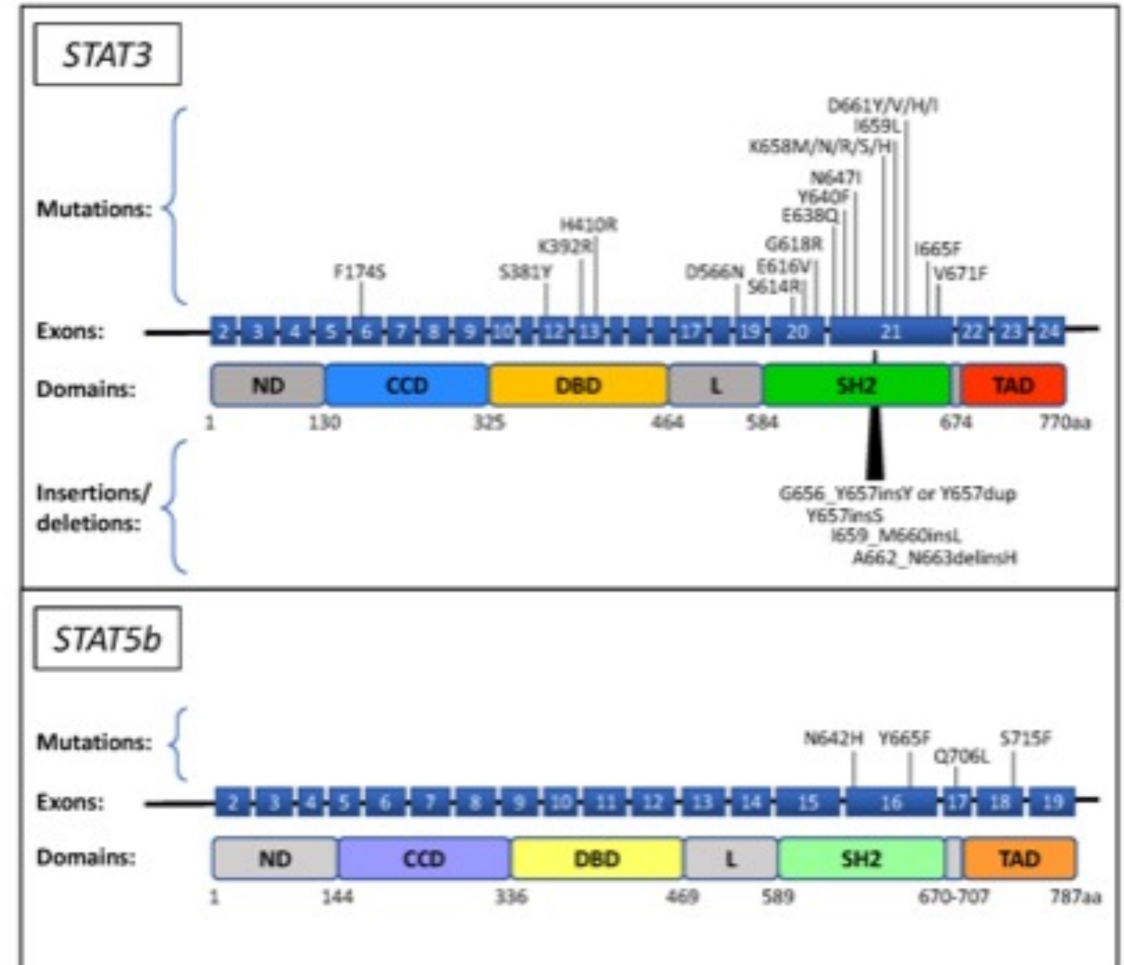


## T-PLL



Stengel et al. Genes Chromosomes Cancer. 2016 Jan;55(1):82-94.

## T-LGL



<https://tumourclassification.iarc.who.int/Viewer/DisplayImage2?f=32373>

# TARGET Painel Linfoide

## Diagnóstico Histológico

Doença Linfoproliferativa T

## Sítio da Amostra

Sangue periférico

## Análise da Microscopia

Teste realizado em material biológico não validado (sangue periférico). Os resultados devem ser interpretados em conjunto com os demais achados clínicos.

## Carga Mutacional Tumoral

4,72 mutações/Mb

## Status Microssatélite

Instabilidade de microssatélites não detectada

## Alterações Genômicas

Foram encontradas variantes clinicamente relevantes nos genes JAK3 e ATM. O perfil molecular da presente amostra favorece, mas não de forma definitiva, o diagnóstico de Leucemia prolinfocítica T. O diagnóstico definitivo deve ser realizado levando-se em conta o quadro clínico e demais exames laboratoriais.

Variantes	Frequência Alélica	Terapias com potencial benefício clínico	Terapias potencialmente associadas a resistência	Ensaio clínico
JAK3 M511I	13%	-	-	-
JAK3 A573V	14,8%	-	-	-
ATM c.3077+2T>C	34,2%	-	-	-
ATM S2408del	30%	-	-	-

---

A pesar del cuadro clínico indolente, se recomienda iniciar terapia con alemtuzumab y programación de TMO alogénico para la paciente

En el intervalo de 30 días para el inicio de la medicación:

Infiltración de piel

Hepatoesplenomegalia

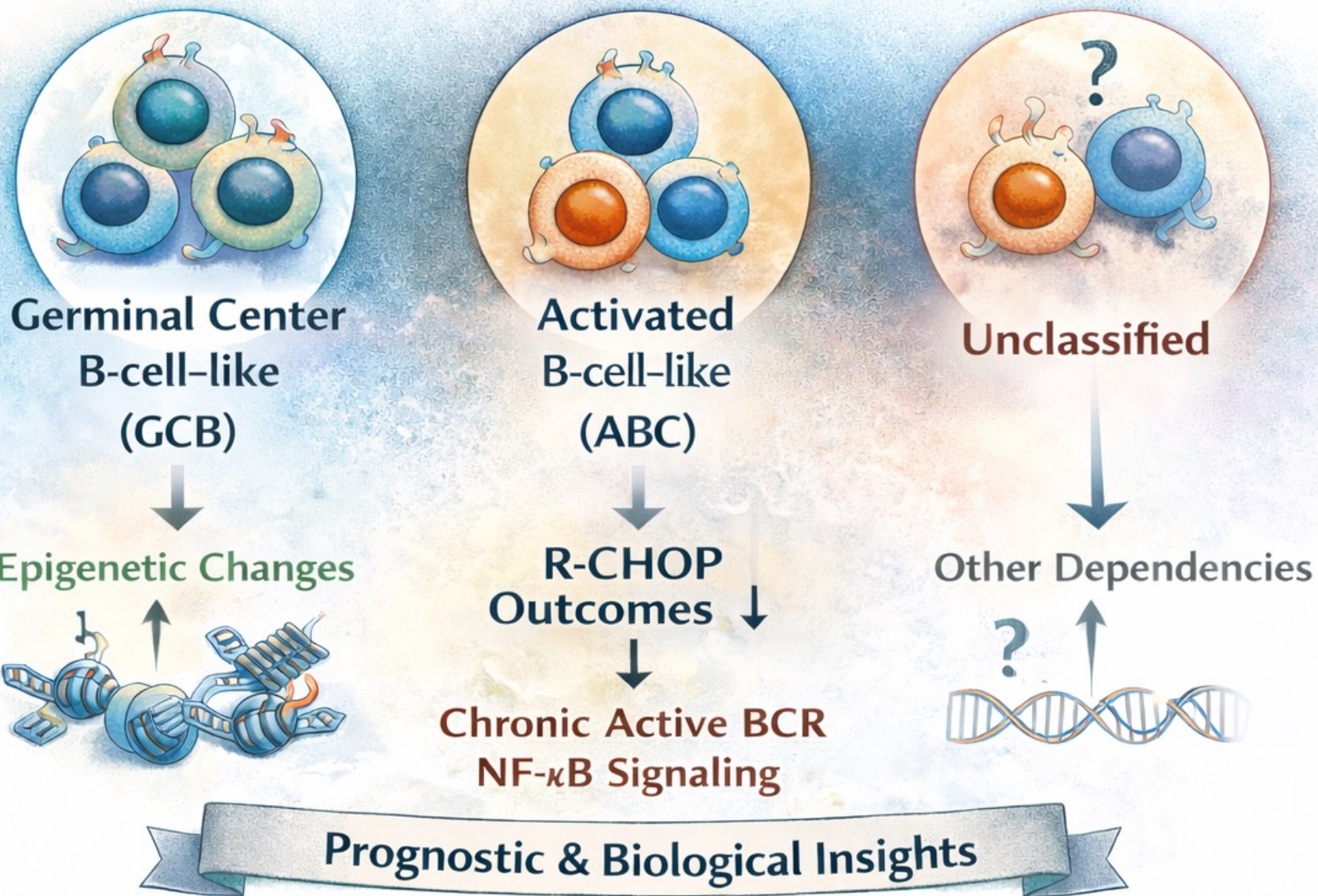
Ascitis

Estado funcional 3

Inicio de quimioterapia de urgencia (FCR) -> Buena Respuesta Parcial

Recibió un trasplante alogénico y se encuentra en remisión completa

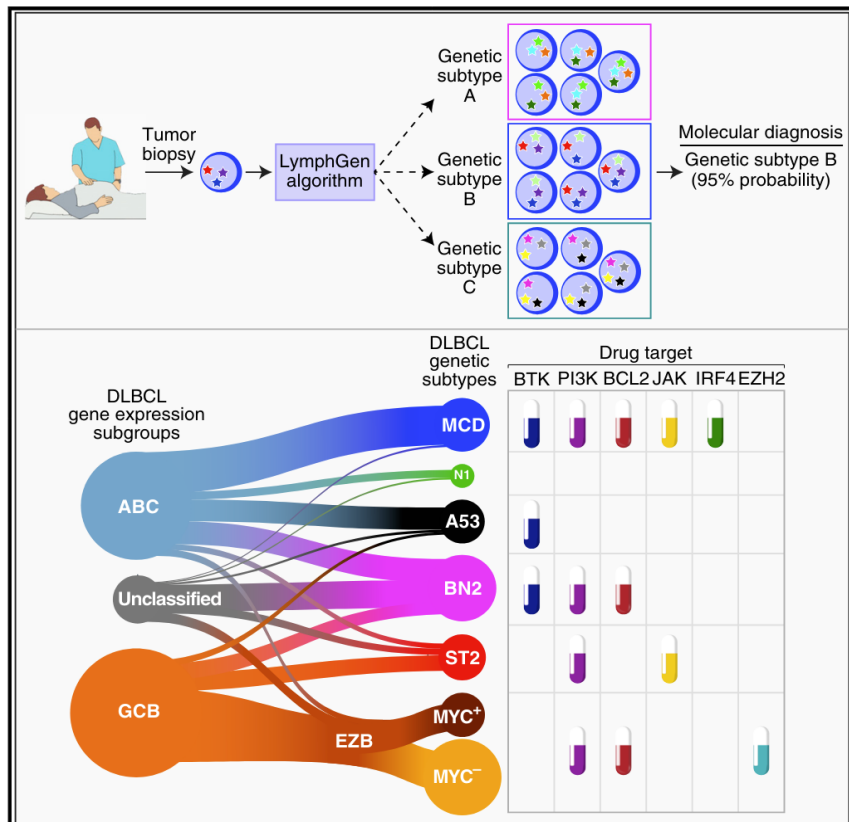
# Molecular Classification of DLBCL Cell of Origin



# Cancer Cell

## A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications

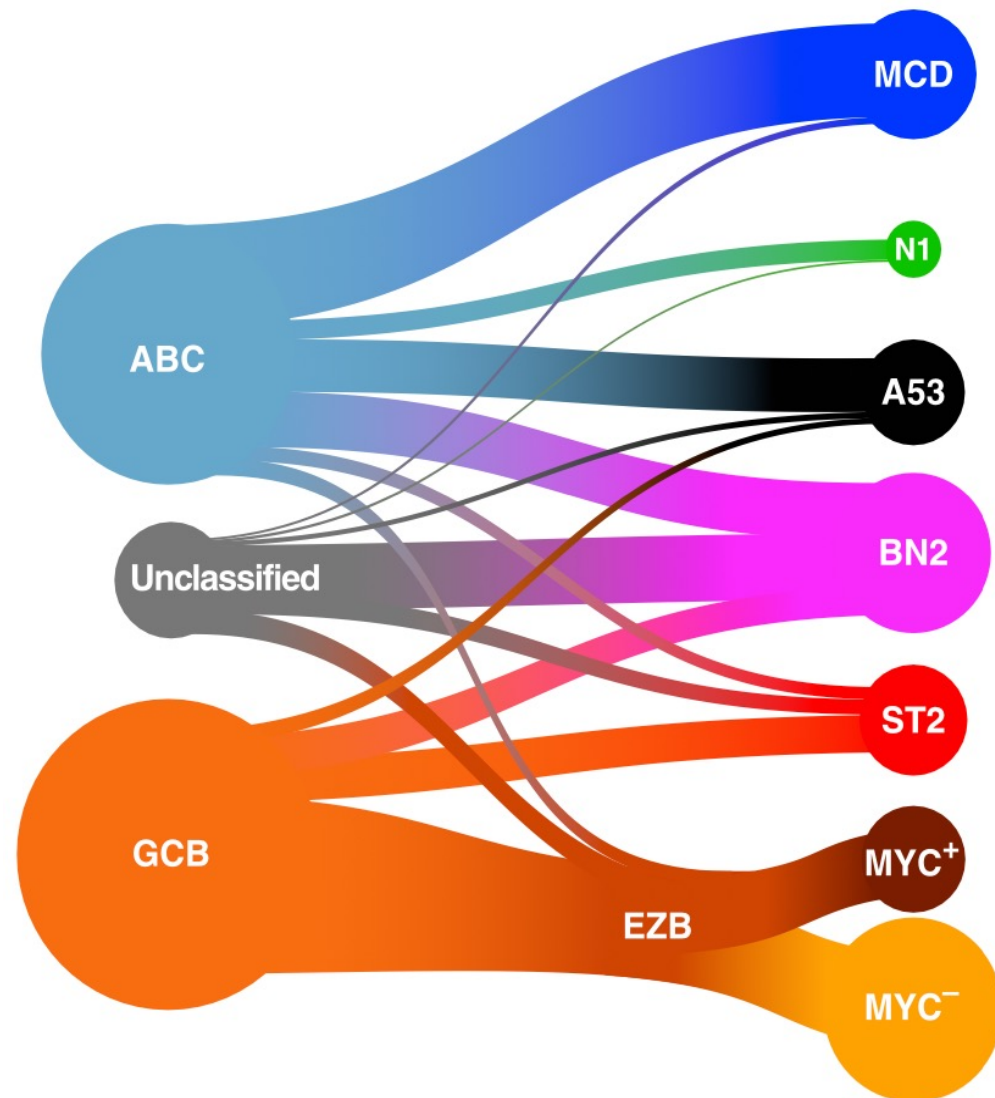
### Graphical Abstract



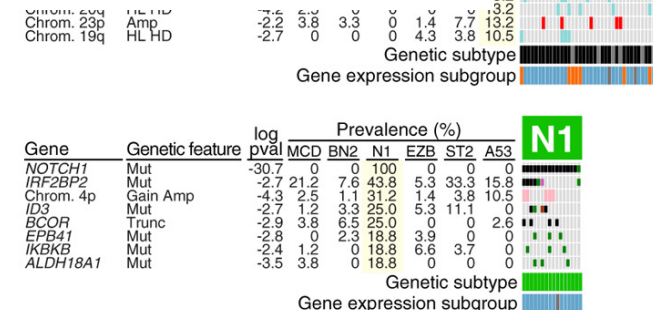
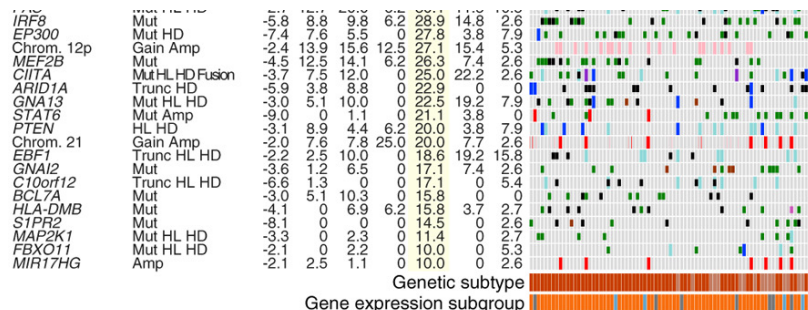
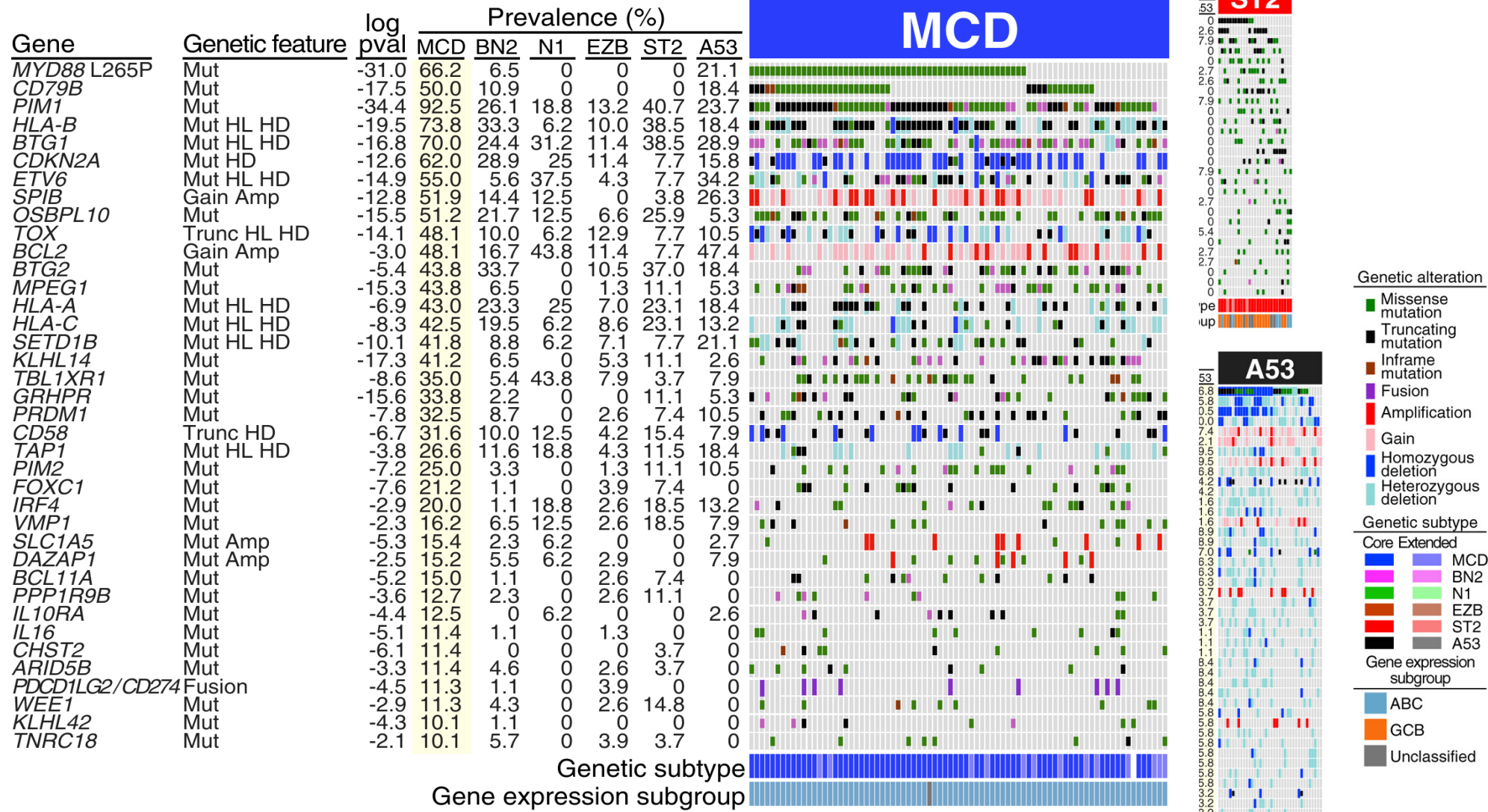
### Highlights

- Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) consists of seven genetic subtypes
- The LymphGen algorithm classifies a DLBCL biopsy into one or more genetic subtypes
- The genetic subtypes have distinct clinical outcomes and pathway dependencies
- The genetic subtypes will aid the development of rationally targeted therapy of DLBCL

**A**

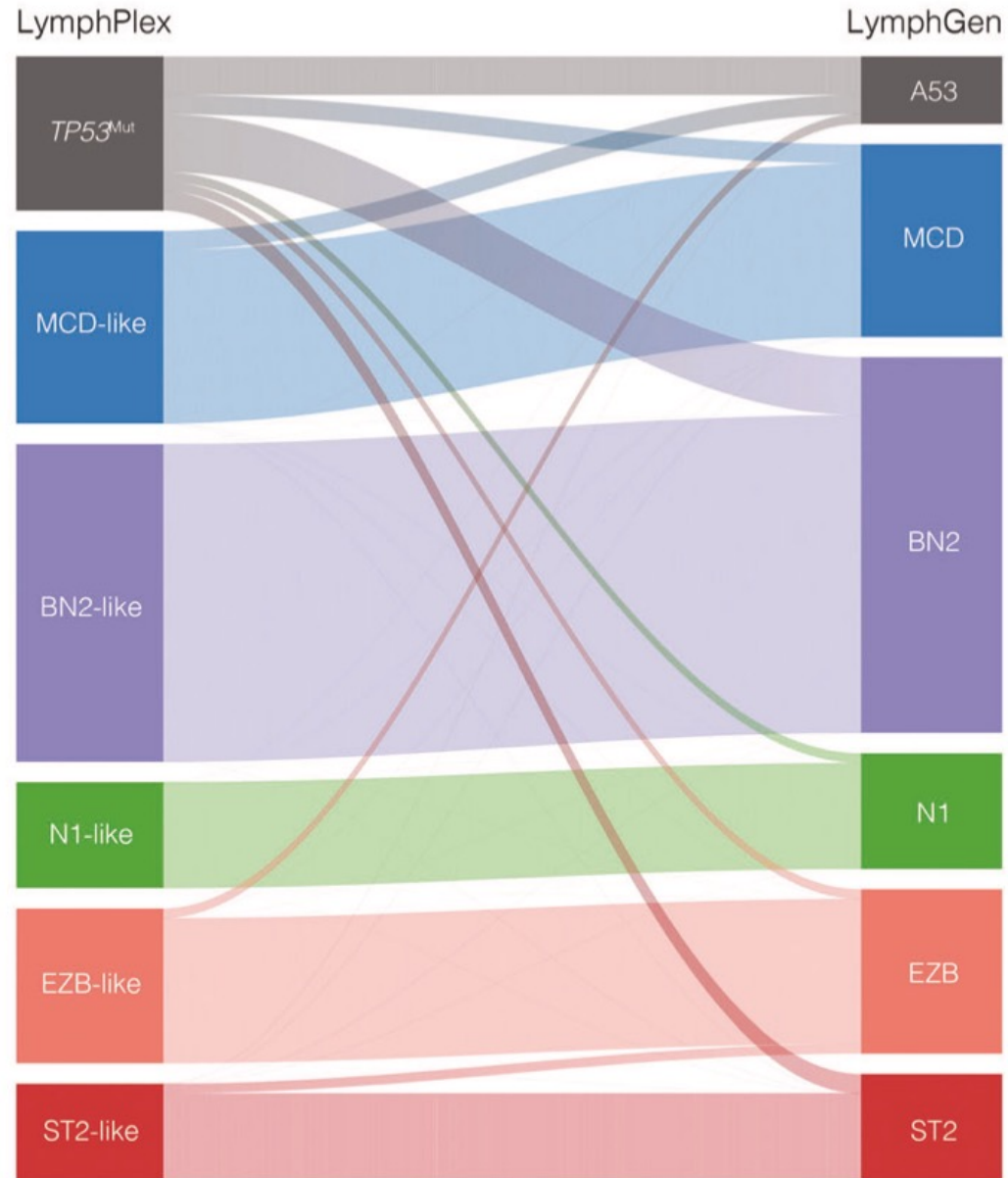


Prevalence	5-yr overall survival	Genetic themes	Genetically related lymphomas	Gene expression signatures	Potential therapeutic targets
8.7%	40% (All) 37% (ABC)	My-T-BCR-dependent NF-κB Immune evasion-MHC class I Cell survival - <i>BCL2</i> expression Altered B cell differentiation G1-S cell cycle/p53 checkpoint BCR: IgM >> IgG; IgV <sub>H</sub> 4-34 <sup>++</sup>	Primary extranodal DLBCL Transformed WM	B cell activation NF-κB IRF4 Myc Proliferation	BCR-dep. NF-κB PI3 kinase mTORC1 BCL2-BCLX <sub>L</sub> -MCL1 JAK1 IRAK4 IRF4
1.7%	27% (All) 22% (ABC)	NOTCH1 signaling Altered B cell differentiation BCR: IgM > IgG	NOTCH1-mutant CLL	NOTCH Quiescence Plasma cell T cell-myeloid-FDC	NOTCH1 Immune checkpoints
5.8%	63% (All) 33% (ABC) 100% (GCB)	<i>TP53</i> inactivation/DNA damage Aneuploidy Immune evasion - <i>B2M</i> loss BCR: IgM >> IgG; IgV <sub>H</sub> 4-34 <sup>++</sup>	-	p53 Immune low	BCR-dep. NF-κB
13.3%	67% (All) 76% (ABC) 100% (GCB) 38% (UC)	NOTCH2 signaling Altered B cell differentiation BCR-dependent NF-κB Immune evasion - <i>CD70</i> loss Proliferation - Cyclin D3 BCR: IgM >> IgG; IgV <sub>H</sub> 4-34 <sup>++</sup>	MZL Transformed MZL	B cell activation NF-κB NOTCH Proliferation	BCR-dep. NF-κB PI3 kinase mTORC1 BCL2 NOTCH2
6.4%	84% (All) 81% (GCB)	JAK/STAT3 signaling NF-κB activation <i>P2RY8</i> - <i>GNA13</i> inactivation Altered B cell differentiation BCR: IgG >> IgM	NLPHD THRLBCL	GC B cell PI3K signaling JAK2 signaling Glycolysis Stromal	PI3 kinase JAK2
5.9% (MYC <sup>+</sup> ) 17.6% (MYC <sup>-</sup> )	48% (MYC <sup>+</sup> ) 82% (MYC <sup>-</sup> )	Chromatin modification Anti-apoptosis PI3 kinase signaling <i>S1PR2</i> - <i>GNA13</i> inactivation Altered T <sub>FH</sub> interactions MYC (EZB-MYC <sup>+</sup> ) BCR: IgG > IgM	FL Transformed FL BL (EZB-MYC <sup>+</sup> )	GC LZ (MYC <sup>-</sup> ) GC IZ (MYC <sup>+</sup> ) BCL6 (MYC <sup>+</sup> ) TCF3 (both) T <sub>FH</sub> cells (MYC <sup>-</sup> ) Stromal (MYC <sup>-</sup> ) Immune low (MYC <sup>+</sup> )	PI3 kinase mTORC1 EZH2 BCL2-MCL1



**LymphPlex – Sistema simplificado (38 genes)  
con ~80% de concordancia (subtipo  
dependiente)**

**Alta correlación en los subtipos MCD y EZB**



# TARGET Painel Linfoide

Diagnóstico Histológico  
Linfoma difuso de grand

Sítio da Amostra

Linfonodo supraclavicul

Análise da Microscopia

Analisado o bloco de mu

Carga Mutacional Tumor

12,55 mutações/Mb

Status Microsatélite

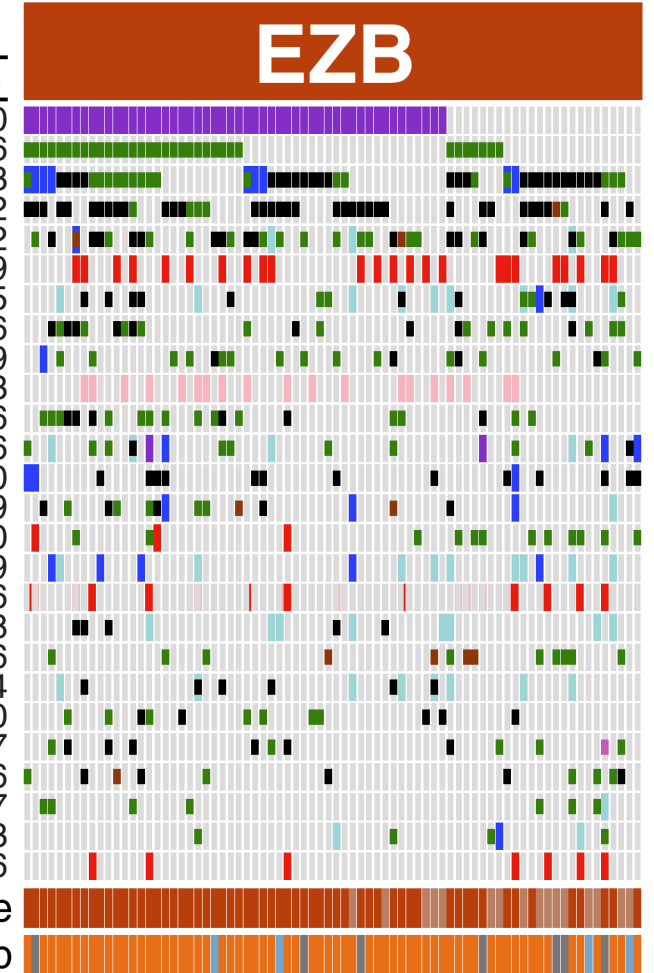
Instabilidade de micros

Alterações Genômicas

Foram encontradas varia

Variante	Frequência
EZH2 Y646F	
CREBBP Q897*	
GNA13 F245S	
GNA13 R260*	
ARID1A R1181fs	

Gene	Genetic feature	log pval	Prevalence (%)					
			MCD	BN2	N1	EZB	ST2	A53
<i>BCL2</i>	Fusion	-51.4	0	0	0	68.4	0	0
<i>EZH2</i>	Mut	-24.5	0	3.3	0	44.7	0	2.6
<i>TNFRSF14</i>	Mut HD	-27.9	0	16.7	6.2	66.2	19.2	5.3
<i>KMT2D</i>	Mut	-5.2	31.2	27.2	18.8	53.9	14.8	34.2
<i>CREBBP</i>	Mut HL HD	-13.0	7.6	22.2	0	52.7	15.4	13.2
<i>REL</i>	Amp	-11.7	0	3.3	6.2	34.3	11.5	7.9
<i>FAS</i>	Mut HL HD	-2.7	12.7	20.0	6.2	30.1	11.5	10.5
<i>IRF8</i>	Mut	-5.8	8.8	9.8	6.2	28.9	14.8	2.6
<i>EP300</i>	Mut HD	-7.4	7.6	5.5	0	27.8	3.8	7.9
Chrom. 12p	Gain Amp	-2.4	13.9	15.6	12.5	27.1	15.4	5.3
<i>MEF2B</i>	Mut	-4.5	12.5	14.1	6.2	26.3	7.4	2.6
<i>CIITA</i>	Mut HL HD Fusion	-3.7	7.5	12.0	0	25.0	22.2	2.6
<i>ARID1A</i>	Trunc HD	-5.9	3.8	8.8	0	22.9	0	0
<i>GNA13</i>	Mut HL HD	-3.0	5.1	10.0	0	22.5	19.2	7.9
<i>STAT6</i>	Mut Amp	-9.0	0	1.1	0	21.1	3.8	0
<i>PTEN</i>	HL HD	-3.1	8.9	4.4	6.2	20.0	3.8	7.9
Chrom. 21	Gain Amp	-2.0	7.6	7.8	25.0	20.0	7.7	2.6
<i>EBF1</i>	Trunc HL HD	-2.2	2.5	10.0	0	18.6	19.2	15.8
<i>GNAI2</i>	Mut	-3.6	1.2	6.5	0	17.1	7.4	2.6
<i>C10orf12</i>	Trunc HL HD	-6.6	1.3	0	0	17.1	0	5.4
<i>BCL7A</i>	Mut	-3.0	5.1	10.3	0	15.8	0	0
<i>HLA-DMB</i>	Mut	-4.1	0	6.9	6.2	15.8	3.7	2.7
<i>S1PR2</i>	Mut	-8.1	0	0	0	14.5	0	2.6
<i>MAP2K1</i>	Mut HL HD	-3.3	0	2.3	0	11.4	0	2.7
<i>FBXO11</i>	Mut HL HD	-2.1	0	2.2	0	10.0	0	5.3
<i>MIR17HG</i>	Amp	-2.1	2.5	1.1	0	10.0	0	2.6



# TARGET Painel Linfoide

## Diagnóstico Histológico

Linfoma difuso de células B, tipo células B ativadas (WHO, 5ª edição)

## Sítio da Amostra

Lesão cerebral

## Análise da Microscopia

Analisado o bloco de parafina de numeração AE23-031140. A amostra apresenta cerca de 20% de conteúdo tumoral no material avaliado.

## Carga Mutacional Tumoral

4,7 mutações/Mb

## Status Microssatélite

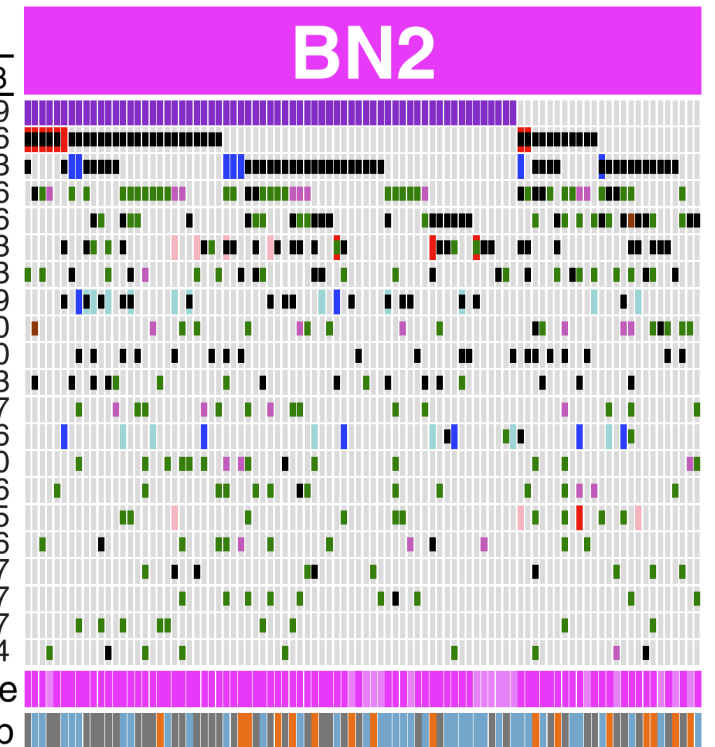
Instabilidade de microssatélites não

## Alterações Genômicas

Foram encontradas variantes clinicamente relevantes

Variantes	Frequência Alélica
NOTCH2 I2304fs	42,3%
MYD88 S243N	83,4%
BTK c.1349+2T>A	35,8%
CARD11 Q249P	78,8%
Deleção de CDKN2A	-
Amplificação de MDM2	-
Amplificação de ERBB3	-
Amplificação de CDK4	-

Gene	Genetic feature	log pval	Prevalence (%)						
			MCD	BN2	N1	EZB	ST2	A53	
<i>BCL6</i>	Fusion	-39.4	8.8	72.8	0	7.9	3.7	7.9	
<i>NOTCH2</i>	Trunc Amp	-25.7	0	41.8	0	1.4	3.8	2.6	
<i>TNFAIP3</i>	Trunc HD	-15.7	5.1	51.6	43.8	15.5	26.9	5.3	
<i>DTX1</i>	Mut	-11.8	28.8	50.0	25.0	10.5	14.8	2.6	
<i>CD70</i>	Mut	-23.9	2.5	41.3	0	2.6	7.4	2.6	
<i>BCL10</i>	Mut Gain Amp	-15.1	2.5	39.6	6.2	2.9	3.8	5.3	
<i>UBE2A</i>	Mut	-13.7	5.0	30.4	6.2	1.3	3.7	5.3	
<i>TMEM30A</i>	Trunc HL HD	-5.3	10.1	26.7	0	4.3	0	7.9	
<i>KLF2</i>	Mut	-3.8	12.5	21.7	0	2.6	18.5	0	
<i>SPEN</i>	Trunc	-8.9	2.5	21.7	0	0	7.4	0	
<i>CCND3</i>	Mut	-2.2	7.5	18.5	18.8	7.9	7.4	5.3	
<i>NOL9</i>	Mut	-5.0	5.1	18.4	6.2	0	11.1	2.7	
<i>TP63</i>	Mut HL HD	-3.4	7.6	17.6	6.2	1.4	19.2	2.6	
<i>ETS1</i>	Mut	-4.5	10.0	17.4	6.2	6.6	7.4	0	
<i>HIST1H1D</i>	Mut	-3.2	10.0	16.3	0	7.9	7.4	2.6	
<i>PRKCB</i>	Mut Gain Amp	-2.7	2.5	15.6	12.5	4.3	11.1	10.5	
<i>HIST1H2BK</i>	Mut	-3.2	12.5	14.1	0	2.6	0	2.6	
<i>TRIP12</i>	Mut	-3.3	3.8	11.5	0	2.6	7.4	2.7	
<i>KLHL21</i>	Mut	-3.7	3.8	11.5	0	1.3	0	2.7	
<i>TRRAP</i>	Mut	-2.4	2.5	10.3	0	1.3	7.4	2.7	
<i>PABPC1</i>	Mut	-2.6	0	10.3	6.2	3.9	3.7	5.4	



Genetic subtype  
Gene expression subgroup

### Gene / Transcrito: BTK (NM\_000061)

#### Variante: c.1349+2T>A

O gene BTK (Bruton tyrosine kinase) codifica uma proteína tirosina quinase envolvida na ativação e desenvolvimento de células B [PMID: 24658273]. Apesar de mutações somáticas em BTK serem incomuns em linfomas não-Hodgkin, a sinalização celular promovida por este gene é crucial para o desenvolvimento e manutenção destas neoplasias, sendo a sua inibição uma ferramenta terapêutica importante. Foi encontrada uma mutação em um sítio splicing canônico em BTK na presente amostra (c.1349+2T>A), com predição de perda de função [PMID: 12405164]. Em um estudo, a frequência de mutações de perda de função em BTK foi de 7,7% em linfoma B difuso de grandes células, não expostos a inibidores de BTK, e no mesmo estudo, todos os pacientes com estas mutações apresentavam rearranjo de BCL2 [PMID: 36051027]. Estudos funcionais demonstraram que estas mutações levam a aumento de fosforilação de AKT, que pode ser inibido, in vitro, pelo inibidor de PI3Kδ, idelalisib [PMID: 33419778]. Mutações de perda de função de BTK que levam a ativação de AKT também são descritas em LLC (PMID: 35196427). Mutações em BTK são um mecanismo conhecido de resistência a inibidores de BTK em LLC e linfoma linfoplasmocítico [PMID: 24869598], sendo também descritas como um mecanismo de resistência primária em pacientes portadores de linfomas foliculares [PMID: 33419778, ].

### Gene / Transcrito: CARD11 (NM\_032415)

#### Variante: c.746A>C p.(Gln249Pro)

O gene CARD11 codifica uma proteína componente de um complexo que regula apoptose e a ativação da via NFκB essencial em linfócitos B e T [PMID: 23149938]. Mutações ativadoras em CARD11 ocorrem em cerca de 10% dos casos de linfoma B difuso, levam a sinalização constitutiva da via NF-κB, contribuindo para a linfomagênese, sendo mais comuns no subtipo células B ativadas [PMID: 18323416, 30283447]. A variante detectada neste paciente ocorre no domínio "coiled coil" já foi descrita em linfomas B e estudos funcionais demonstram que leva a ganho de função, sendo classificada como oncogênica [PMID: 36405754]. Mutações ativadoras em CARD11 se associaram a resistência a inibidores de BTK em linfoma folicular [PMID: 29074501], linfoma de células do manto [PMID: 27224912], LLC [PMID: 30508305] e em linfoma B difuso [PMID: 33542970, 20054396].

Diagnóstico Histológico  
Linfoma difuso de gr

Sítio da Amostra  
Lesão em região do c

Análise da Microscopia  
Analisado o bloco de

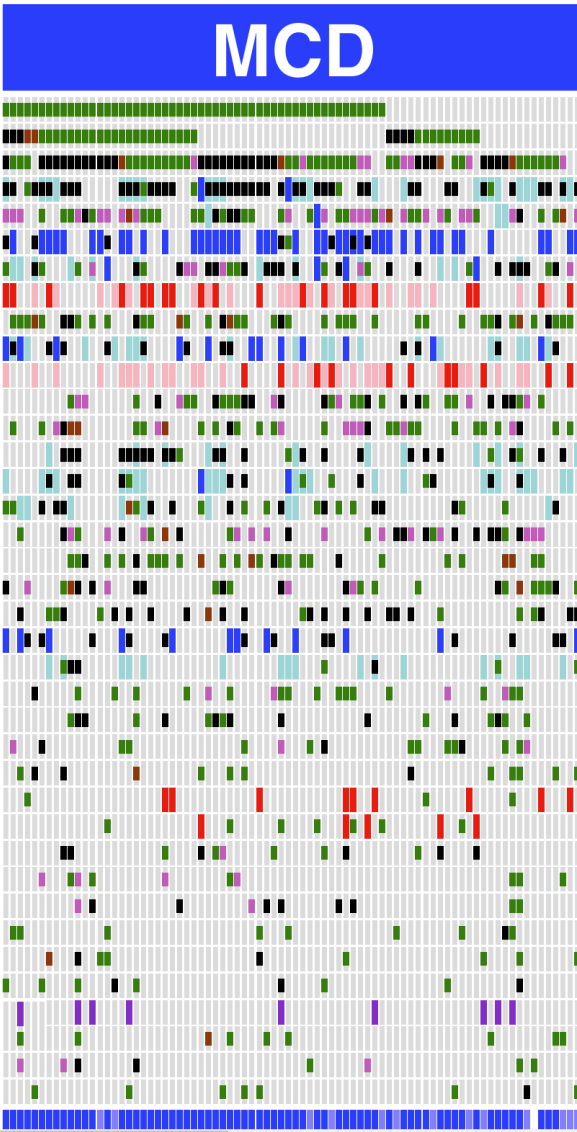
Carga Mutacional Tumoral  
18,85 mutações/Mb

Status Microssatélite  
Instabilidade de mic

Alterações Genômicas  
Foram encontradas v

Variantes	Freqüência
MYD88 L265P	
CD79B Y197N	
PIM1 P81T	
HLA-A W171*	

Gene	Genetic feature	log pval	Prevalence (%)					
			MCD	BN2	N1	EZB	ST2	A53
MYD88 L265P	Mut	-31.0	66.2	6.5	0	0	0	21.1
CD79B	Mut	-17.5	50.0	10.9	0	0	0	18.4
PIM1	Mut	-34.4	92.5	26.1	18.8	13.2	40.7	23.7
HLA-B	Mut HL HD	-19.5	73.8	33.3	6.2	10.0	38.5	18.4
BTG1	Mut HL HD	-16.8	70.0	24.4	31.2	11.4	38.5	28.9
CDKN2A	Mut HD	-12.6	62.0	28.9	25	11.4	7.7	15.8
ETV6	Mut HL HD	-14.9	55.0	5.6	37.5	4.3	7.7	34.2
SPIB	Gain Amp	-12.8	51.9	14.4	12.5	0	3.8	26.3
OSBPL10	Mut	-15.5	51.2	21.7	12.5	6.6	25.9	5.3
TOX	Trunc HL HD	-14.1	48.1	10.0	6.2	12.9	7.7	10.5
BCL2	Gain Amp	-3.0	48.1	16.7	43.8	11.4	7.7	47.4
BTG2	Mut	-5.4	43.8	33.7	0	10.5	37.0	18.4
MPEG1	Mut	-15.3	43.8	6.5	0	1.3	11.1	5.3
HLA-A	Mut HL HD	-6.9	43.0	23.3	25	7.0	23.1	18.4
HLA-C	Mut HL HD	-8.3	42.5	19.5	6.2	8.6	23.1	13.2
SETD1B	Mut HL HD	-10.1	41.8	8.8	6.2	7.1	7.7	21.1
KLHL14	Mut	-17.3	41.2	6.5	0	5.3	11.1	2.6
TBL1XR1	Mut	-8.6	35.0	5.4	43.8	7.9	3.7	7.9
GRHPR	Mut	-15.6	33.8	2.2	0	0	11.1	5.3
PRDM1	Mut	-7.8	32.5	8.7	0	2.6	7.4	10.5
CD58	Trunc HD	-6.7	31.6	10.0	12.5	4.2	15.4	7.9
TAP1	Mut HL HD	-3.8	26.6	11.6	18.8	4.3	11.5	18.4
PIM2	Mut	-7.2	25.0	3.3	0	1.3	11.1	10.5
FOXC1	Mut	-7.6	21.2	1.1	0	3.9	7.4	0
IRF4	Mut	-2.9	20.0	1.1	18.8	2.6	18.5	13.2
VMP1	Mut	-2.3	16.2	6.5	12.5	2.6	18.5	7.9
SLC1A5	Mut Amp	-5.3	15.4	2.3	6.2	0	0	2.7
DAZAP1	Mut Amp	-2.5	15.2	5.5	6.2	2.9	0	7.9
BCL11A	Mut	-5.2	15.0	1.1	0	2.6	7.4	0
PPP1R9B	Mut	-3.6	12.7	2.3	0	2.6	11.1	0
IL10RA	Mut	-4.4	12.5	0	6.2	0	0	2.6
IL16	Mut	-5.1	11.4	1.1	0	1.3	0	0
CHST2	Mut	-6.1	11.4	0	0	0	3.7	0
ARID5B	Mut	-3.3	11.4	4.6	0	2.6	3.7	0
PDCD1LG2/CD274	Fusion	-4.5	11.3	1.1	0	3.9	0	0
WEE1	Mut	-2.9	11.3	4.3	0	2.6	14.8	0
KLHL42	Mut	-4.3	10.1	1.1	0	0	0	0
TNRC18	Mut	-2.1	10.1	5.7	0	3.9	3.7	0



D.

os clínicos

-
02503423
-
-

# Caso Clínico III

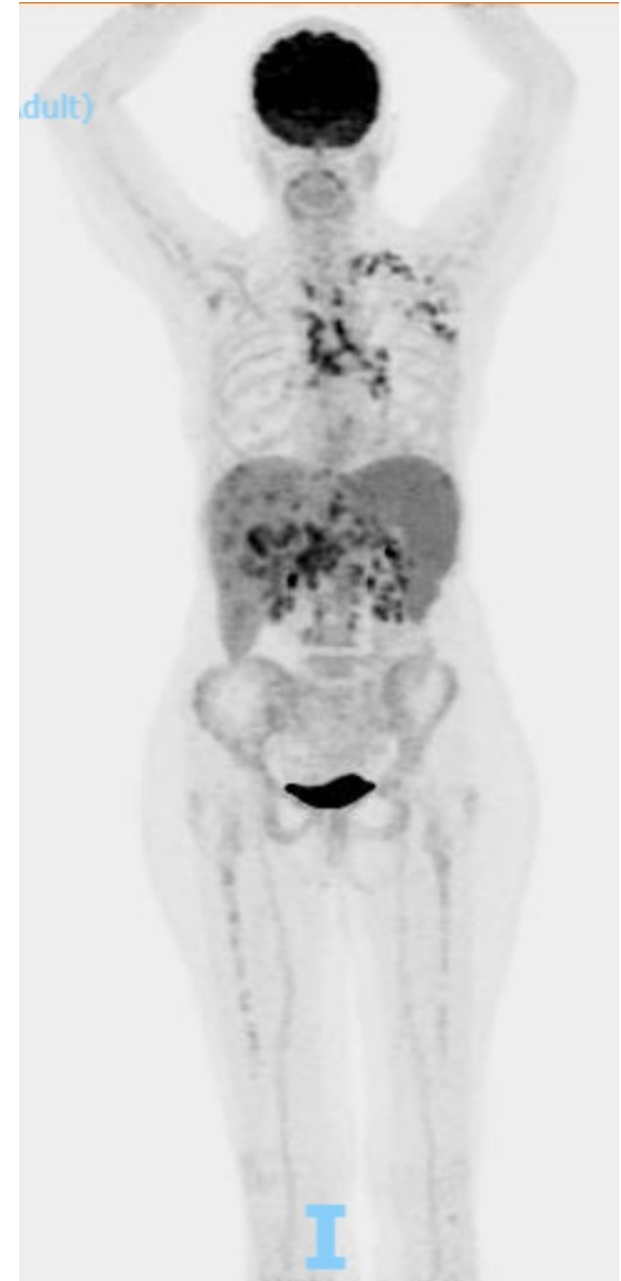
- APCZ, 66 años, divorciada, arquitecta
- Diagnostico de Linfoma Difuso Grandes Celulas B ABC EC IVA (hígado)  
- (Dx: Octubre/2021)
- Tratamiento:
- 6x R-CHOP
- Respuesta Completa

# Caso Clínico

- Recurrencia de enfermedad hematológica en el SNC y lesión mediastínica:



- Tratado con QT de rescate + BMT autólogo
- Radioterapia para lesión mediastínica residual.
  
- Recaída temprana con nuevas lesiones sistémicas.
- 13% de las células anómalas en sangre periférica
- Médula ósea infiltrada
- Refractario a nueva línea de terapia
  
- Indicación de terapia celular (CarT)
- ¿Cómo controlar la enfermedad hasta la obtención del producto?
- Cuidados Paliativos?



# Panel Target Linfoide

## Diagnóstico Histológico

Linfoma difuso de grandes células B

## Sítio da Amostra

Nódulo hepático no segmento IV

## Análise da Microscopia

Analisado o bloco de parafina de numeração AE23-064686. A amostra apresenta cerca de 90% de conteúdo tumoral no material avaliado.

## Carga Mutacional Tumoral

10,2 mutações/Mb

## Status Microssatélite

Instabilidade de microssatélites não detectada

## Alterações Genômicas

Foram encontradas variantes clinicamente relevantes envolvendo os genes MYD88, CD79B, HLA-C, ETV6, BTG1 e PIM1.

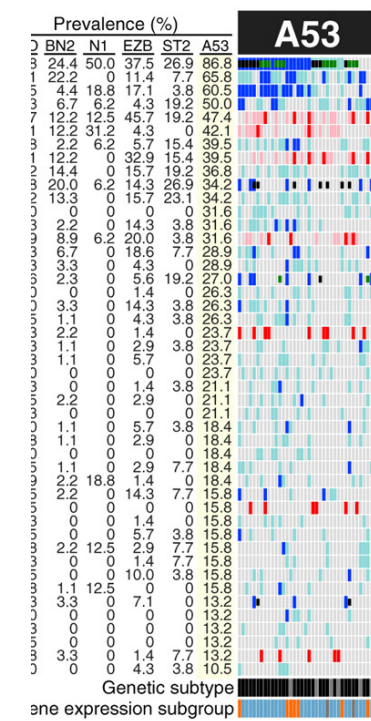
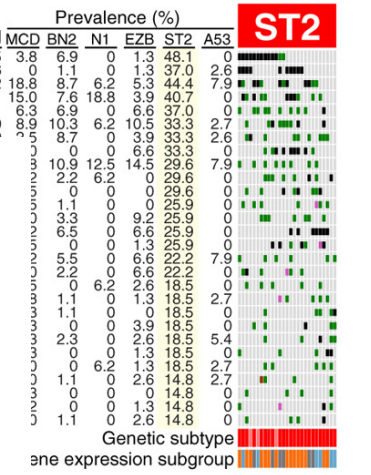
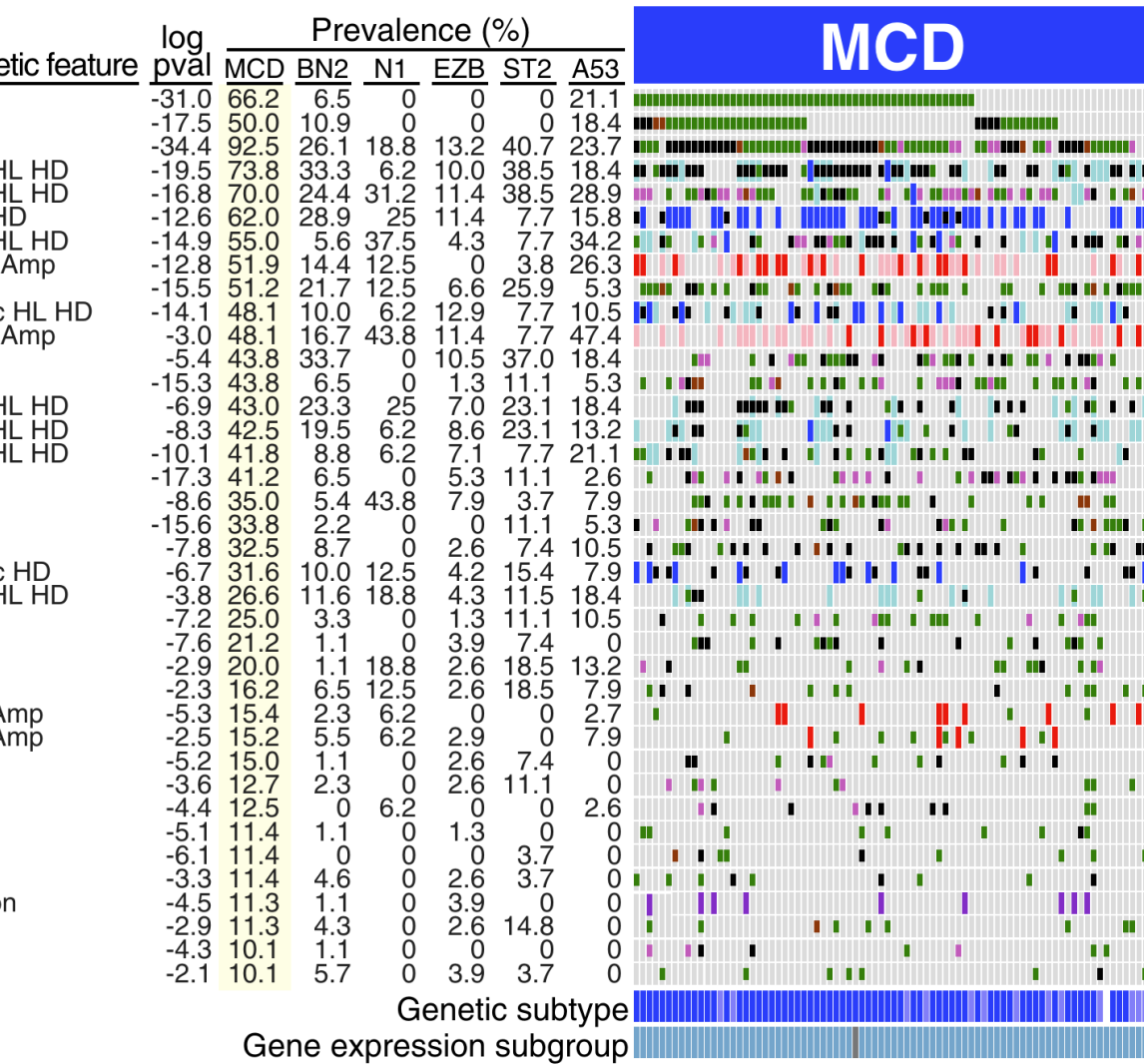
Variantes	Frequência Alélica	Terapias com potencial benefício clínico	Terapias potencialmente associadas a resistência	Ensaios clínicos
MYD88 L265P	38,3%	-	-	-
CD79B Y196F	80,9%	-	-	NCT02503423
HLA-C Q78*	70,6%	-	-	-
ETV6 c.33+1G>A	38,1%	-	-	-
BTG1 E50K	36,9%	-	-	-
PIM1 E79D (variante de significado incerto)	42,8%	-	-	-

# LymphGe

- MYD88 L265P
- CD79B
- PIM1
- HLA-B
- BTG1
- CDKN2A
- ETV6
- SPIB
- OSBPL10
- TOX
- BCL2
- BTG2
- MPEG1
- HLA-A
- HLA-C
- SETD1B
- KLHL14
- TBL1XR1
- GRHPR
- PRDM1
- CD58
- TAP1
- PIM2
- FOXC1
- IRF4
- VMP1
- SLC1A5
- DAZAP1
- BCL11A
- PPP1R9B
- IL10RA
- IL16
- CHST2
- ARID5B
- PDCD1LG2/CD274
- WEE1
- KLHL42
- TNRC18

Gene	Genetic feature	log pval	Prevalence (%)						MCD
			MCD	BN2	N1	EZB	ST2	A53	
MYD88 L265P	Mut	-31.0	66.2	6.5	0	0	21.1		
CD79B	Mut	-17.5	50.0	10.9	0	0	18.4		
PIM1	Mut	-34.4	92.5	26.1	18.8	13.2	40.7	23.7	
HLA-B	Mut HL HD	-19.5	73.8	33.3	6.2	10.0	38.5	18.4	
BTG1	Mut HL HD	-16.8	70.0	24.4	31.2	11.4	38.5	28.9	
CDKN2A	Mut HD	-12.6	62.0	28.9	25	11.4	7.7	15.8	
ETV6	Mut HL HD	-14.9	55.0	5.6	37.5	4.3	7.7	34.2	
SPIB	Gain Amp	-12.8	51.9	14.4	12.5	0	3.8	26.3	
OSBPL10	Mut	-15.5	51.2	21.7	12.5	6.6	25.9	5.3	
TOX	Trunc HL HD	-14.1	48.1	10.0	6.2	12.9	7.7	10.5	
BCL2	Gain Amp	-3.0	48.1	16.7	43.8	11.4	7.7	47.4	
BTG2	Mut	-5.4	43.8	33.7	0	10.5	37.0	18.4	
MPEG1	Mut	-15.3	43.8	6.5	0	1.3	11.1	5.3	
HLA-A	Mut HL HD	-6.9	43.0	23.3	25	7.0	23.1	18.4	
HLA-C	Mut HL HD	-8.3	42.5	19.5	6.2	8.6	23.1	13.2	
SETD1B	Mut HL HD	-10.1	41.8	8.8	6.2	7.1	7.7	21.1	
KLHL14	Mut	-17.3	41.2	6.5	0	5.3	11.1	2.6	
TBL1XR1	Mut	-8.6	35.0	5.4	43.8	7.9	3.7	7.9	
GRHPR	Mut	-15.6	33.8	2.2	0	0	11.1	5.3	
PRDM1	Mut	-7.8	32.5	8.7	0	2.6	7.4	10.5	
CD58	Trunc HD	-6.7	31.6	10.0	12.5	4.2	15.4	7.9	
TAP1	Mut HL HD	-3.8	26.6	11.6	18.8	4.3	11.5	18.4	
PIM2	Mut	-7.2	25.0	3.3	0	1.3	11.1	10.5	
FOXC1	Mut	-7.6	21.2	1.1	0	3.9	7.4	0	
IRF4	Mut	-2.9	20.0	1.1	18.8	2.6	18.5	13.2	
VMP1	Mut	-2.3	16.2	6.5	12.5	2.6	18.5	7.9	
SLC1A5	Mut Amp	-5.3	15.4	2.3	6.2	0	0	2.7	
DAZAP1	Mut Amp	-2.5	15.2	5.5	6.2	2.9	0	7.9	
BCL11A	Mut	-5.2	15.0	1.1	0	2.6	7.4	0	
PPP1R9B	Mut	-3.6	12.7	2.3	0	2.6	11.1	0	
IL10RA	Mut	-4.4	12.5	0	6.2	0	0	2.6	
IL16	Mut	-5.1	11.4	1.1	0	1.3	0	0	
CHST2	Mut	-6.1	11.4	0	0	0	3.7	0	
ARID5B	Mut	-3.3	11.4	4.6	0	2.6	3.7	0	
PDCD1LG2/CD274	Fusion	-4.5	11.3	1.1	0	3.9	0	0	
WEE1	Mut	-2.9	11.3	4.3	0	2.6	14.8	0	
KLHL42	Mut	-4.3	10.1	1.1	0	0	0	0	
TNRC18	Mut	-2.1	10.1	5.7	0	3.9	3.7	0	

Gene	Genetic feature	log pval	Prevalence (%)						ST2
			MCD	BN2	N1	EZB	ST2	A53	
TET2	Mut	-8.5	3.8	6.9	0	1.3	48.1	0	
SGK1	Trunc	-11.6	0	1.1	0	1.3	37.0	2.6	
DUSP2	Mut	-5.2	18.8	8.7	6.2	5.3	44.4	7.9	
ZFP36L1	Mut	-6.1	15.0	6.6	18.8	3.9	40.7	0	
ACTG1	Mut	-6.1	6.3	6.6	6.6	10.5	37.0	0	
ACTB	Mut	-4.0	10.3	6.2	10.5	33.3	2.7	0	
ITPKB	Mut	-4.0	8.7	0	3.9	33.3	2.6	0	
			6.6	0	6.6	33.3	0	0	
			10.9	12.5	14.5	29.6	7.9	0	
			2.2	6.2	0	29.6	0	0	
			1.1	0	0	25.9	0	0	
			3.3	0	9.2	25.9	0	0	
			6.5	0	6.6	25.9	0	0	
			5.5	0	6.6	22.2	7.9	0	
			2.0	0	6.6	22.2	0	0	
			1.1	0	1.3	18.5	2.7	0	
			1.1	0	1.3	18.5	2.7	0	
			2.3	0	3.9	18.5	5.4	0	
			0	0	2.6	18.5	0	0	
			0	0	1.3	18.5	2.7	0	
			1.1	0	2.6	14.8	2.7	0	
			0	0	0	14.8	0	0	
			0	0	1.3	14.8	0	0	
			1.1	0	2.6	14.8	0	0	



- Genetic alteration**
- Missense mutation
  - Truncating mutation
  - Inframe mutation
  - Fusion
  - Amplification
  - Gain
  - Homozygous deletion
  - Heterozygous deletion
- Genetic subtype**
- Core Extended**
- MCD
  - BN2
  - N1
  - EZB
  - ST2
  - A53
- Gene expression subgroup**
- ABC
  - GCB
  - Unclassified

Gene	Genetic feature	log pval	Prevalence (%)						N1
			MCD	BN2	N1	EZB	ST2	A53	
PTEN	HL HD	-3.1	8.9	4.4	6.2	20.0	3.8	7.9	
Chrom. 21	Gain Amp	-2.0	7.8	7.8	25.0	20.0	7.7	2.8	
EBF1	Trunc HL HD	-2.2	2.5	10.0	0	18.6	19.2	15.8	
GNAI2	Mut	-3.6	1.2	6.5	0	17.1	7.4	2.6	
C10orf12	Trunc HL HD	-6.6	1.3	0	0	17.1	0	5.4	
BCL7A	Mut	-3.0	5.1	10.3	0	15.8	0	0	
HLA-DMB	Mut	-4.1	0	6.9	6.2	15.8	3.7	2.7	
S1PR2	Mut	-3.1	0	0	14.4	0	2.6	0	
MAP2K1	Mut HL HD	-3.3	0	2.3	0	11.4	0	2.6	
FBXO11	Mut HL HD	-2.1	0	2.2	0	10.0	0	5.3	
MIR17HG	Amp	-2.1	2.5	1.1	0	10.0	0	2.6	

Gene	Genetic feature	log pval	Prevalence (%)						N1
			MCD	BN2	N1	EZB	ST2	A53	
NOTCH1	Mut	-30.7	0	0	100	0	0	0	
IRF2BP2	Mut	-2.7	21.2	7.6	43.8	5.3	33.3	15.8	
Chrom. 4p	Gain Amp	-4.3	2.5	1.1	31.2	1.4	3.8	10.5	
ID3	Mut	-2.7	1.2	3.3	25.0	5.3	11.1	0	
BCOR	Trunc	-2.8	0	6.3	25.0	0	0	2.6	
EPB41	Mut	-2.8	0	6.3	18.8	3.9	0	0	
IKKB	Mut	-2.4	1.2	0	18.8	6.6	3.7	0	
ALDH18A1	Mut	-3.5	3.8	0	18.8	0	3.7	0	

# Caso Clínico

Inicio de terapia dirigida (iBTK) (uso oral)

- 24h: Afebril
  - 72h: Mejora del estado funcional, alta hospitalaria
  - 1 semana: Normalización sanguíneo.
  - D+30: PET-TC en respuesta completa
  - D+90: Recibió terapia celular (Kymriah) (CART)
- 
- Actualmente en Respuesta Completa hace 2 años.

# TARGET Liquid

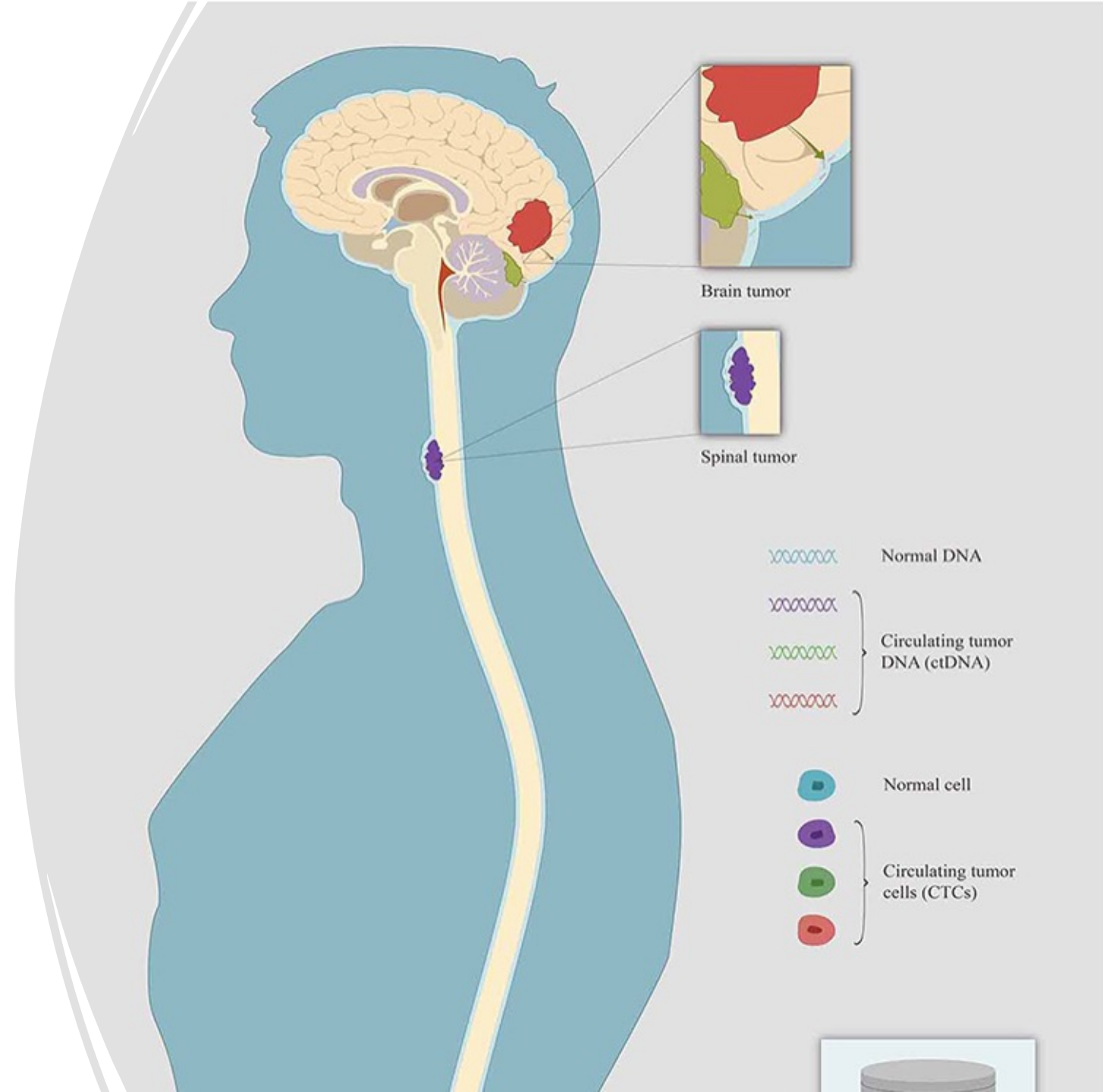
## Lista de genes para substituições e pequenas indels:

ABL1 ABL2 ACVR1 ACVR1B AKT1 AKT2 AKT3 ALK ALOX12B ANKRD11 ANKRD26 APC AR ARAF ARFRP1 ARID1A ARID1B ARID2 ARID5B ASXL1 ASXL2 ATM ATR ATRX AURKA AURKB AXIN1 AXIN2 AXL B2M BAP1 BARD1 BBC3 BCL10 BCL2 BCL2L1 BCL2L11 BCL2L2 BCL6 BCOR BCORL1 BCR BIRC3 BLM BMPRIA BRAF BRCA1 BRCA2 BRD4 BRIP1 BTG1 BTK C11orf30 CALR CARD11 CASP8 CBFB CBL CCND1 CCND2 CCND3 CCNE1 CD274 CD276 CD74 CD79A CD79B CDC73 CDH1 CDK12 CDK4 CDK6 CDK8 CDKN1A CDKN1B CDKN2A CDKN2B CDKN2C CEBPA CENPA CHD2 CHD4 CHEK1 CHEK2 CIC CREBBP CRKL CRLF2 CSF1R CSF3R CSNK1A1 CTCF CTLA4 CTNNA1 CTNNB1 CUL3 CUX1 CXCR4 CYLD DAXX DCUN1D1 DDR2 DDX41 DHX15 DICER1 DIS3 DNAJB1 DNMT1 DNMT3A DNMT3B DOT1L E2F3 EED EGFL7 EGFR EIF1AX EIF4A2 EIF4E EML4 EP300 EPCAM EPHA3 EPHA5 EPHA7 EPHB1 ERBB2 ERBB3 ERBB4 ERCC1 ERCC2 ERCC3 ERCC4 ERCC5 ERG ERFF1 ESR1 ETS1 ETV1 ETV4 ETV5 ETV6 EWSR1 EZH2 FAM123B FAM175A FAM46C FANCA FANCC FANCD2 FANCE FANCF FANCG FANCI FANCL FAS FAT1 FBXW7 FGF1 FGF10 FGF14 FGF19 FGF2 FGF23 FGF3 FGF4 FGF5 FGF6 FGF7 FGF8 FGF9 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4 FH FLCN FLI1 FLT1 FLT3 FLT4 FOXA1 FOXL2 FOXO1 FOXP1 FRS2 FUBP1 FYN GABRA6 GATA1 GATA2 GATA3 GATA4 GATA6 GEN1 GID4 GLI1 GNA11 GNA13 GNAQ GNAS GPR124 GPS2 GREM1 GRIN2A GRM3 GSK3B H3F3A H3F3B H3F3C HGF HIST1H1C HIST1H2BD HIST1H3A HIST1H3B HIST1H3C HIST1H3D HIST1H3E HIST1H3F HIST1H3G HIST1H3H HIST1H3I HIST1H3J HIST2H3A HIST2H3C HIST2H3D HIST3H3 HLA-A HLA-B HLA-C HNF1A HNRNPK HOXB13 HRAS HSD3B1 HSP90AA1 ICOSLG ID3 IDH1 IDH2 IFNGR1 IGF1 IGF1R IGF2 IKBKE IKZF1 IL10 IL7R INHA INHBA INPP4A INPP4B INSR IRF2 IRF4 IRS1 IRS2 JAK1 JAK2 JAK3 JUN KAT6A KDM5A KDM5C KDM6A KDR KEAP1 KEL KIF5B KIT KLF4 KLHL6 KMT2B KMT2C KMT2D KRAS LAMP1 LATS1 LATS2 LMO1 LRP1B LYN LZTR1 MAGI2 MALT1 MAP2K1 MAP2K2 MAP2K4 MAP3K1 MAP3K13 MAP3K14 MAP3K4 MAPK1 MAPK3 MAX MCL1 MDC1 MDM2 MDM4 MED12 MEF2B MEN1 MET MGA MITF MLH1 MLL MLLT3 MPL MRE11A MSH2 MSH3 MSH6 MST1 MST1R MTOR MUTYH MYB MYC MYCL1 MYCN MYD88 MYOD1 NAB2 NBN NCOA3 NCOR1 NEGR1 NF1 NF2 NFE2L2 NFKBIA NKX2-1 NKX3-1 NOTCH1 NOTCH2 NOTCH3 NOTCH4 NPM1 NRAS NRG1 NSD1 NTRK1 NTRK2 NTRK3 NUP93 NUTM1 PAK1 PAK3 PAK7 PALB2 PARK2 PARP1 PAX3 PAX5 PAX7 PAX8 PBRM1 PDCD1 PDCD1LG2 PDGFRA PDGFRB PDK1 PDPK1 PGR PHF6 PHOX2B PIK3C2B PIK3C2G PIK3C3 PIK3CA PIK3CB PIK3CD PIK3CG PIK3R1 PIK3R2 PIK3R3 PIM1 PLCG2 PLK2 PMAIP1 PMS1 PMS2 PNRC1 POLD1 POLE PPARG PPM1D PPP2R1A PPP2R2A PPP6C PRDM1 PREX2 PRKAR1A PRKCI PRKDC PRSS8 PTCH1 PTEN PTPN11 PTPRD PTPRS PTPRT QKI RAB35 RAC1 RAD21 RAD50 RAD51 RAD51B RAD51C RAD51D RAD52 RAD54L RAF1 RANBP2 RARA RASA1 RB1 RBM10 RECQL4 REL RET RFDW2 RHEB RHOA RICTOR RIT1 RNF43 ROS1 RPS6KA4 RPS6KB1 RPS6KB2 RPTOR RUNX1 RUNX1T1 RYBP SDHA SDHAF2 SDHB SDHC SDHD SETBP1 SETD2 SF3B1 SH2B3 SH2D1A SHQ1 SLIT2 SLX4 SMAD2 SMAD3 SMAD4 SMARCA4 SMARCB1 SMARCD1 SMC1A SMC3 SMO SNCAIP SOCS1 SOX10 SOX17 SOX2 SOX9 SPEN SPOP SPTA1 SRC SRSF2 STAG1 STAG2 STAT3 STAT4 STAT5A STAT5B STK11 STK40 SUFU SUZ12 SYK TAF1 TBX3 TCEB1 TCF3 TCF7L2 TERC TERTa TET1 TET2 TFE3 TFRC TGFBR1 TGFBR2 TMEM127 TMPRSS2 TNFAIP3 TNFRSF14 TOP1 TOP2A TP53 TP63 TRAF2 TRAF7 TSC1 TSC2 TSHR U2AF1 VEGFA VHL VTCN1 WISP3 WT1 XIAP XPO1 XRCC2 YAP1 YES1 ZBTB2 ZBTB7A ZFH3 ZNF217 ZNF703 ZRSR2

## Fusiones Genicas:

ABL1 ALK BCR BRAF CD74 EGFR ETV1 ETV4 ETV6 EWSR1 FGFR2 FGFR3 NAB2 NTRK1 NTRK2 NUTM1 PAX3 PAX8 PPARG RET ROS1 TFE3 TMPRSS2

# Biopsia líquida en líquido cefalorraquídeo



# Biópsia Líquida

## PAINEL TUMORAL MULTIGENES

Perfil Genético Tumoral em DNA circulante (523 genes)

**Material:** Liquor (vide Nota)

**Metodologia:** Sequenciamento de Nova Geração/NGS (Plataforma Illumina)

**Data de coleta:** 24/06/2025

**Data de liberação:** 10/07/2025

**DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO:** Linfoma não- Hodgkin

## RESULTADO E INTERPRETAÇÃO

**TIPO TUMORAL:** Linfoma não-Hodgkin

### Variantes Oncogênicas Identificadas:

MYD88, p.Leu265Pro

PRDM1, p.Gln223Hisfs\*5

JAK2, p.Val617Phe

MYD88 (NM_002468.5)	c.755T>C p.Leu265Pro	32,3%	Oncogênica (Tier 2)	-	-	-
PRDM1 (NM_001198.4)	c.669_672del p.Gln223Hisfs*5	43,2%	Provavelmente Oncogênica (Tier 2)	-	-	-
CD79B (NM_000626.4)	c.596T>C p.Leu199Pro	56%	VUS (Tier 3)	-	-	-

Quando presentes nesta tabela: \*Medicamento registrado pela ANVISA (vide Método) / \*\*A variante reportada, nesta análise, pode estar associada a resistência à terapia-alvo.

**Tabela 2: Variantes oncogênicas que podem estar relacionadas a Hematopoiese Clonal:**

Gene (Transcrito)	Variante	Frequência Alélica	Classificação	Estudos relacionados	Nota
JAK2 (NM_004972.4)	c.1849G>T p.Val617Phe	0,9%	Oncogênica (Tier 2)	-	-

NOTA: Variantes em genes específicos (vide método) podem sugerir ser mutações derivadas de processo de hematopoiese clonal, isto é, mutações somáticas em células-tronco hematopoéticas que conferem vantagem replicativa, levando à expansão da célula alterada (PMID: 35871184).

# Glioma

## PAINEL TUMORAL MULTIGENES

## PAINEL MULTIGENES BIÓPSIA LÍQUIDA

*Perfil Genético Tumoral em DNA circulante (523 genes)*

**Material:** Líquor (vide nota).

**Diagnóstico Anatomopatológico:** Glioma difuso de linha média.

## RESULTADO E INTERPRETAÇÃO

**TIPO TUMORAL:** Glioma pontino intrínseco difuso

### Variantes Identificadas

Variantes com potencial preditivo de resposta à terapia alvo: 0

Variantes associadas com resistência a terapia alvo: 0

Variantes Patogênicas: 7  
(vide tabela 1)

Variantes Patogênicas que podem estar relacionadas a hematopoiese clonal: 0

### Variantes Patogênicas Identificadas

*TP53*, p.Gly262Valfs\*83  
*H3F3A*, p.Lys28Met  
*ATRX*, p.Lys88Metfs\*2  
*MET*, Amplificação  
*MYC*, Amplificação  
*MYCL*, Amplificação  
*MYCN*, Amplificação

# Adenocarcinoma Pulmonar

## **PAINEL MULTIGENES BIÓPSIA LÍQUIDA** *Perfil Genético Tumoral em DNA circulante (523 genes)*

---

**Material:** Líquor (vide nota).

**Diagnóstico Anatomopatológico:** Carcinoma de sítio primário desconhecido.

---

### **RESULTADO E INTERPRETAÇÃO**

**TIPO TUMORAL:** Carcinoma de sítio primário desconhecido

#### **Variantes Identificadas**

Variantes com potencial preditivo de resposta à terapia alvo: 2  
(vide tabela 1)

Variantes associadas com resistência a terapia alvo: 0

Variantes Patogênicas: 3  
(vide tabela 2)

Variantes Patogênicas que podem estar relacionadas a hematopoiese clonal: 0

#### **Variantes Patogênicas Identificadas**

*KRAS, p.Gly12Cys*  
*ERBB2 (HER2), Amplificação*  
*TP53, c.994-2\_1011del*  
*SETD2, p.Glu210\**  
*SLX4, p.Gln42\**

# Adenocarcinoma pulmonar

**TIPO TUMORAL: Adenocarcinoma pulmonar**

## **Variantes Identificadas**

**Variantes com potencial preditivo de resposta à terapia alvo: 1**  
(vide tabela 1)

**Variantes associadas com resistência a terapia alvo: 1**  
(vide tabela 2)

**Variantes Patogênicas: 3**  
(vide tabela 3)

**Variantes Patogênicas que podem estar relacionadas a hematopoiese clonal: 0**

## **Variantes Patogênicas Identificadas**

***EGFR, p.His773\_Val774dup (Éxon 20) - Resistência***

***MYC, Amplificação***

***RICTOR, Amplificação***

***MDM4, Amplificação***

## **Ensaio Clínico: 29**

(vide lista completa)

## **Avaliação de Fusões Gênicas:**

Não foram detectadas fusões gênicas, por este método, neste material.

# Conclusões

- El perfil genómico integral (CGP) es una herramienta útil en el manejo de linfomas.
- Ayuda al diagnóstico en casos con morfología/immunofenotipo inconcluso.
- Puede identificar variantes genómicas con impacto terapéutico, incluyendo terapias dirigidas/intensificación de la terapia/elegibilidad para estudios clínicos.
- Puede revelar mecanismos de resistencia o progresión.
- La biopsia líquida, especialmente en líquido cefalorraquídeo, puede ofrecer una alternativa menos invasiva en casos donde la biopsia es difícil o riesgosa.

# Genesis Genomics



Gracias!



[paulo.campregher@genesisgenomics.com.br](mailto:paulo.campregher@genesisgenomics.com.br)