



REVISTA ELETRÔNICA

Acervo MÉDICO

ISSN 2764-0485

O papel dos biomarcadores moleculares no linfoma não Hodgkin

The role of molecular biomarkers in non-Hodgkin lymphoma

El papel de los biomarcadores moleculares en el linfoma no Hodgkin

Thais Lavinias Moura Baptista Barroso¹, Giovanna Balthar Martins de Paula¹, Marcella Turon Baran¹, Sophia Dias Pereira Bernardes¹, Jean Fialho Fazolo de Souza¹, Amanda Oliveira da Costa Moreira¹, Fernanda Aparecida de Paula Barbosa¹, Carolina Baptista Amorim Rocha¹.

RESUMO

Objetivo: Realizar a identificação dos biomarcadores moleculares com maior capacidade preditiva para auxiliar no diagnóstico, na definição prognóstica e na avaliação da resposta às terapias individualizadas em indivíduos com linfoma não Hodgkin (LNH). **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura, realizada por meio de busca nas bases científicas Pubmed, Scielo e Biblioteca Virtual de Saúde. Foram selecionados 24 estudos publicados, priorizando ensaios clínicos, estudos prospectivos, retrospectivos e multicêntricos, que abordaram biomarcadores moleculares associados aos desfechos clínicos em pacientes com LNH. **Resultados:** Os estudos analisados destacaram que biomarcadores como TP53, MYC, BCL2, KMT2D, CREBBP, SOCS1, além da análise do DNA tumoral circulante (ctDNA), são fundamentais para estratificação prognóstica e definição de estratégias terapêuticas em LNH. Além disso, a identificação de clusters moleculares (MCD, BN2, EZB, ST2 e N1) e a classificação pela célula de origem (COO) possibilitam uma predição mais precisa dos desfechos clínicos, especialmente em terapias como CAR-T e anticorpos biespecíficos. **Considerações finais:** Os biomarcadores moleculares otimizam o diagnóstico e o manejo terapêutico dos LNH, porém a heterogeneidade metodológica limita a generalização dos resultados.

Palavras-chave: Linfoma não Hodgkin, Biomarcadores moleculares, Prognóstico.

ABSTRACT

Objective: To investigate which molecular biomarkers are most predictive for diagnosis, prognosis, and the effectiveness of personalized therapies in patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL). **Methods:** This is a literature review conducted through searches in the PubMed, Scielo, and Virtual Health Library (VHL) databases. A total of 24 published studies were selected, prioritizing clinical trials, prospective, retrospective, and multicenter studies that addressed molecular biomarkers associated with clinical outcomes in patients with NHL. **Results:** The analyzed studies highlighted that biomarkers such as TP53, MYC, BCL2, KMT2D, CREBBP, and SOCS1, in addition to circulating tumor DNA (ctDNA) analysis, are fundamental for prognostic stratification and the definition of therapeutic strategies in NHL. Furthermore, the identification of molecular clusters (MCD, BN2, EZB, ST2, and N1) and cell of origin (COO) classification enables a more accurate prediction of clinical outcomes, especially in therapies such as CAR-T and bispecific antibodies. **Final considerations:** Molecular biomarkers optimize the diagnosis and therapeutic management of NHL; however, methodological heterogeneity limits the generalization of the results.

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma, Molecular biomarkers, Prognosis.

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ.

RESUMEN

Objetivo: Investigar cuáles biomarcadores moleculares son más predictivos para el diagnóstico, pronóstico y la eficacia de las terapias personalizadas en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH). **Métodos:** Se trata de una revisión de la literatura, realizada mediante búsquedas en las bases científicas PubMed, Scielo y Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Se seleccionaron 24 estudios publicados, priorizando ensayos clínicos, estudios prospectivos, retrospectivos y multicéntricos que abordaron biomarcadores moleculares asociados a los resultados clínicos en pacientes con LNH. **Resultados:** Los estudios analizados destacaron que biomarcadores como TP53, MYC, BCL2, KMT2D, CREBBP y SOCS1, además del análisis del ADN tumoral circulante (ctDNA), son fundamentales para la estratificación pronóstica y la definición de estrategias terapéuticas en LNH. Además, la identificación de clústeres moleculares (MCD, BN2, EZB, ST2 y N1) y la clasificación según la célula de origen (COO) permite una predicción más precisa de los resultados clínicos, especialmente en terapias como CAR-T y anticuerpos biespecíficos. **Consideraciones finales:** Los biomarcadores moleculares optimizan el diagnóstico y el manejo terapéutico del LNH; sin embargo, la heterogeneidad metodológica limita la generalización de los resultados.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin, Biomarcadores moleculares, Pronóstico.

INTRODUÇÃO

O linfoma não Hodgkin (LNH) é um grupo heterogêneo de neoplasias malignas que se originam a partir de células do sistema linfático, especialmente dos linfócitos B, T ou células NK. Ao contrário do linfoma de Hodgkin, o LNH não apresenta, como característica diagnóstica, as células de Reed-Sternberg. Este grupo de linfomas é altamente variável, tanto em sua apresentação clínica quanto em sua biologia molecular, sendo classificado em subtipos indolentes (crescimento lento) e agressivos (crescimento rápido) (MARQUES AP, et al., 2021; ALMEIDA AB, et al., 2021).

O subtipo mais comum é o linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), que representa aproximadamente 30% a 40% dos casos de LNH em adultos. Outros subtipos incluem o linfoma folicular, o linfoma de células do manto, o linfoma de Burkitt, entre outros. Os linfomas não Hodgkin podem surgir em qualquer parte do corpo, incluindo linfonodos, baço, medula óssea, trato gastrointestinal e sistema nervoso central (SAUZA-ROLDAN JV, et al., 2022).

O desenvolvimento do LNH está relacionado a fatores genéticos, imunológicos e ambientais, como imunossupressão, infecções crônicas (como Epstein-Barr e HIV) e exposições químicas. Do ponto de vista clínico, a apresentação varia desde linfadenomegalia indolor até sintomas sistêmicos, como febre, sudorese noturna e perda de peso, conhecidos como sintomas B (MARQUES AP, et al., 2021; ALMEIDA AB, et al., 2021; OMIZZOLO HR, et al., 2021).

Os biomarcadores são características biológicas mensuráveis que fornecem informações essenciais sobre o diagnóstico, prognóstico, resposta terapêutica e monitoramento da doença. No contexto do LNH, os biomarcadores desempenham um papel central em várias etapas da prática clínica e da pesquisa translacional (LINO LA, et al., 2021). Os biomarcadores permitem uma caracterização mais precisa do tipo de linfoma, indo além da histopatologia convencional.

Nesse contexto, essa pesquisa tem como objetivo geral identificar os biomarcadores moleculares mais preditivos para o diagnóstico, prognóstico e resposta às terapias individualizadas em pacientes com linfoma não Hodgkin. Enquanto os objetivos específicos são analisar os principais biomarcadores moleculares associados aos Linfomas Não Hodgkin, destacando sua relevância no diagnóstico e na estratificação prognóstica da doença e identificar como os biomarcadores guiam a escolha terapêutica e relacionar os biomarcadores moleculares com a aplicação clínica. Dessa forma será possível responder a pergunta: Quais biomarcadores moleculares apresentam maior valor preditivo em relação à eficácia das terapias personalizadas aplicadas a pacientes com linfomas não Hodgkin?

MÉTODOS

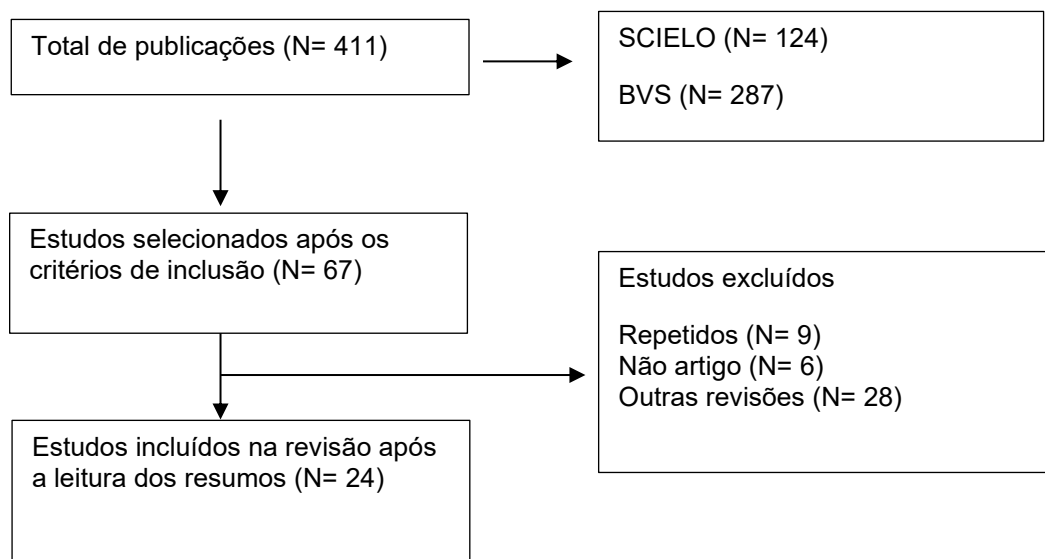
O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter exploratório e descritivo, com abordagem qualitativa. Este tipo de pesquisa visa compreender e discutir os avanços científicos relacionados aos biomarcadores moleculares aplicados à eficácia das terapias personalizadas em pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH), a partir da análise de referências teóricas publicadas em artigos científicos, dissertações, teses e livros.

As bases de dados utilizadas para a realização da pesquisa foram: PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para refinar a busca, foram utilizados os seguintes descritores, combinados por operadores booleanos: “Non-Hodgkin lymphoma”, “Molecular biomarkers”, “Precision medicine”, “Prognostic biomarkers”, “Personalized therapy”, além dos correspondentes em português (“Linfoma não Hodgkin”, “Biomarcadores moleculares”, “Medicina de precisão”) e espanhol (“Linfoma no Hodgkin”, “Biomarcadores moleculares”, “Medicina de precisión”).

Os critérios de inclusão dos artigos foram: publicações realizadas entre os anos de 2015 a 2025, estudos que apresentavam como população principal pacientes diagnosticados com LNH. Além disso, os artigos precisavam abordar biomarcadores de natureza molecular, sejam eles genéticos, proteicos ou outros marcadores biológicos. Outro critério essencial foi a presença de desfechos clínicos relacionados à resposta ao tratamento ou métricas de sobrevida, obrigatoriamente acompanhados de análises estatísticas que correlacionassem os biomarcadores com os desfechos observados. Somente estudos clínicos, prospectivos, retrospectivos ou meta-análises, que incluíam dez ou mais pacientes foram considerados, sendo excluídos trabalhos experimentais com modelos animais ou pesquisas exclusivamente pré-clínicas.

Os dados extraídos contemplaram seis domínios principais: (1) Desenho do estudo (2) Características dos participantes (3) Biomarcadores moleculares analisados; (4) Métodos de análise dos biomarcadores.

Figura 1 - Diagrama de fluxo.



Fonte: Barroso TLMB, et al., 2025.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No **Quadro 1**, são apresentados os estudos selecionados para compor esta revisão, totalizando 24 artigos científicos que atendem aos critérios previamente estabelecidos na metodologia. Estes estudos foram selecionados com base na análise de biomarcadores moleculares aplicados ao diagnóstico, prognóstico e predição de resposta terapêutica em pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH), especialmente do subtipo linfoma difuso de grandes células B (DLBCL).

Os principais tópicos abordados nos estudos incluem: (i) caracterização molecular dos pacientes, por meio de técnicas como sequenciamento de nova geração (NGS), RNA-Seq, análise de DNA tumoral circulante (ctDNA) e perfis transcriptômicos; (ii) avaliação do impacto de mutações gênicas recorrentes sobre os desfechos clínicos, incluindo sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida livre de eventos (EFS); (iii) estratificação de risco baseada em clusters moleculares, além da classificação pela célula de origem; e (iv) predição de resposta a terapias personalizadas, como imunoterapia com células CAR-T, anticorpos biespecíficos e inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTKi).

Além disso, os estudos compilados também discutem a relevância da integração entre biomarcadores moleculares e fatores clínicos tradicionais, como o Índice Prognóstico Internacional (IPI) e os níveis de lactato desidrogenase (LDH), para aprimorar a acurácia na estratificação prognóstica e na tomada de decisão terapêutica.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados.

Autor/ano	Tipo do Estudo	Características dos Participantes	Metodologia Molecular	Achados Moleculares e Prognósticos
TZANKOV AL, et al. 2015	Ensaio clínico prospectivo, multicêntrico, braço único (R-CHOP-14)	123 participantes. Tipo: CD20+ DLBCL (subtipos centrolástico, imunoblástico, anaplásico, mediastinal, T-cell/histiocyte-rich, linfoma granulomatoso). Idade média: 58 anos. Todos os estágios de Ann Arbor.	Imuno-histoquímica, FISH, aCGH, expressão de CD5, FOXP1, BCL2, C-MYC. Hibridização in situ e algoritmo Tally para COO.	Expressão de CD5 e FOXP1 associada a mau prognóstico em DLBCL tratado com R-CHOP-14. FISH detectou rearranjos de BCL2 e MYC como marcadores de risco elevado.
DUBOIS SD, et al. 2016	Ensaio clínico prospectivo, multicêntrico, randomizado	215 participantes. Tipo: DLBCL (ABC, GCB, PMBL e outros). Idade média não informada. PMBL com idade significativamente mais jovem. Tratados com R-CHOP e R-ACVBP.	NGS (Ion Torrent PGM), painel personalizado de 34 genes, pipelines de bioinformática para análise de variantes.	Perfis mutacionais revelaram alterações nas vias de imunidade, apoptose, MAPK, JAK-STAT, PI3K, BCR. O estudo destacou divergências moleculares e oportunidades terapêuticas específicas.
KURTZ DM, et al. 2017	Observacional prospectivo, coortes de treinamento e validação	125 participantes. Tipo: DLBCL. Tratamento: frontline antraciclínico (n=92), resgate (n=33).	ctDNA via CAPP-Seq, sequenciamento profundo.	Modelo dinâmico baseado em ctDNA capaz de prever desfechos clínicos e evolução da doença.
SONG JY, et al. 2018	Observacional retrospectivo, multicêntrico	340 participantes. Tipo: de novo DLBCL. Idade média: 60 anos. Estágio ≥3. Tratados com R-CHOP.	Painel customizado de 334 genes (NGS), Nanostring (Lymph2Cx) para COO, IHC, FISH para rearranjos de BCL2, BCL6 e MYC.	Modelo genômico integrando mutações em KMT2D, TP53, CREBBP, MEF2B, PIM1 e COO por Nanostring. Validação em coorte independente.
KURTZ DM, et al. 2018	Observacional multicêntrico, análise retrospectiva	217 participantes. DLBCL (77%), transformado (12%), mediastinal (11%). Idade média: 57 anos. Estágios I-IV.	CAPP-Seq, classificação por COO (GCB e não-GCB), dupla expressão (MYC/BCL2), quantificação de ctDNA.	Níveis de ctDNA associam-se à sobrevida e progressão. Monitoramento dinâmico permite predição de desfechos clínicos.
TABARI ES, et al. 2019	Observacional retrospectivo, parte do ensaio GOYA	310 participantes. Tipo: DLBCL não tratado previamente.	NGS em ctDNA (Avenio), FoundationOne Heme, machine learning para COO, NanoString.	Perfis de carga mutacional e variantes em ctDNA correlacionados com sobrevida livre de progressão em DLBCL não tratado.
KENDALL EK, et al. 2020	Análise retrospectiva	49 participantes. Tipo: DLBCL. Idade: R/R (35-86 anos) e curados (28-83 anos). IPI alto/intermediário.	Metilação de DNA (Illumina 850k Array) e RNA-Seq (Illumina HiSeq4000).	Biomarcadores epigenéticos e transcriptômicos associados à resposta dicotômica à quimioimunoterapia.
PEREZ LP, et al. 2020	Observacional multicêntrico, análise retrospectiva	84 participantes. Tipo: DLBCL. Tratamento com terapias contendo rituximabe.	Sequenciamento massivo (NGS) de 27 genes, translocações BCL2/BCL6. Classificação em MCD, BN2, EZB, ST2, N1.	Subtipos moleculares possuem forte valor prognóstico e associação com resposta à imunquimioterapia.

Autor/ano	Tipo do Estudo	Características dos Participantes	Metodologia Molecular	Achados Moleculares e Prognósticos
QUIVORON CV, et al., 2020	Observacional prospectivo, ensaio clínico fase 1	89 participantes. Tipo: DLBCL. Idade média: 62 anos (23-83). Mediana de 2 linhas de tratamento prévio.	NGS via Ion Torrent, painel de 44 genes. Avaliação de COO por imunohistoquímica.	Alta frequência de mutações em TP53, CREBBP, KMT2D, EZH2, SOCS1, B2M, entre outros genes epigenéticos.
HILL BT, et al. 2021	Observacional retrospectivo, multicêntrico	121 participantes. Tipo: DLBCL (subtipos BN2, A53, EZB, MCD, N1, ST2, UC). Recidivado/refratário.	WES, transcriptoma, análise GSEA.	Alterações como TP53, MYC, CDKN2A associadas à resposta ao CAR-T e prognóstico.
MOIA RD, et al. 2022	Observacional prospectivo, multicêntrico	77 participantes. Tipo: DLBCL. Idade mediana: 67 anos. 68,8% estágio III-IV e 22,1% alto risco (IPI). Tratados prospectivamente com R-CHOP.	CAPP-Seq, LymphGen para análise de clusters moleculares, ctDNA e gDNA. Avaliação de 59 genes relevantes para malignidades de células B.	Clusters moleculares baseados em ctDNA e gDNA associados à estratificação prognóstica. Alterações recorrentes em KMT2D, PIM1 e HIST1H1E.
VALLANIA FR, et al. 2022	Ensaio clínico fase 2, prospectivo	145 participantes. Tipo: DLBCL recidivado/refratário. ≥2 linhas de tratamento.	WGS de baixa cobertura, TSS-GAP e TFBA para ativação transcricional.	Assinaturas de ativação de células B, atividade proliferativa e ativação imune associadas à resposta ao Loncastuximab Tesirine.
SWORDER BJ, et al. 2022	Observacional prospectivo, 2 coortes (descoberta e validação)	128 participantes. Tipo: Linfoma B grande recidivado/refratário.	cfDNA, captura híbrida de 187 genes e TCR, CIBERSORTx para composição celular intratumoral.	Alterações em PAX5, TP53, CD19, PD-L1, além de rearranjos de receptor de células T. Avaliação de cfCAR e cftCR no plasma para resistência à terapia CAR-T.
RODRÍGUEZ MR, et al. 2022	Observacional retrospectivo, dados de ensaios clínicos multicêntricos	197 (descoberta) e 166 (validação). Tipo: DLBCL. Estágios III-IV e I-II. Tratados com R-CHOP.	NanoString (LST assay), RNA-Seq, COO por NanoString, expressão de MYC/BCL2.	Modelo prognóstico integrado com COO, MYC/BCL2 e expressão gênica, melhorando estratificação de risco em pacientes tratados com imunoterapia.
BATLEVI CL, et al. 2022	Observacional retrospectivo, centro único	49 participantes. Tipo: DLBCL recidivado/refratário. 37% transformados.	WES, RNA-Seq, análise DEG, COO, double hit (DHITs) e microambiente linfomatoso (LME).	Expressões de PIK3CA, MHCII, SMAD1, perda de B2M e DHITs associadas à resposta ao CART19. Subtipos de microambiente impactam a resposta.
ZHOU LN, et al. 2023	Observacional prospectivo, centro único	79 participantes. Tipo: Linfoma B não Hodgkin recidivado/refratário.	Deteção de ctDNA usando painel de 187 genes relacionados ao linfoma.	Sistema dinâmico de monitoramento de ctDNA permite prever prognóstico de pacientes tratados com CAR-T.
ALCOCEBA MA et al. 2023	Observacional prospectivo, multicêntrico	68 participantes. Tipo: DLBCL. Estágio III-IV, IPI alto (3-5). Homogeneamente tratados com R-CHOP.	NGS direcionado para SNVs, variantes estruturais (translocações) e rearranjos IGH. Plataformas Qiagen, Roche, Illumina.	Alta concordância entre biópsias de tecido tumoral e perfis de ctDNA. Deteção robusta de SNVs, translocações e rearranjos IGH.
COOPER AB, et al. 2023	Análise retrospectiva de dados existentes (PHOENIX)	404 (análise de CD5 IHC) e 584 (PHOENIX). Tipo: DLBCL não-GCB. Faixa etária e estágio não mencionados.	Assinatura gênica CD5 (CD5sig); IHC para CD5; análises mutacionais e transcriptômicas; método LymphGen.	Assinatura de 60 genes CD5 associada à ativação do BCR e à sensibilidade ao inibidor de BTK.

Autor/ano	Tipo do Estudo	Características dos Participantes	Metodologia Molecular	Achados Moleculares e Prognósticos
OLSON NE, et al. 2023	Ensaio clínico (TRANSCEND NHL 001), análise prospectiva com biópsias pré e pós-tratamento	78 linfoma de grandes células B recidivado/refratário (LBCL), idade não mencionada, estágio recidivado/refratário, histórico de tratamento prévio não mencionado, critérios de inclusão/exclusão não mencionados	Genes associados a células T e estroma, genes do ciclo celular, assinatura de expressão gênica semelhante a linfoma folicular (FL-like), duplo-hit; métodos: RNA-seq, imunofluorescência multiplex (mIF)	Maior expressão de genes associados a células T/estroma correlacionada com resposta completa (CR); assinatura FL-like prediz maior PFS; expressão duplo-hit associada a menor PFS; significância estatística não mencionada
IRAOLA-TRUCHUELO JT, et al. 2023	Observacional retrospectivo, multicêntrico	56 participantes. Tipo: LBCL. Idade média: 62 anos. Mediana de 2 linhas prévias de tratamento (variação 1-4).	NGS direcionado com painel de 200 genes. Avaliação de CNVs em regiões cromossômicas associadas ao linfoma, como 2p16.1, 3q28, 6p, 11q, 17p, 6q, 1p36.32, 13q14.2, 19p13.3, 4q35.1, 10q23.31, 9p21.3.	Alterações em genes como KMT2D, TP53, CREBBP, EZH2, BCL2, KLHL6, RHOA, EP300, REL, SGK1, além de CNVs, foram associadas à resistência tanto à terapia com anticorpos biespecíficos (BsAbs) quanto à terapia com CAR-T.
LIU WD, et al. 2024	Estudo prospectivo multicêntrico	141 DLBCL, idade mediana 55 anos, 56,4% em estágios III-IV, recém-diagnosticados, não tratados, com amostras de tecido elegíveis	Rearranjos de IgH, V-J, D-J, IgK/L; técnica: PCR multiplex seguido de NGS (ensaio NEO-MRD); características: evolução clonal do tumor, frequências de mutação em clones IGH	Níveis de MRD no plasma predizem resposta no meio do tratamento (sensibilidade 100%, especificidade 54%) e no final do tratamento (sensibilidade 100%, especificidade 53%); correlação significativa entre taxas de mutação IGH e idade, estágio do tumor e subtipo COO ($p<0,05$); clones tumorais mais evoluídos correlacionam-se com pior desfecho clínico ($p=0,025$)
ALCOCEBA MA, et al. 2024	Observacional prospectivo; coorte única (R-CHOP)	68 no baseline, 59 após dois ciclos. Tipo: DLBCL. Estágio avançado, alto risco pelo IPI.	ctDNA por NGS, painel EuroClonality-NDC.	Deteção de marcadores em 90% dos pacientes. Avaliação de doença residual mínima associada à resposta precoce.
THAKKAR DE, et al. 2024	Observacional prospectivo, multicêntrico	161 participantes. Tipo: DLBCL, subtipo ABC. Estágio recidivado ou refratário.	WES e transcriptoma. Genes como KMT2D, MYD88, CREBBP, TP53, CD79B, MYC.	Modelo genômico preditivo de resposta à terapia CAR-T no subtipo ABC. Validação em coorte independente.

Fonte: Barroso TLMB, et al., 2025.

Os biomarcadores moleculares mais consistentemente associados à previsão de resultados terapêuticos em LNH incluem a dinâmica do DNA tumoral circulante (ctDNA), mutações genéticas recorrentes, assinaturas de expressão gênica e marcadores imunohistoquímicos. A dinâmica do ctDNA, incluindo níveis basais, resposta molecular precoce (EMR) e doença residual mínima (MRD), foi relatada como um preditor robusto de sobrevida livre de eventos (EFS), sobrevida global (OS) e sobrevida livre de progressão (PFS) em diversos contextos terapêuticos, como quimioimunoterapia, terapia com células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) e conjugados anticorpo-droga (KURTZ DM, et al., 2018; ALCOCEBA MA, et al., 2023; ALCOCEBA MA, et al., 2024; ZHOU LN, et al., 2023). Estudos demonstraram que níveis basais altos de ctDNA ou quedas lentas estão associados a pior prognóstico, enquanto quedas precoces indicam boa resposta (SWORDER BJ, et al., 2022; MOIA RD, et al., 2022; ZHOU LN, et al., 2023).

Mutações em genes como *TP53*, *MYC* e *BCL2* foram frequentemente associadas a resultados inferiores, incluindo menor taxa de resposta completa, maior risco de recaída e resistência terapêutica, especialmente em cenários pós-CAR-T ou com anticorpos biespecíficos (HILL BT, et al., 2021; IRAOLA-TRUCHUELO JT, et al., 2023; QUIVORON CV, et al., 2020). Alterações de "duplo-hit" envolvendo *MYC* e *BCL2* amplificam o risco de PFS e OS reduzidos (TZANKOV AL, et al., 2015). Outros genes, como *KMT2D*, *CREBBP*, *PIM1*, *MEF2B*, *SOCS1*, *BCL7A*, *CD79B* e *MPEG1*, foram incorporados em modelos de estratificação de risco e mostraram valor preditivo para resposta ao CAR-T (RODRIGUEZ MR, et al., 2022; THAKKAR DE, et al., 2024). Clusters moleculares (MCD, BN2, EZB, ST2, N1) identificados por ferramentas como LymphGen também refinam a estratificação de risco e orientam a seleção de terapias (DUBOIS SD, et al., 2016; MOIA RD, et al., 2022).

Marcadores epigenéticos, como padrões de metilação, foram associados à diferenciação entre pacientes recidivados/refratários e curados, com hipermetilação ou subexpressão de genes específicos indicando pior resposta (KENDALL EK, et al., 2020). Assinaturas de expressão gênica, incluindo o microambiente imune e assinaturas semelhantes a linfoma folicular (FL-like), mostraram-se preditivas de resposta completa e PFS, especialmente em terapias com CAR-T (BATLEVI CL, et al., 2022).

Marcadores imunohistoquímicos, como CD5, FOXP1 e dupla expressão *MYC/BCL2*, foram associados a pobre resposta ao regime padrão R-CHOP e sobrevida inferior (TZANKOV AL, et al., 2015). Em contraste, maior expressão de MHCII, SMAD1 e assinaturas de genes de células T/estroma foi correlacionada com melhor PFS e OS em terapias com CAR-T (BATLEVI CL, et al., 2022). A assinatura gênica CD5 (CD5sig) também prediz resposta a inibidores de tirosina quinase de Bruton (BTKi), como o ibrutinibe (COOPER AB, et al., 2023).

A integração de biomarcadores moleculares com índices de risco clínico, como o Índice Prognóstico Internacional (IPI), estágio da doença e níveis de lactato desidrogenase (LDH), foi consistentemente relatada como a abordagem mais eficaz para estratificação de risco e orientação terapêutica (RODRIGUEZ MR, et al., 2022; KURTZ DM, et al., 2018). Modelos dinâmicos, como o índice de risco individualizado contínuo (CIRI), superaram o IPI em predição de EFS e OS (KURTZ DM, et al., 2017).

Apesar dos avanços, a implementação clínica de biomarcadores enfrenta desafios significativos. A heterogeneidade em plataformas de ensaios, como CAPP-Seq, NGS e NanoString, dificulta a comparabilidade entre estudos (VALLANIA FR, et al., 2022). Muitos estudos são retrospectivos ou unicêntricos, com validação externa limitada (HILL BT, et al., 2021). Biomarcadores complexos, como clusters moleculares e assinaturas epigenéticas, exigem tecnologias avançadas não amplamente disponíveis na prática clínica (KENDALL EK, et al., 2020). Além disso, a variabilidade no valor preditivo de certos marcadores e a necessidade de integração multi-ômica representam barreiras para adoção generalizada (MOIA RD, et al., 2022).

O primeiro grupo refere-se ao DNA tumoral circulante (ctDNA). As análises indicam que tanto os níveis basais quanto as dinâmicas do ctDNA são capazes de prever a sobrevida livre de eventos (EFS) e a sobrevida global (OS), conforme evidenciado nos estudos de Kurtz DM, et al. (2018). Além disso, o monitoramento da resposta molecular precoce e da doença residual mínima tem se mostrado essencial para avaliar a eficácia do tratamento e antecipar recaídas, como demonstram as investigações de Alcoceba MA, et al. (2023).

Outro grupo relevante envolve mutações gênicas específicas. Mutações nos genes TP53, MYC e BCL2 estão fortemente associadas a um prognóstico desfavorável, segundo Tabari ES, et al. (2019). Por outro lado, alterações nos genes KMT2D, CREBBP, PIM1 e MEF2B são úteis na estratificação de risco, contribuindo para a definição de subgrupos clínicos, conforme descrito por Song JY, et al (2018). Além disso, mutações nos genes SOCS1 e BCL7A têm sido associadas à resposta à terapia com células CAR-T, segundo dados recentes de Thakkar DE, et al. (2024).

No campo dos marcadores de expressão proteica, a expressão das proteínas CD5 e FOXP1 está correlacionada com uma resposta insatisfatória ao regime quimioterápico padrão R-CHOP, como relatado por Tzankov AL, et al. (2015). Além disso, a dupla expressão dos oncogenes MYC e BCL2 tem sido associada a uma pior sobrevida, segundo Rodríguez MR, et al. (2022). De forma complementar, a expressão de MHCII e SMAD1 surge como preditora de uma melhor resposta às terapias baseadas em CAR-T, de acordo com Batlevi CL, et al. (2022).

As assinaturas moleculares também representam uma ferramenta robusta na definição do prognóstico. A classificação baseada na célula de origem (Cell of Origin - COO) permanece como uma referência importante na caracterização biológica dos linfomas, conforme Dubois SD, et al. (2016). Adicionalmente, assinaturas gênicas associadas às células T e ao estroma tumoral têm demonstrado alto poder preditivo na resposta completa aos tratamentos com CAR-T, como relatado por Olson NE, et al. (2023). Outro achado relevante é que a assinatura do gene CD5 prediz resposta positiva aos inibidores de BTK, segundo Cooper AB, et al. (2023).

Por fim, os clusters moleculares configuram uma abordagem integrativa no manejo dos linfomas não Hodgkin. A combinação de múltiplos biomarcadores em modelos de risco tem se mostrado eficaz, conforme Moia RD, et al. (2022). Além disso, a definição de subtipos genéticos, como MCD, BN2, EZB, ST2 e N1, permite prever de forma mais precisa os desfechos clínicos, como discutido por Perez LP, et al. (2020).

Portanto, a utilização isolada ou combinada desses biomarcadores tem contribuído significativamente para aprimorar a estratificação de risco e direcionar de maneira mais precisa as decisões terapêuticas em pacientes com linfoma, promovendo uma abordagem cada vez mais personalizada e eficaz no tratamento dessa neoplasia.

De acordo com os estudos analisados, os biomarcadores moleculares desempenham um papel cada vez mais central na condução das decisões terapêuticas para pacientes com Linfomas Não Hodgkin, permitindo uma abordagem mais personalizada e precisa. Esses biomarcadores orientam desde a seleção do regime terapêutico inicial até ajustes posteriores baseados na resposta individual de cada paciente.

No contexto da terapia padrão R-CHOP, amplamente utilizada no tratamento dos linfomas de células B, determinados biomarcadores indicam limitações dessa abordagem em subgrupos específicos de pacientes. Estudos apontam que mutações nos genes TNFAIP3 e GNA13 estão associadas a um prognóstico desfavorável, sinalizando que esses pacientes podem não se beneficiar plenamente do R-CHOP, devendo ser considerados para terapias alternativas ou mais intensivas, conforme Dubois SD, et al. (2016). De forma semelhante, a expressão das proteínas CD5 e FOXP1 tem sido associada a uma probabilidade aumentada de má resposta ao R-CHOP, como demonstrado por Tzankov AL, et al. (2015), reforçando a necessidade de uma seleção terapêutica mais criteriosa.

No que se refere à terapia com células CAR-T, biomarcadores específicos também contribuem significativamente para a predição de resposta. A expressão elevada de MHCII e SMAD1 está relacionada a uma melhor resposta clínica à terapia, segundo Batlevi CL, et al. (2022). Além disso, mutações em SOCS1, BCL7A e genes associados ao microambiente tumoral, como os genes do estroma, indicam uma resposta favorável a essa modalidade terapêutica, conforme descrito por Thakkar DE, et al. (2024). Complementarmente, assinaturas gênicas relacionadas às células T e ao estroma também são indicativas de respostas completas, segundo Olson NE, et al. (2023), reforçando o papel do microambiente tumoral na eficácia da CAR-T.

Para os pacientes elegíveis ao uso de inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK), como o ibrutinibe, os biomarcadores também são decisivos. A presença da assinatura gênica CD5 (CD5sig) permite identificar indivíduos com maior probabilidade de benefício clínico com essa classe terapêutica, conforme apontado por Cooper AB, et al. (2023). Além disso, mutações nos genes MYD88 e CD79B são marcadores que sugerem resposta potencialmente favorável ao ibrutinibe, de acordo com Dubois SD, et al. (2016), especialmente em subtipos específicos de linfomas.

A estratificação por subtipos moleculares é outro recurso essencial que guia a escolha terapêutica. A identificação de subtipos genéticos, como MCD, BN2, EZB, ST2 e N1, permite uma adequação mais precisa do tratamento, considerando as características biológicas da doença, conforme discutido por Perez LP, et al. (2020). Além disso, a integração dos níveis de ctDNA com esses clusters moleculares contribui para uma estratificação prognóstica mais robusta, como observado por Moia RD, et al. (2022) e Zhou LN, et al. 2023, o que impacta diretamente na escolha e na intensidade do tratamento.

O monitoramento da resposta terapêutica por meio de biomarcadores também se destaca como uma estratégia fundamental. A análise dos níveis de ctDNA e da resposta molecular precoce permite realizar ajustes no curso do tratamento, oferecendo ao paciente uma abordagem dinâmica e adaptativa, conforme os achados de Kurtz DM, et al. (2018). Adicionalmente, a avaliação da doença residual mínima molecular é uma ferramenta que orienta decisões cruciais, como a intensificação do tratamento, manutenção ou até interrupção da terapia, segundo Alcoceba MA, et al. (2023).

Portanto, a integração dos biomarcadores moleculares com os fatores clínicos tradicionais e laboratoriais tem revolucionado a prática clínica no manejo dos linfomas não Hodgkin. Esta abordagem permite a personalização do tratamento, contribuindo não apenas para a melhora dos desfechos clínicos, mas também para a redução de exposições desnecessárias, promovendo intervenções mais eficazes, seguras e alinhadas às características biológicas de cada paciente. Por isso, com base no relatório de pesquisa, a relação entre os biomarcadores e sua relevância no diagnóstico e na estratificação prognóstica dos Linfomas Não Hodgkin revela um avanço significativo na medicina de precisão, permitindo uma abordagem mais assertiva tanto no diagnóstico quanto no monitoramento da evolução da doença.

No âmbito do diagnóstico, destaca-se o papel do DNA tumoral circulante (ctDNA), que possibilita a identificação de alterações moleculares em aproximadamente 90 a 91% dos casos, segundo Alcoceba MA, et al. (2023). Este dado reforça a importância do ctDNA como uma ferramenta não invasiva e altamente sensível na detecção de mutações genéticas associadas aos linfomas. Além disso, o perfil mutacional específico, particularmente envolvendo genes como TP53, MYC e BCL2, auxilia diretamente na classificação dos subtipos de linfoma, contribuindo para uma definição mais precisa do tipo de doença, conforme apontado por Tabari ES, et al. (2019) e Quivoron CV, et al. (2020). A classificação da célula de origem (COO), segundo Dubois SD, et al. (2016), também se mantém como um dos pilares no diagnóstico, permitindo distinguir subtipos moleculares, particularmente na distinção entre os fenótipos do centro germinativo (GCB) e não centro germinativo (non-GCB), que possuem implicações prognósticas e terapêuticas bem definidas.

No que se refere à estratificação prognóstica, diversos biomarcadores se mostraram associados a desfechos clínicos. Estudos demonstram que níveis elevados de ctDNA estão fortemente correlacionados com fatores de mau prognóstico, sendo indicativos de maior risco de progressão da doença (KURTZ DM, et al., 2018). Além disso, a dupla expressão dos genes MYC e BCL2 tem sido consistentemente associada a um prognóstico desfavorável, sinalizando uma biologia tumoral mais agressiva (RODRÍGUEZ MR, et al., 2022). Mutações específicas em genes como SOCS1, BCL7A e MYC também são fundamentais na definição de grupos de alto risco, permitindo uma melhor adequação das abordagens terapêuticas (THAKKAR DE, et al., 2024).

A construção de modelos integrados, que combinam biomarcadores moleculares e características clínicas, representa um avanço substancial na prática oncológica. A integração de clusters moleculares com os níveis de ctDNA, por exemplo, tem se mostrado extremamente eficaz na melhoria da estratificação de risco, conforme relatado por Moia RD, et al. (2022). De maneira semelhante, modelos que incorporam múltiplas

mutações – incluindo MYC, BCL2, CDKN2A e KLHL6 – oferecem uma previsão prognóstica mais robusta (HILL BT, et al., 2021). Além disso, a utilização de assinaturas gênicas em conjunto com dados clínicos, refina ainda mais a previsão da sobrevida global e livre de progressão dos pacientes, ampliando a capacidade de personalização terapêutica, conforme Olson NE, et al. (2023).

Outro aspecto relevante diz respeito ao monitoramento da doença. A análise da resposta molecular precoce, associada à detecção da doença residual mínima (DRM), tem se mostrado um forte preditor de sobrevida, especialmente quando realizada de forma serial ao longo do tratamento (ALCOCEBA MA, et al., 2023). Acompanhando esse raciocínio, o rastreo da evolução clonal por meio da análise do ctDNA permite identificar sinais precoces de progressão da doença, muito antes que alterações clínicas sejam evidenciadas (LIU WD, et al., 2024). A dinâmica desses biomarcadores durante o curso terapêutico fornece, portanto, informações cruciais sobre o comportamento biológico do linfoma, que auxiliam na tomada de decisões clínicas, na detecção de recaídas e avaliação da eficácia terapêutica (SWORDER BJ, et al., 2022).

A integração dos biomarcadores moleculares às aplicações clínicas é essencial para otimizar os resultados terapêuticos. A combinação entre biomarcadores como ctDNA, mutações gênicas e assinaturas de expressão com fatores clínicos tradicionais – como o Índice Prognóstico Internacional (IPI), o estágio clínico e os níveis de LDH – permite uma estratificação de risco muito mais precisa, como defendido por Kurtz DM, et al. (2018). A dinâmica do ctDNA, considerando seus níveis basais, a queda precoce e a presença de DRM, é um preditor robusto de resposta e sobrevida, sendo aplicável em diversos contextos terapêuticos, como a quimioimunoterapia, a terapia CAR-T e o uso de conjugados anticorpo-droga (ALCOCEBA MA, et al., 2023).

A presença de mutações gênicas em TP53, MYC, BCL2, KMT2D, CREBBP, PIM1, SOCS1, CD79B, KLHL6 e EP300, além da identificação dos clusters moleculares MCD, BN2, EZB, ST2 e N1, oferece subsídios para refinar ainda mais a estratificação de risco e, consequentemente, selecionar a terapia mais apropriada para cada perfil de paciente (HILL BT, et al., 2021; PEREZ LP, et al., 2020). Paralelamente, as assinaturas de expressão gênica, assim como a avaliação do microambiente imune, têm se mostrado determinantes na previsão da resposta, particularmente para as imunoterapias e terapias celulares (OLSON NE, et al., 2023).

Apesar dos avanços, alguns desafios persistem na implementação clínica desses biomarcadores. A heterogeneidade entre as plataformas de ensaio, os diferentes painéis gênicos utilizados e as metodologias analíticas aplicadas geram variabilidade nos resultados. Além disso, grande parte dos dados provém de estudos retrospectivos ou de centro único, o que limita sua generalização. A complexidade inerente a alguns biomarcadores, como os clusters moleculares e as assinaturas epigenéticas, bem como a variabilidade no valor preditivo entre coortes, são obstáculos que ainda demandam soluções metodológicas robustas (KENDALL EK, et al., 2020).

Em síntese, a integração dos biomarcadores moleculares com variáveis clínicas tradicionais representa um avanço transformador na prática oncológica, permitindo uma abordagem altamente personalizada para o tratamento dos linfomas não Hodgkin. Esta estratégia não apenas aprimora a acurácia no diagnóstico e na previsão do prognóstico, como também possibilita o monitoramento dinâmico da resposta terapêutica, alinhando-se aos princípios da medicina de precisão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na análise dos dados apresentados no estudo, conclui-se que os biomarcadores moleculares desempenham um papel fundamental na estratificação prognóstica e na definição de terapias personalizadas para pacientes com Linfomas Não Hodgkin (LNH). A presença de mutações em genes como TP53, MYC, BCL2, KMT2D, CREBBP e SOCS1, bem como a análise do DNA tumoral circulante (ctDNA) e a identificação de clusters moleculares (MCD, BN2, EZB, ST2 e N1), foram consistentemente associados a desfechos clínicos, permitindo maior precisão no diagnóstico e na predição de resposta terapêutica. Esses achados reforçam a importância da integração entre dados genéticos, epigenéticos e transcriptômicos na prática clínica, embora ainda existam limitações relacionadas à heterogeneidade metodológica dos estudos, à falta de padronização das técnicas e à escassez de estudos prospectivos de larga escala. Diante disso, torna-se

evidente a necessidade de futuras pesquisas que ampliem as amostras populacionais, promovam a validação externa dos modelos preditivos e integrem dados multiômicos para potencializar a medicina de precisão no manejo dos LNH.

REFERÊNCIAS

1. ALCOCEBA MA, et al. Liquid biopsy for molecular characterization of diffuse large B-cell lymphoma and early assessment of minimal residual disease. *British Journal of Haematology*, 2024; 205(1): 109-121.
2. ALCOCEBA MA, et al. Molecular characterization of diffuse large-B cell lymphoma by liquid biopsy at diagnosis and during follow-up. *Hematological Oncology*, 2023; 41: s/p.
3. ALMEIDA AB, et al. Acompanhamento do seguimento terapêutico de pacientes: jornada do paciente com linfoma não hodgkin no Brasil. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 2021; 43: S62.
4. BATLEVI CL, et al. Correlative biomarkers for CART19 response in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2022; 140(Supl. 1): 9228-9230.
5. COOPER AB, et al. CD5 gene signature identifies diffuse large B-cell lymphomas sensitive to Bruton's tyrosine kinase inhibition. *Journal of Clinical Oncology*, 2024; 42(4): 467-480.
6. DUBOIS SD, et al. Next-generation sequencing in diffuse large B-cell lymphoma highlights molecular divergence and therapeutic opportunities: a LYSA study. *Clinical Cancer Research*, 2016; 22(12): 2919-2928.
7. HILL BT, et al. Impact of molecular features of diffuse large B-cell lymphoma on treatment outcomes with anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Blood*, 2021; 138: 165.
8. IRAOLA-TRUCHUELO JT, et al. Resistance mechanisms impacting bispecific antibody (BsAbs) and chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy outcomes in large B cell lymphoma (LBCL) patients. *Blood*, 2023; 142(Supl. 1): 1635.
9. KENDALL EK, et al. Integrative DNA methylation and gene expression analysis reveals candidate biomarkers associated with dichotomized response to chemoimmunotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2020; 136: 22.
10. KURTZ DM, et al. Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2018; 36(28): 2845-2853.
11. KURTZ DM, et al. Development of a dynamic model for personalized risk assessment in large B-cell lymphoma. *Blood*, 2017; 130(1): s/p.
12. LINO LA, et al. Uso dos biomarcadores na detecção precoce de câncer: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 2024; 13(8): e4013846517.
13. LIU WD, et al. Harnessing ctDNA to predict therapeutic success in DLBCL: insights from a multicenter prospective study. *Blood*, 2024; 144(Supl. 1): 4347.
14. MARQUES AP, et al. Taxa de sobrevida em pacientes pediátricos com linfoma não-Hodgkin e fatores prognósticos: revisão da literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021; 4(5): 22543-22556.
15. MOIA RD, et al. Molecular clustering on ctDNA may improve prognostic stratification of DLBCL patients. *Blood*, 2022; 140(Supl. 1): 9226-9227.
16. OLSON NE, et al. Exploration of tumor biopsy gene signatures to understand the role of the tumor microenvironment in outcomes to lisocabtagene maraleucel. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2023; 22(3): 406-418.
17. OMIZZOLO HR, et al. Rosai-Dorfman como diagnóstico diferencial de linfadenomegalia cervical: relato de caso. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021; 4(6): 29350-29353.
18. PEREZ LP, et al. Diffuse large B cell lymphoma genetic classification by targeted sequencing and associations with immunochemotherapy-treated patients' clinical outcome. *Blood*, 2020; 136: 24-25.
19. QUIVORON CV, et al. High incidence of TP53 and epigenetic modifying oncogenes mutations in a large cohort of patients enrolled in phase 1 clinical trials for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2020; 136: 10-11.

20. RODRÍGUEZ MR, et al. An integrated prognostic model for diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *EJHaem*, 2022; 3(3): 722-733.
21. SAUZA-ROLDAN JV, et al. Linfoma primario en intestino delgado: reporte de dos casos y revisión de literatura. *Caribe*, 2022; 6: s/p.
22. SONG JY, et al. New genomic model integrating clinical factors and gene mutations to predict overall survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*, 2018; 132: 346.
23. SWORDER BJ, et al. Determinants of resistance to engineered T cell therapies targeting CD19 in large B cell lymphomas. *Cancer Cell*, 2023; 41(1): 210-225.e5.
24. TABARI ES, et al. Molecular characteristics and disease burden metrics determined by next-generation sequencing on circulating tumor DNA correlate with progression free survival in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2019; 134: 490.
25. THAKKAR DE, et al. Molecular and clinical determinants of CAR-T therapy response in DLBCL. *Blood*, 2024; 144(Supl. 1): 3409.
26. TZANKOV AL, et al. Multiparameter analysis of homogeneously R-CHOP-treated diffuse large B-cell lymphomas identifies CD5 and FOXP1 as relevant prognostic biomarkers: report of the prospective SAKK 38/07 study. *Journal of Hematology & Oncology*, 2015; 8: 1-11.
27. VALLANIA FR, et al. Identification of predictive biomarkers for response of R/R DLBCL patients treated with loncastuximab tesirine using low pass whole-genome sequencing (WGS). *Blood*, 2022; 140(Supl. 1): 3551-3552.
28. ZHOU LN, et al. Establish[ment of a dynamic ctDNA monitoring system to predict the prognosis of CAR-T cell therapy in R/R B-NHL patients. *Blood*, 2023; 142: 2278.