

**SBP
DIGITAL**



HEMATO PATOLOGIA

**DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS
EM LINFOMAS B AGRESSIVOS**

Guilherme Rossi Assis de Mendonça

REALIZAÇÃO

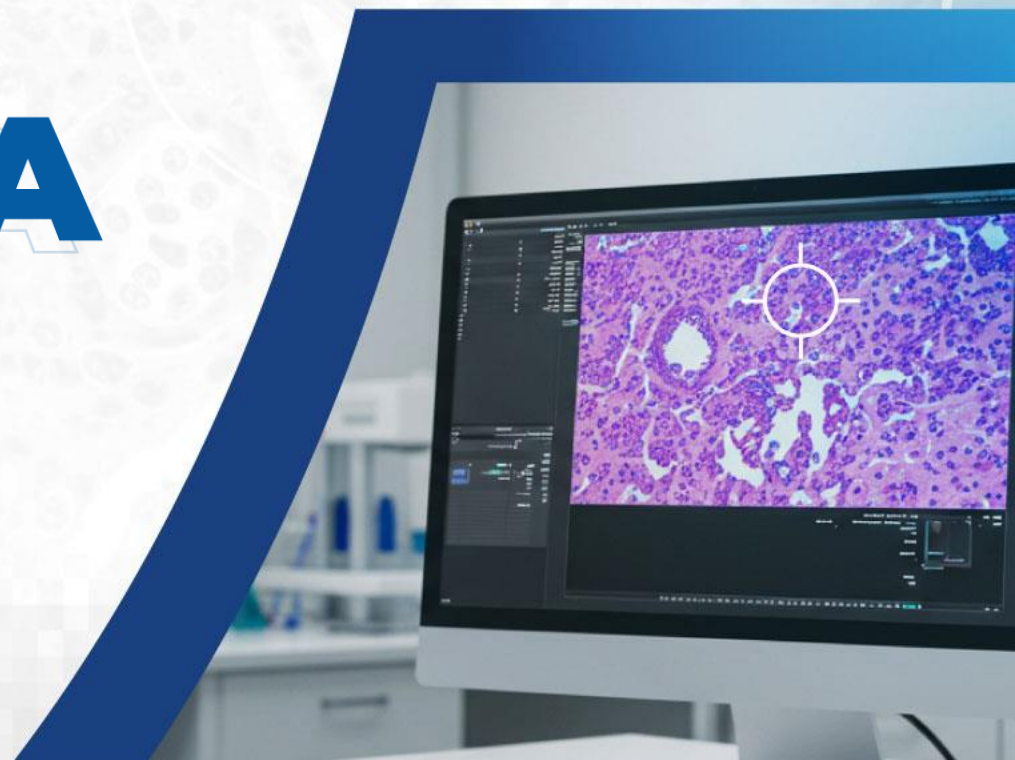


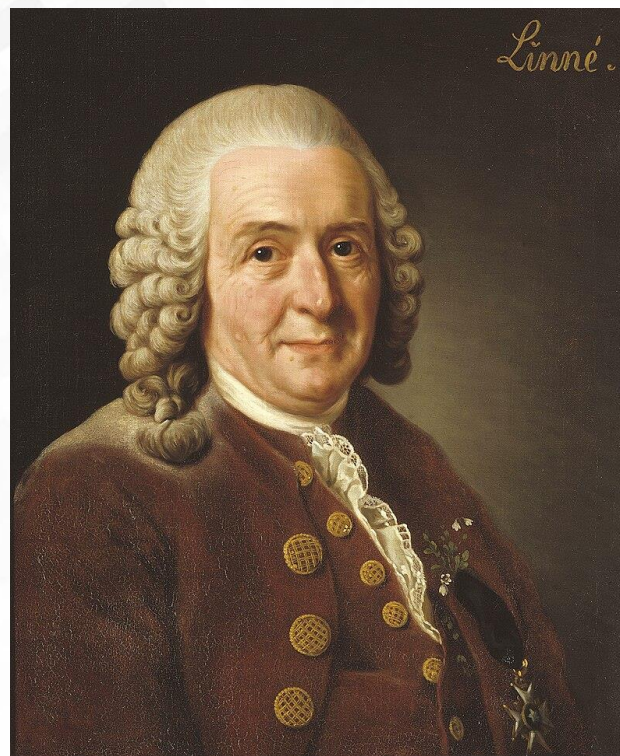
Sociedade
Brasileira de
PATOLOGIA

PATROCÍNIO



NOVARTIS





“Objects are distinguished and known by classifying them methodically and giving them appropriate names. Therefore, **classification** and **name-giving** will be the foundation of our science”.

Carl von Linné, 1735. In: *Systema Naturae*

Neoplasias linfoides **heterogêneas** de acordo com a apresentação clínica e histologia.

Linfoma difuso de grandes células B, SOE

Linfoma de Burkitt

Linfoma de grandes células B rico em células T/histiócitos

Linfoma difuso de grandes células B/linfoma de alto grau com rearranjos MYC e BCL2

Linfoma de grandes células B positivo para ALK

Linfoma de grandes células B com rearranjo IRF4

Linfoma B de alto grau com aberrações 11q

Granulomatose linfomatoide

Linfoma difuso de grandes células B EBV positivo

Linfoma difuso de grandes células B associado à inflamação crônica

Linfoma de grandes células B associado à fibrina

Linfoma de grandes células B associado à sobrecarga de fluidos

Linfoma plasmoblástico

Linfoma primário de grandes células B de sítios imunoprivilegiados

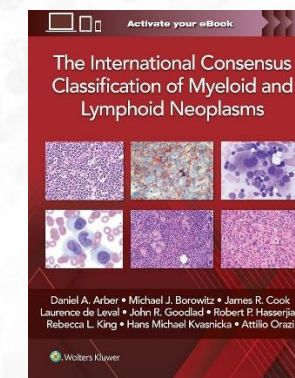
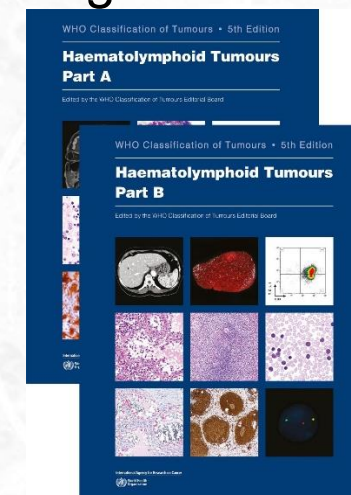
Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, tipo perna

Linfoma intravascular de grandes células B

Linfoma primário de grandes células B mediastinal

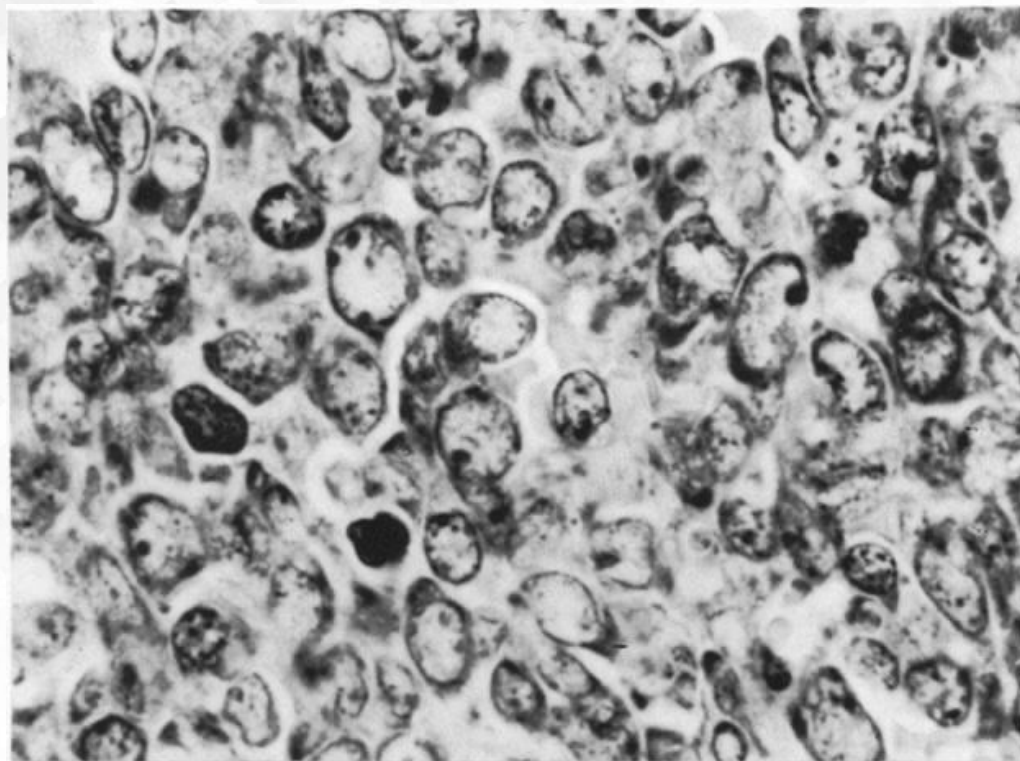
Linfoma de zona cinzenta mediastinal

Linfoma de células B de alto grau, SOE

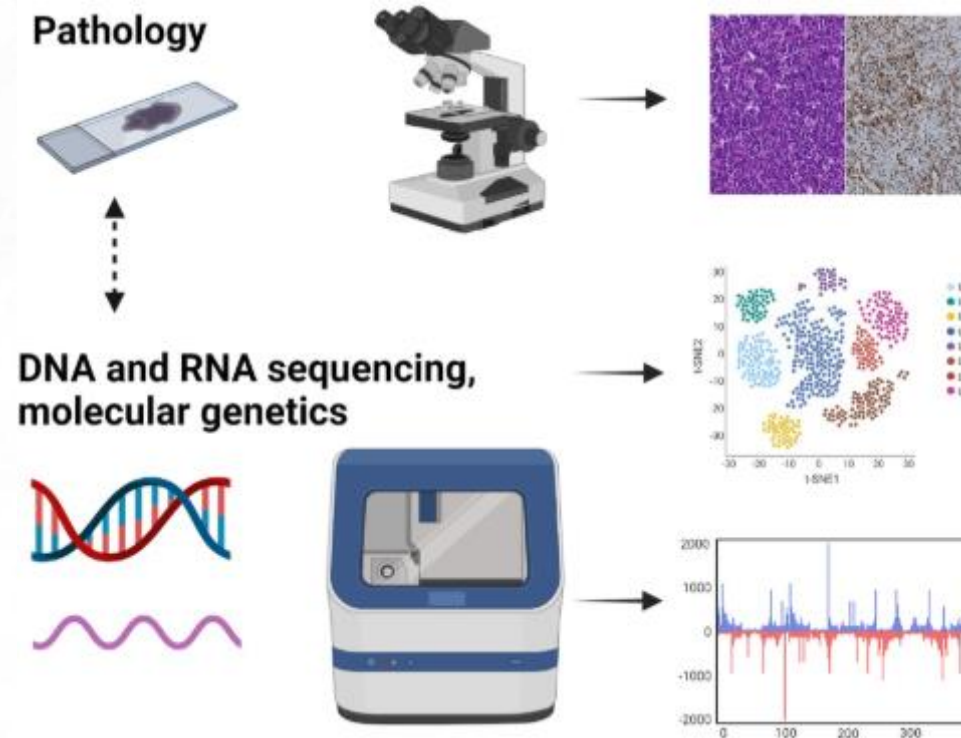


LINFOMAS B AGRESSIVOS - INTRODUÇÃO

Ferramentas diagnósticas:



Antes

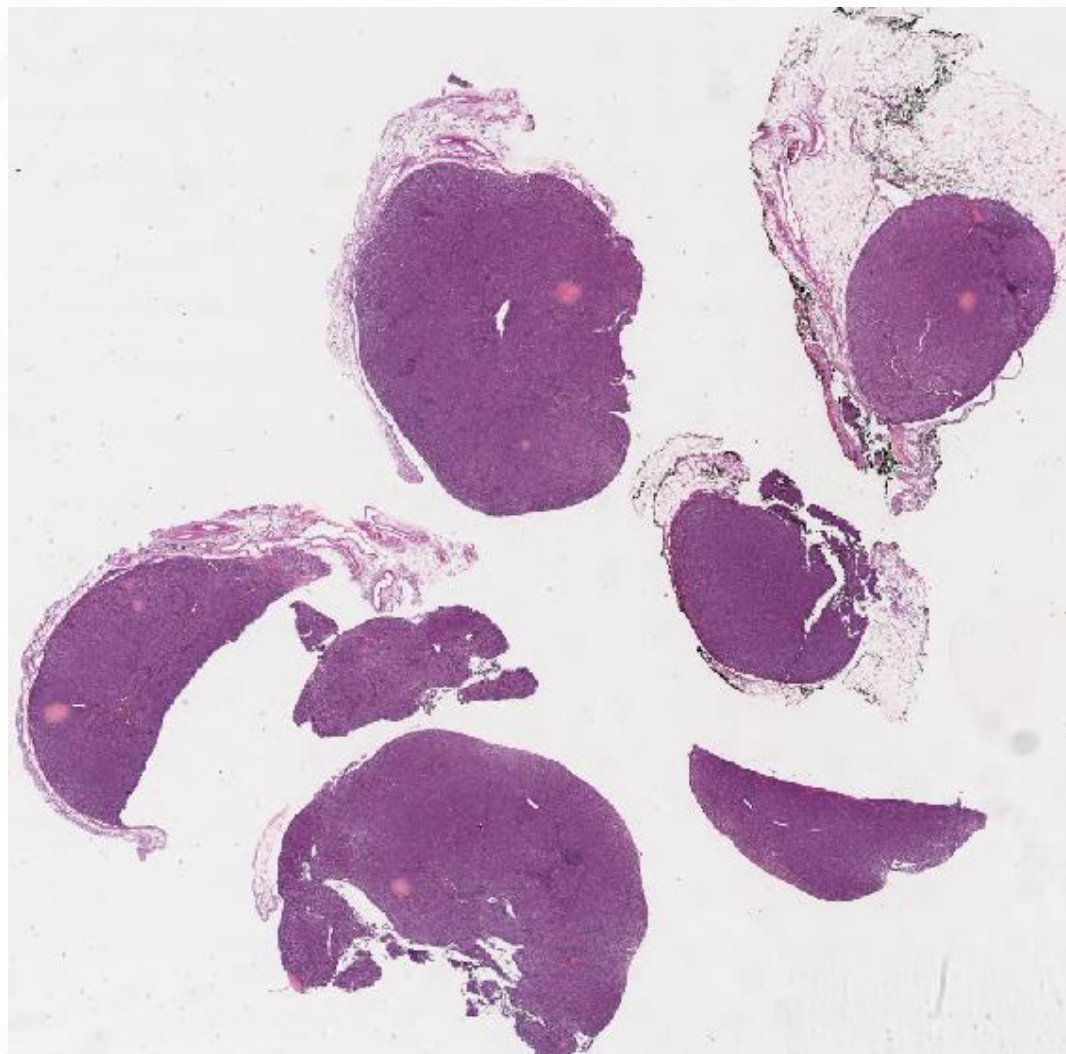


Depois

Lennert et al., 1992; Scheijde-Vermeulen MA et al., 2024

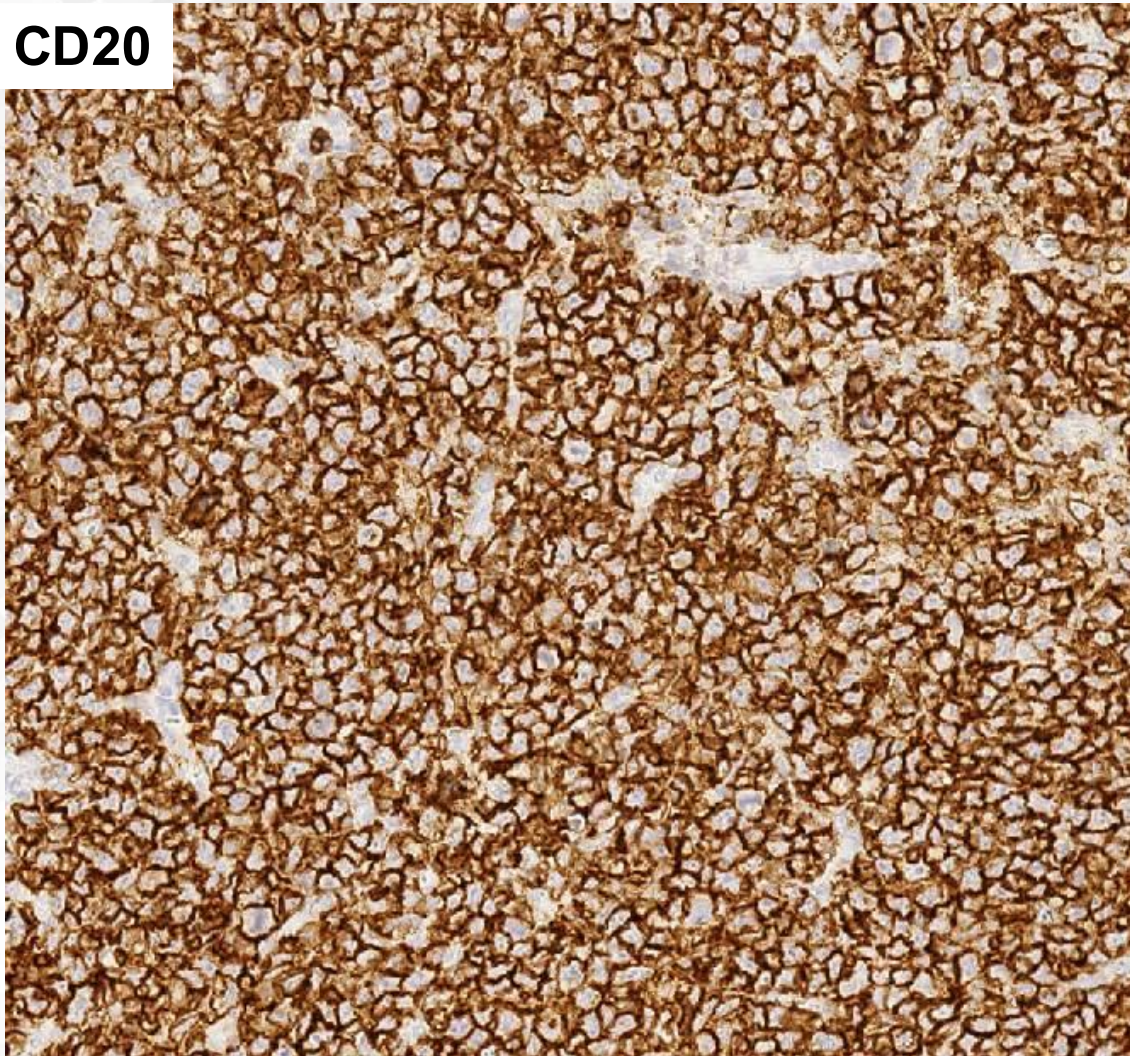
CASO 1 – LINFONODO CERVICAL

Mulher, 52 anos, linfonodomegalia cervical.

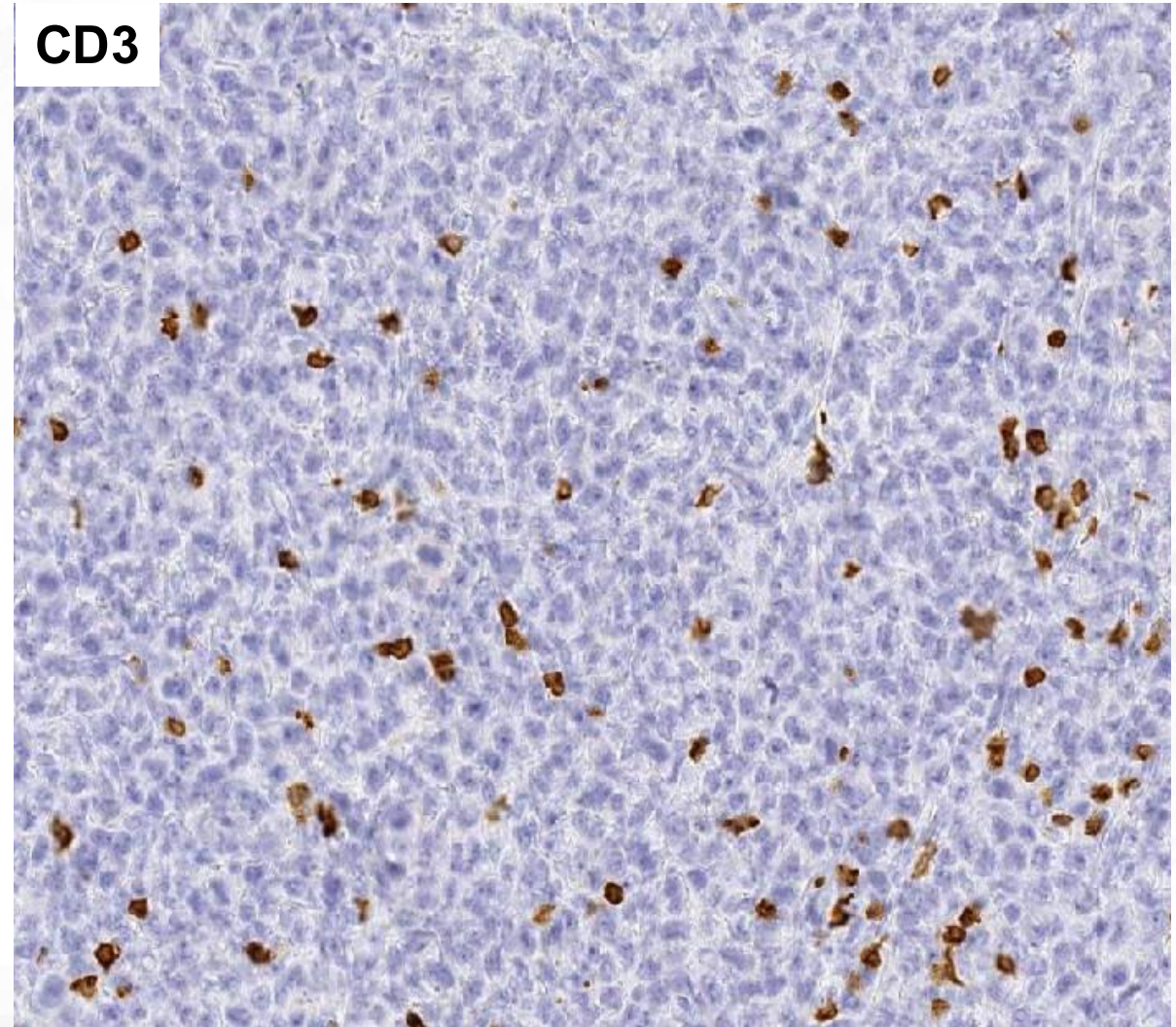


CASO 1 - IMUNOISTOQUÍMICA

CD20

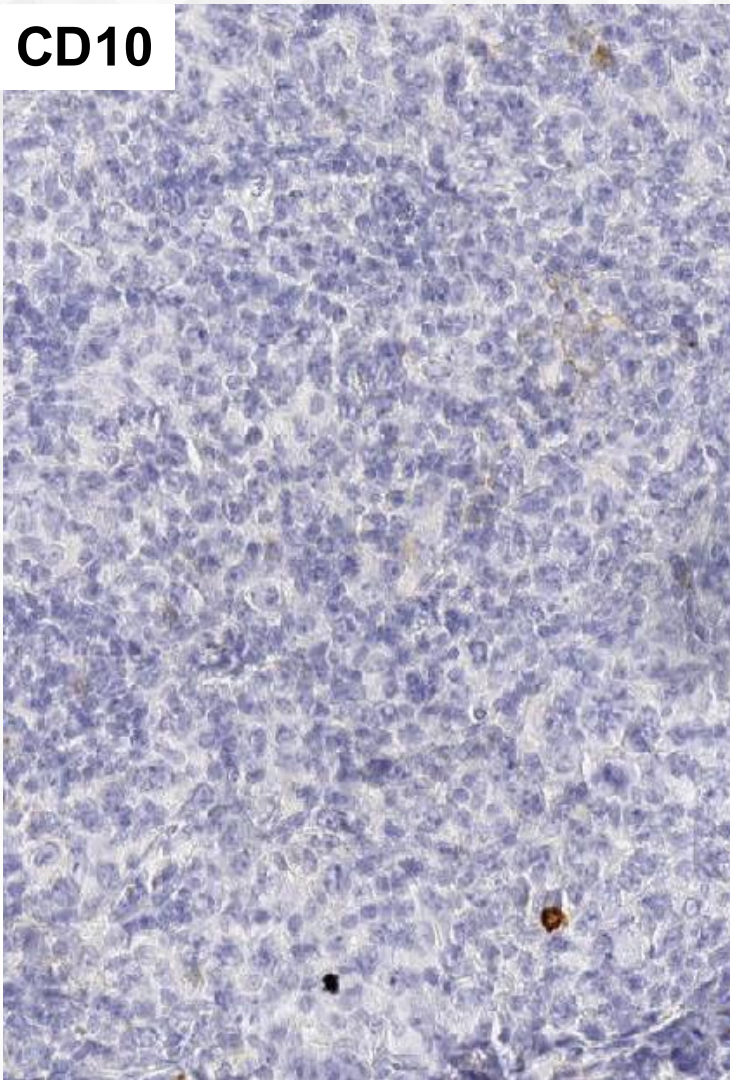


CD3

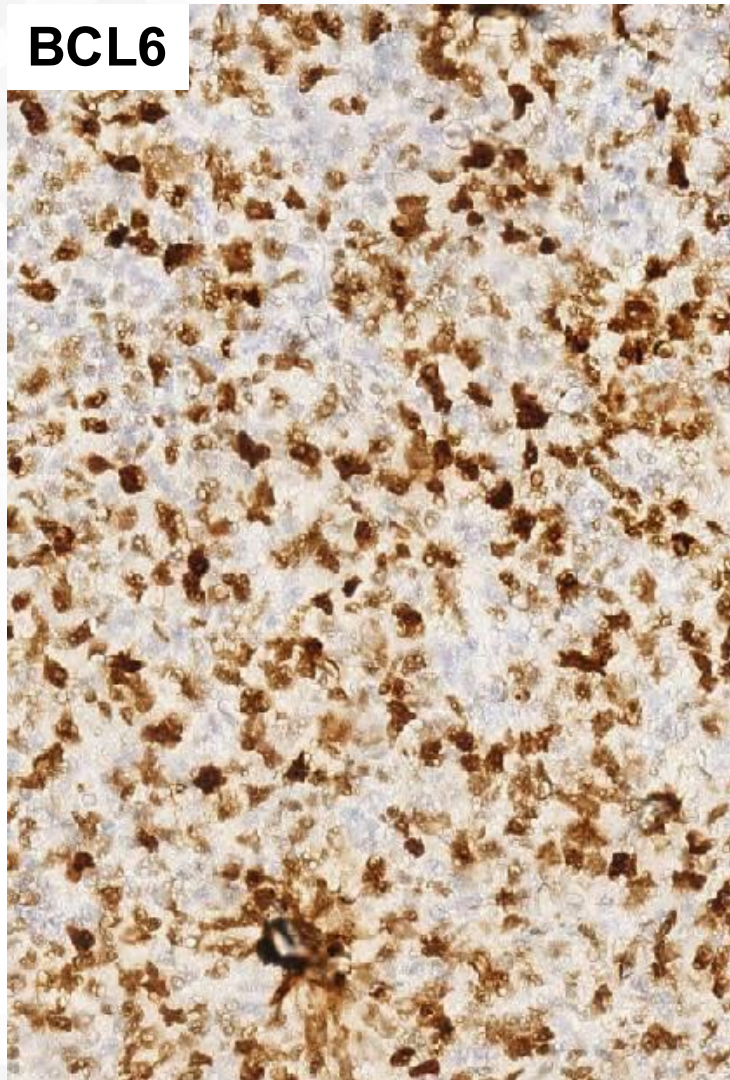


CASO 1 - IMUNOISTOQUÍMICA

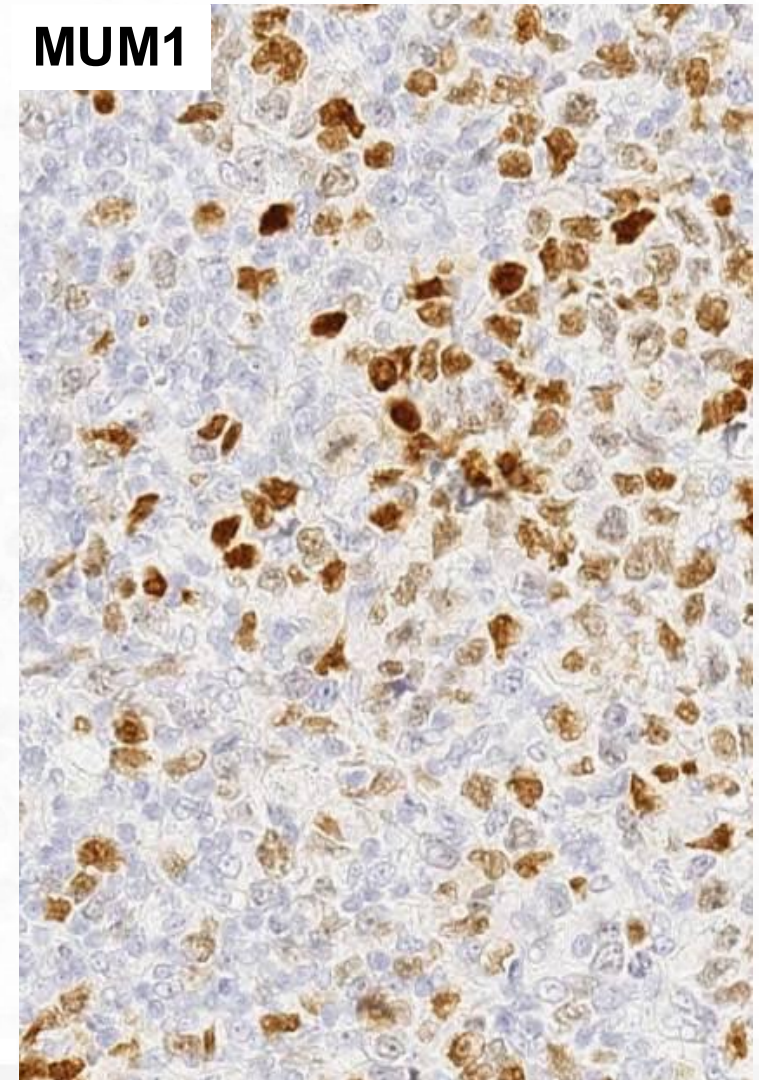
CD10



BCL6

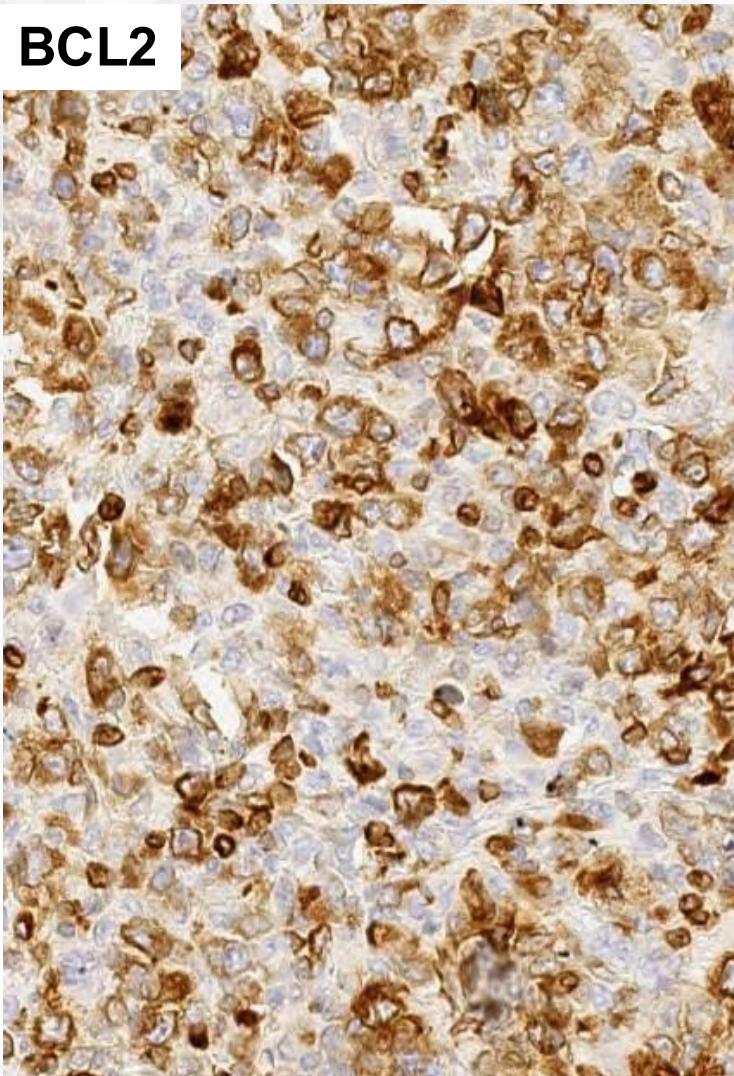


MUM1

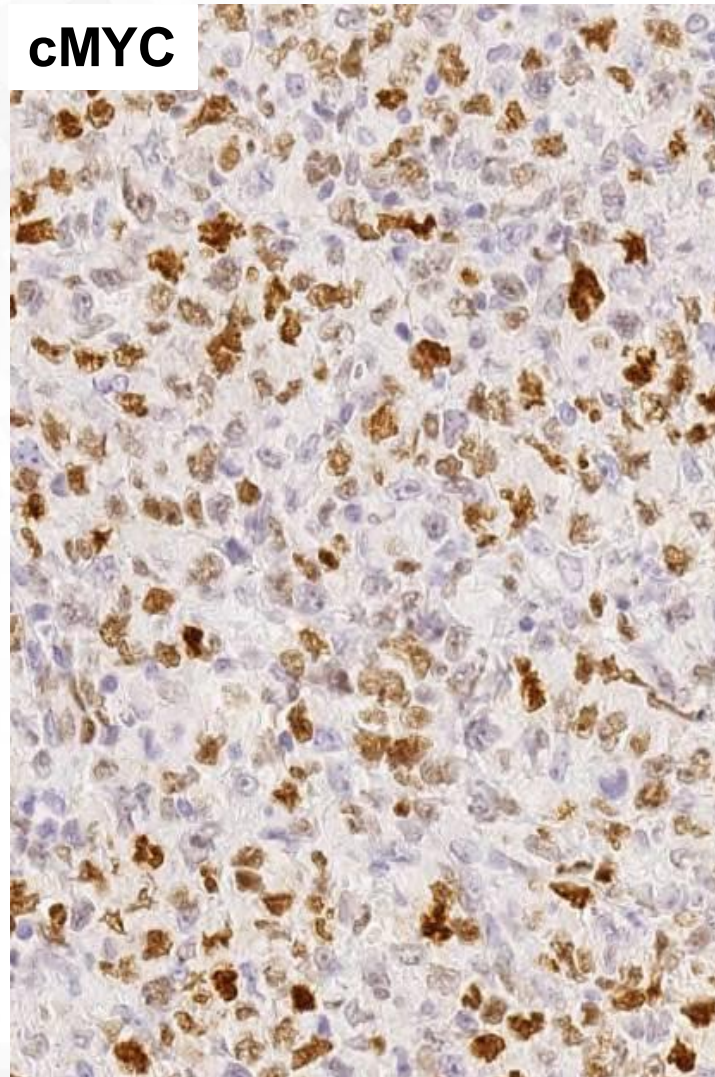


CASO 1 - IMUNOISTOQUÍMICA

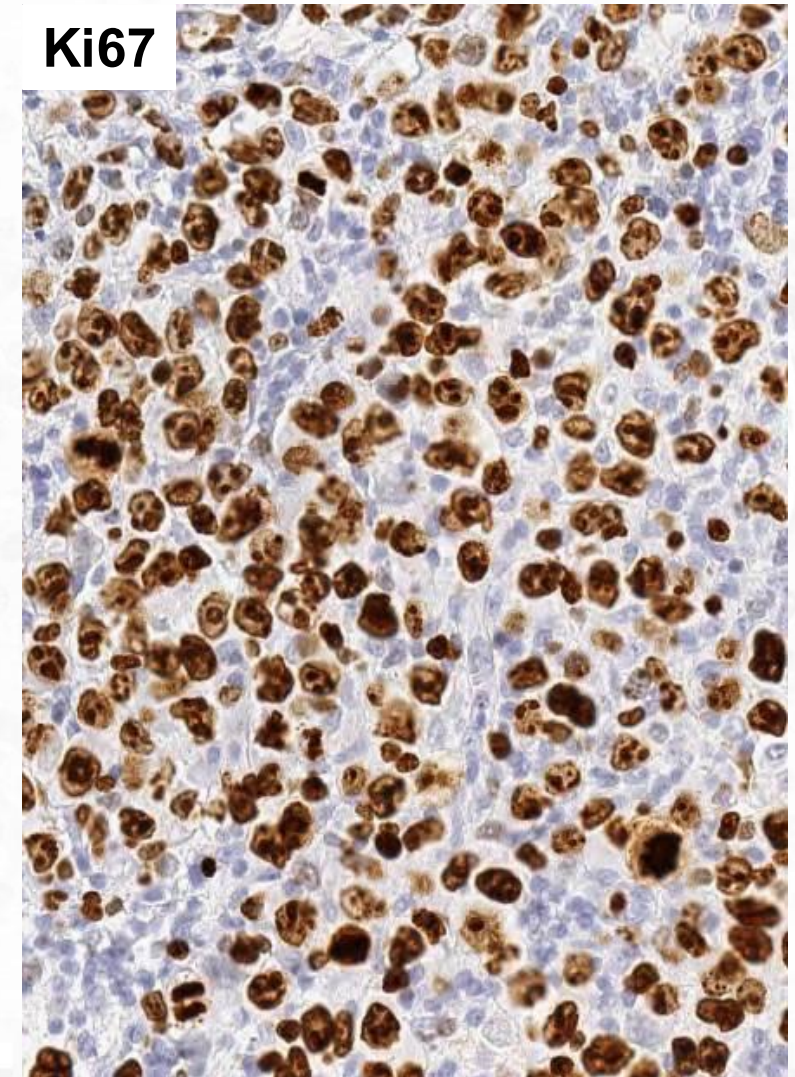
BCL2



cMYC

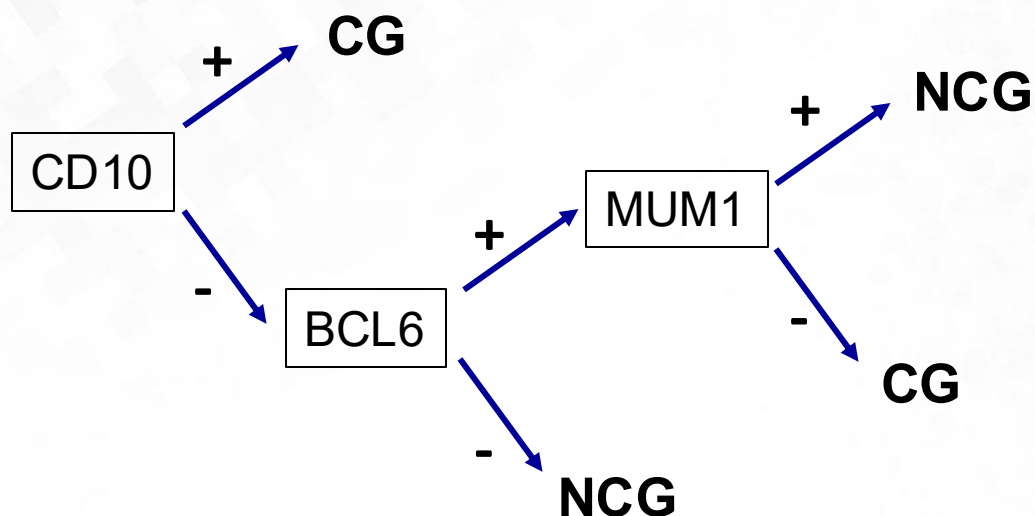


Ki67



Negativo para EBV, CD5, CD30

- Diagnóstico: Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B, SOE (OMS, 2022 e ICC, 2022).
- Classificação (algoritmo de Hans): perfil do tipo “não-centro germinativo”.



- *Cutoff* de expressão: **30%**.
- Perfil NCG: **pior** prognóstico em pacientes tratados com CHOP e R-CHOP (em alguns estudos).

Hans CP, et al. 2004;103(1):275-82.

Critérios diagnósticos – OMS, 2022

1) Essenciais

- Linfoma de grandes células B em padrões difuso ou vagamente nodular;
- Fenótipo B maduro;

2) Desejáveis

- Subtipagem de acordo com a “célula de origem”.

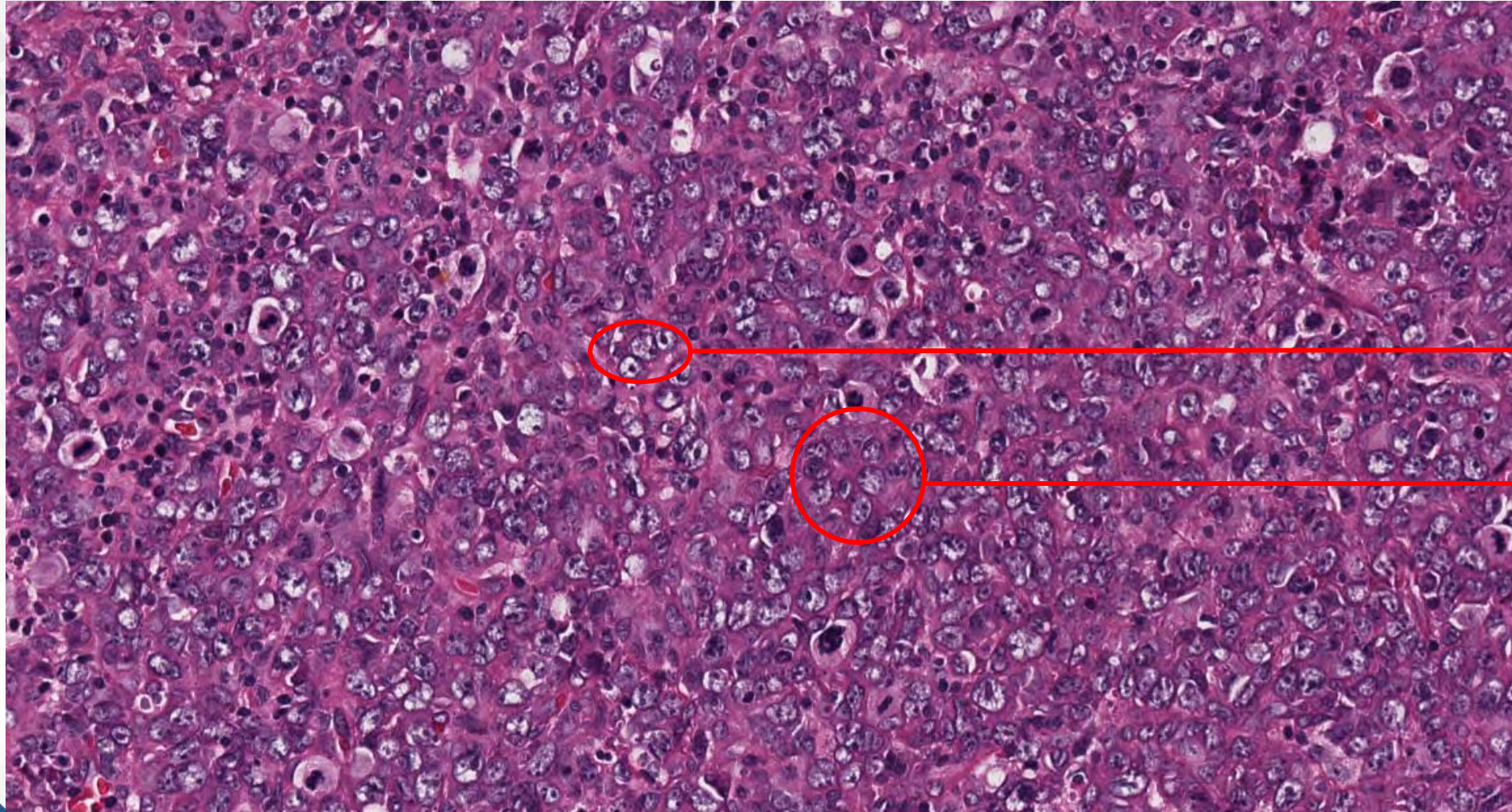
Critérios diagnósticos – ICC, 2022

- Todos os pacientes com linfoma de grandes células B, nodal e extranodal, que **não pertencem a uma categoria diagnóstica específica**.
- Não se trata de uma doença única, mas de um **conjunto** de doenças morfológica, genética e clinicamente diferentes.

Campo E, et al. 2022.
Ott G, et al. 2024.

CASO 1 – INTERPRETAÇÃO DIAGNÓSTICA

- Papel do padrão morfológico na conclusão diagnóstica:



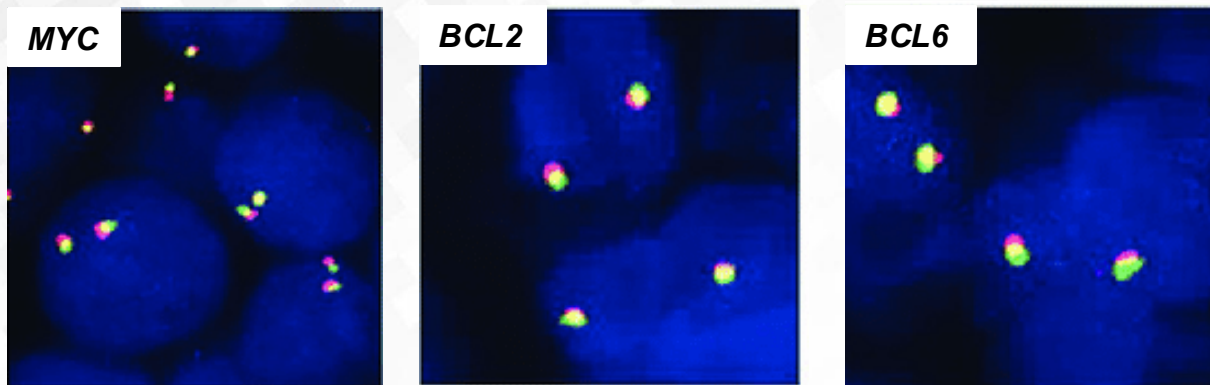
Imunoblastos

Centroblastos

**Pode ter morfologia
anaplásica, epitelióide,
fusiforme...**

CASO 1 – INTERPRETAÇÃO DIAGNÓSTICA

- Devido à dupla expressão de BCL2 e c-MYC, foi solicitado estudo de hibridização in situ fluorescente (FISH).



Ausência de rearranjos (sondas *break-apart*)



- Observação de pelo menos **100 células**;
- Positivo para rearranjo se **>5%** ou **>10%** de células tumorais com sinal alterado.

- Diagnóstico:** Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B, SOE (OMS, 2022 e ICC, 2022).

Bayani J, et al. 2015.
Moore EM, et al. 2017.

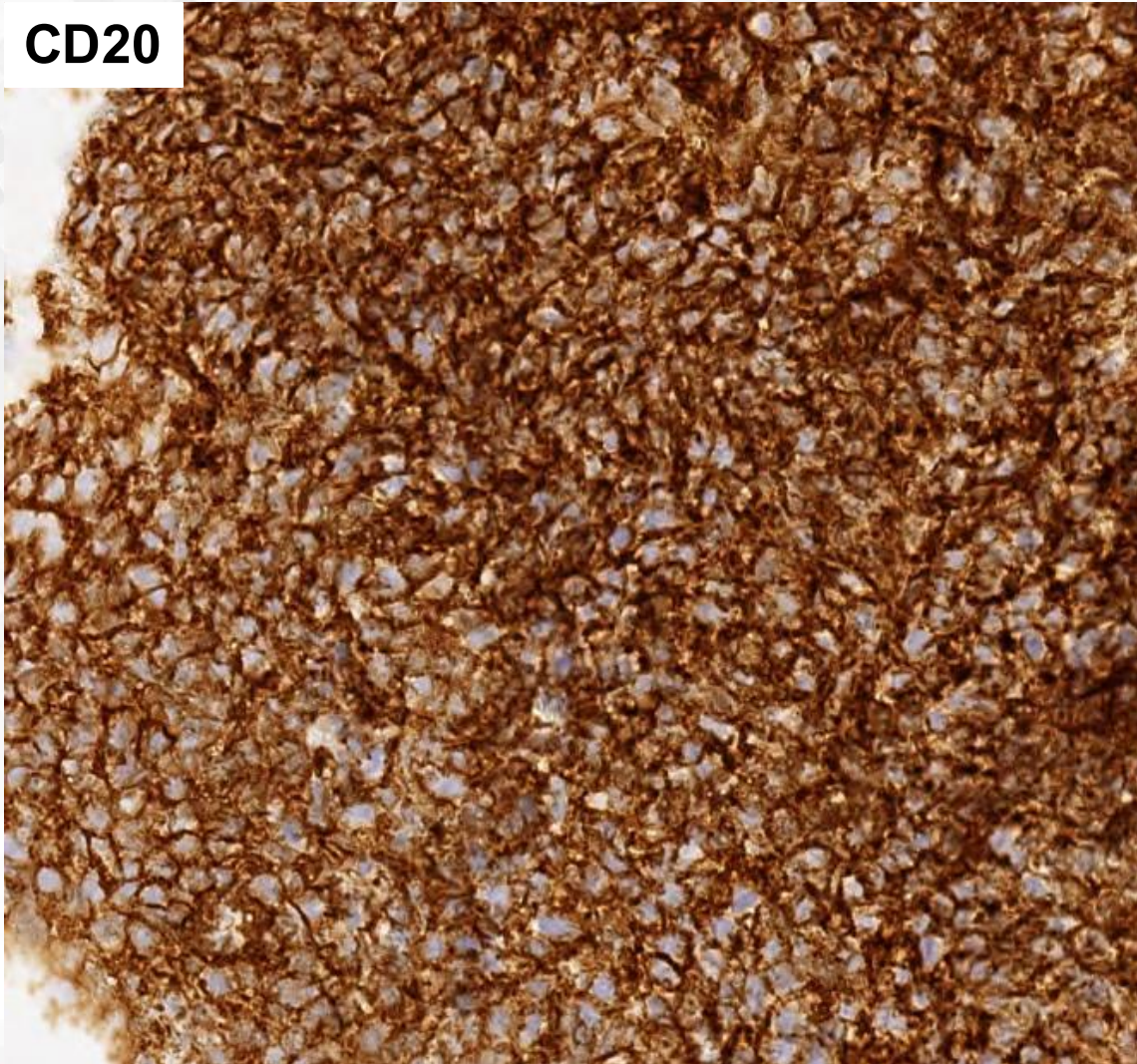
CASO 2 – MASSA RETROPERITONEAL

Homem, 56 anos, massa retroperitoneal.

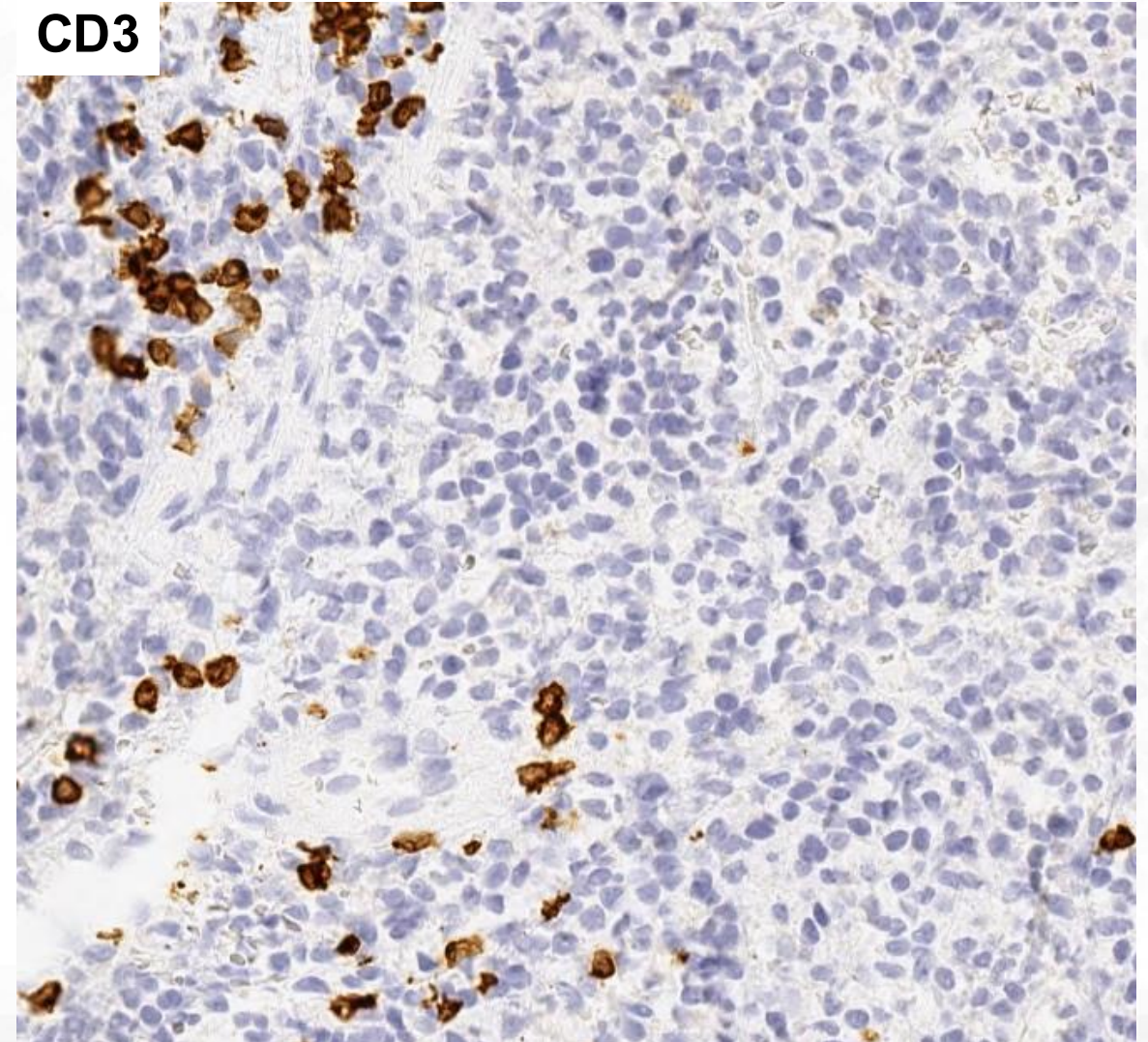


CASO 2 - IMUNOISTOQUÍMICA

CD20

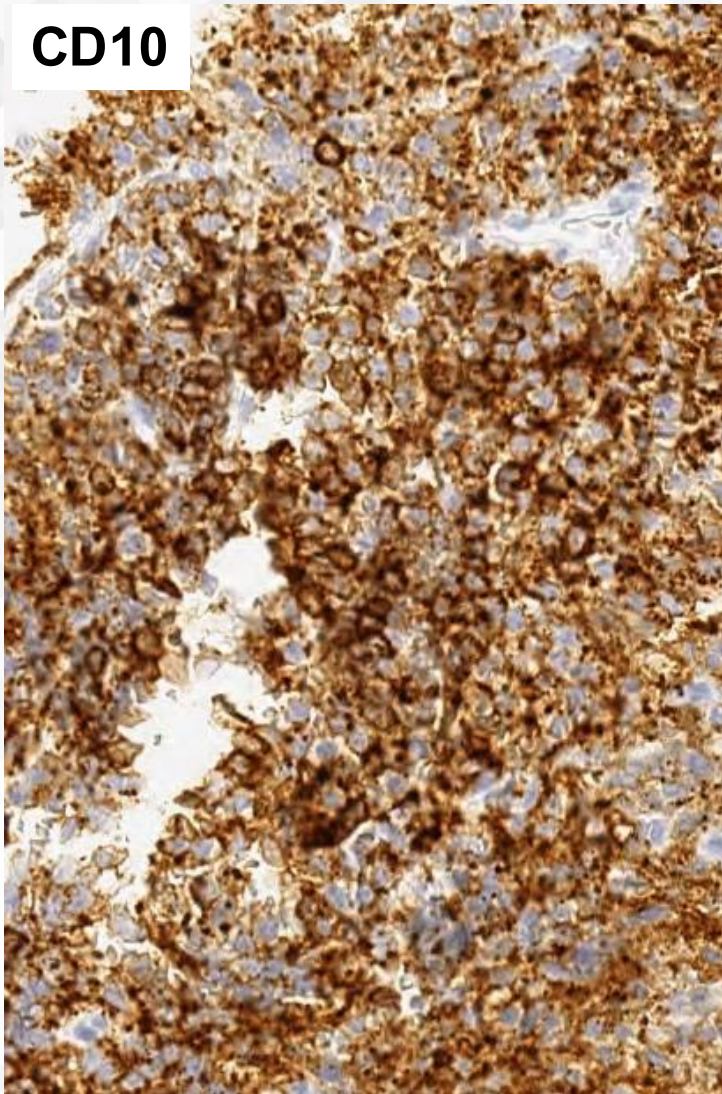


CD3

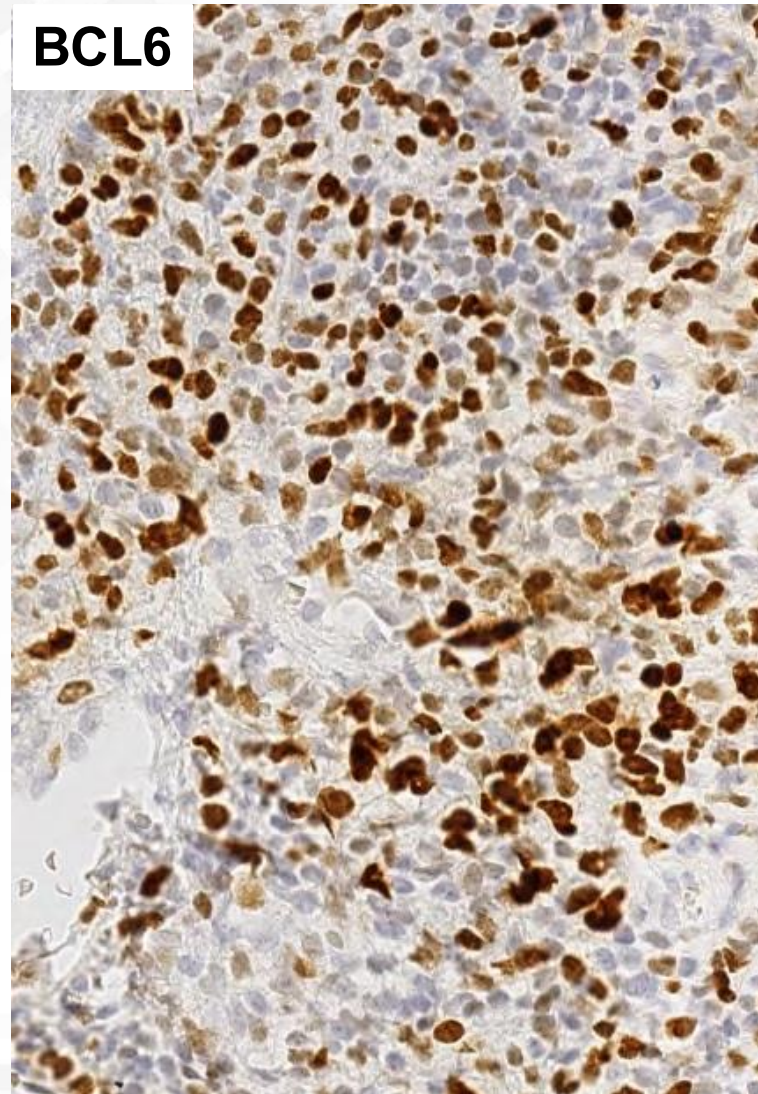


CASO 2 - IMUNOISTOQUÍMICA

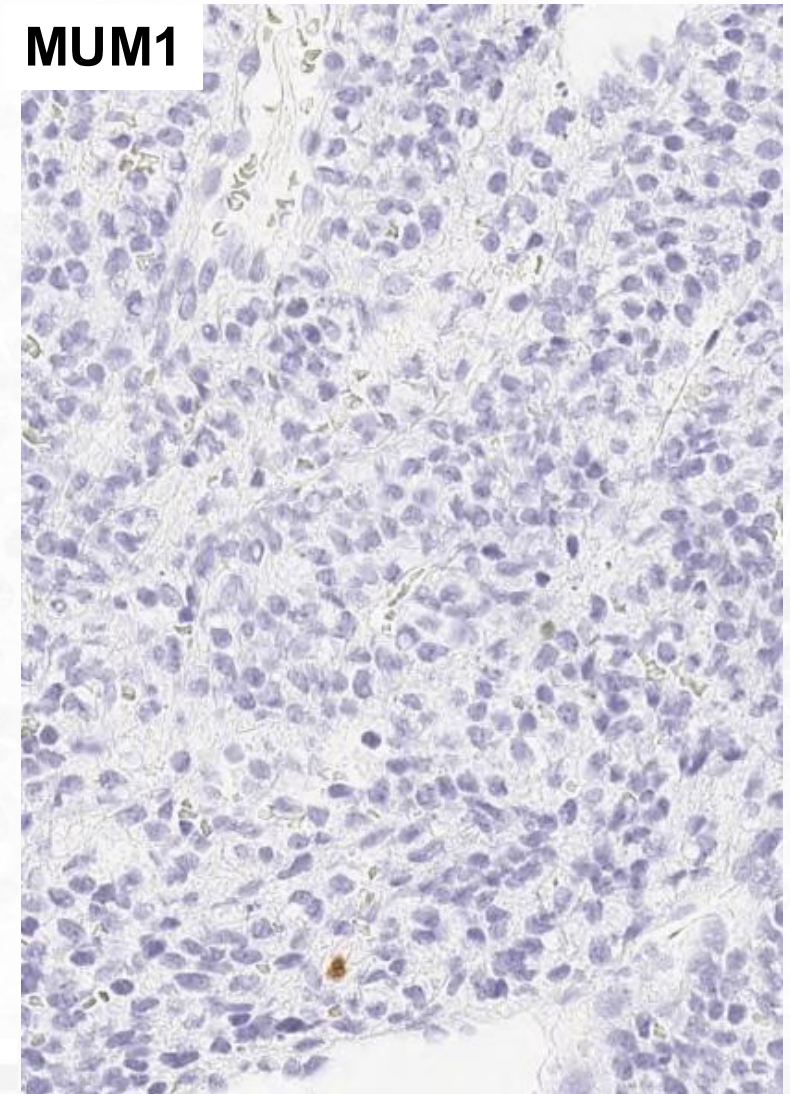
CD10



BCL6

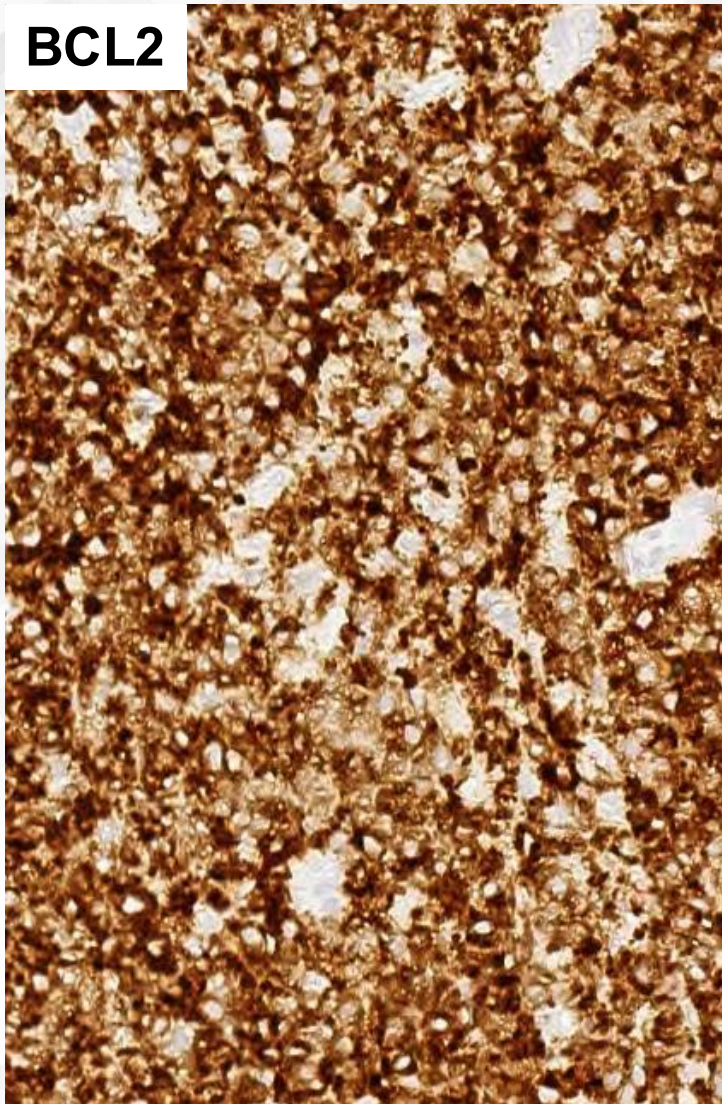


MUM1

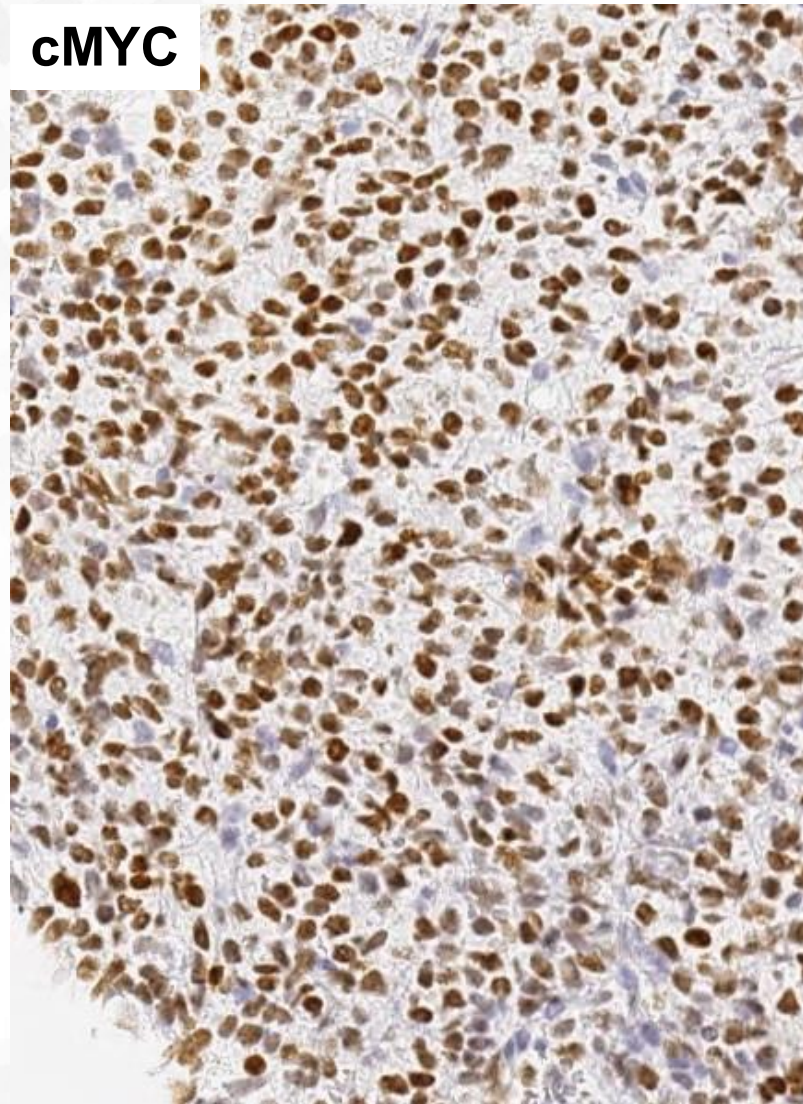


CASO 2 - IMUNOISTOQUÍMICA

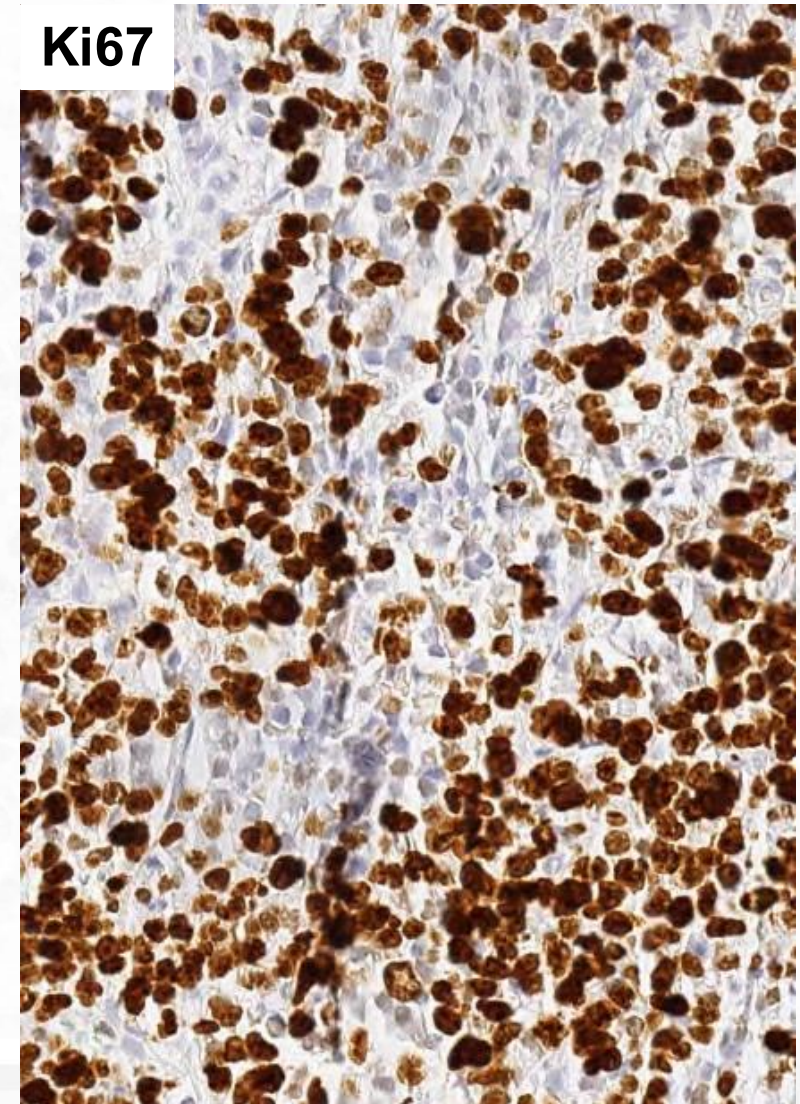
BCL2



cMYC

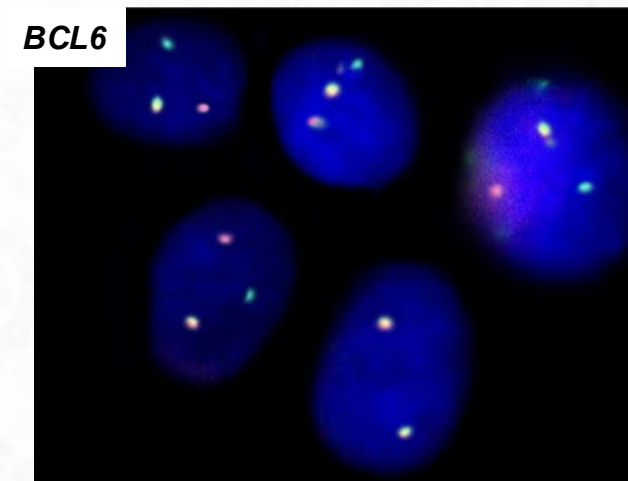
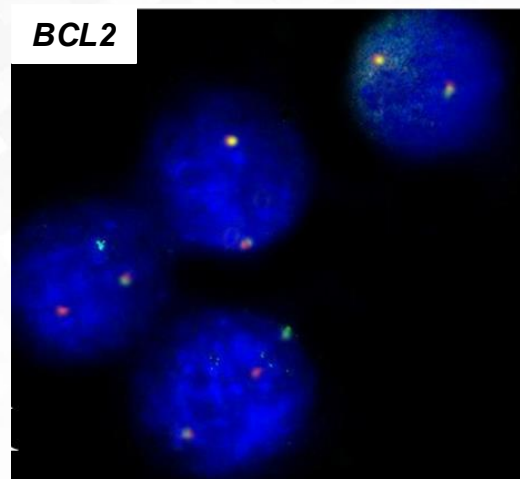
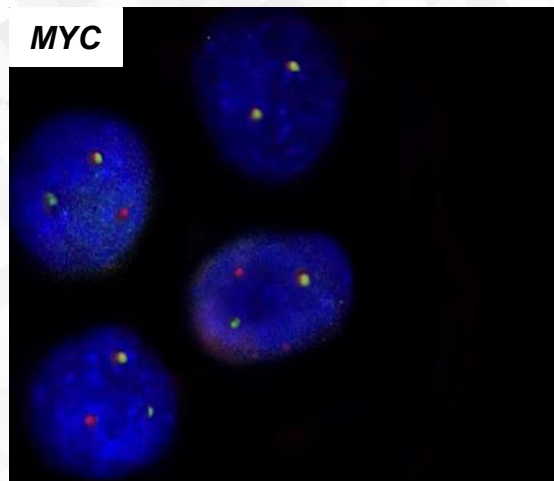


Ki67



- **Diagnóstico:** Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B, SOE (OMS, 2022 e ICC, 2022).
- Classificação (algoritmo de Hans): perfil do tipo “centro germinativo” (CD10+ BCL6+ MUM1-).
- Devido à dupla expressão de BCL2 e c-MYC, foi solicitado estudo de hibridização in situ fluorescente (FISH).

CASO 2 – INTERPRETAÇÃO DIAGNÓSTICA - FISH



Presença de rearranjos nos 3 genes (padrão “triple hit”)

- FISH é capaz de mudar a categoria diagnóstica neste contexto?

CASO 2 – INTERPRETAÇÃO DIAGNÓSTICA

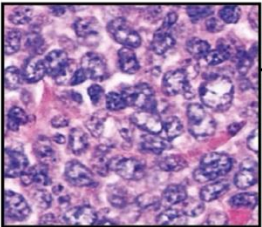
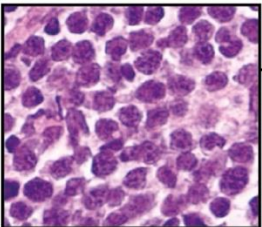
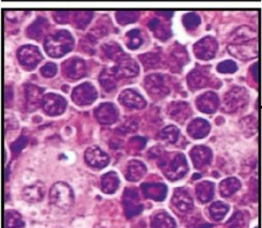


- Diagnóstico imunomorfológico: Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B, SOE (OMS, 2022 e ICC, 2022).

- ~~Diagnóstico imunomorfológico: Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B, SOE (OMS, 2022 e ICC, 2022).~~
↓
- Diagnóstico imunomorfológico e molecular:
 - Linfoma difuso de grandes células B/B de alto grau com rearranjos em *MYC* e *BCL2* (OMS, 2022).
 - Linfoma B de alto grau com rearranjos em *MYC* e *BCL2* (ICC, 2022).

Por quê? Geneticamente são **homogêneos** (perfil genômico do tipo “centro germinativo”), possuem **pior sobrevida** e podem se beneficiar de **esquemas mais agressivos** (e.g. R-EPOCH).

CASO 2 – INTERPRETAÇÃO DIAGNÓSTICA

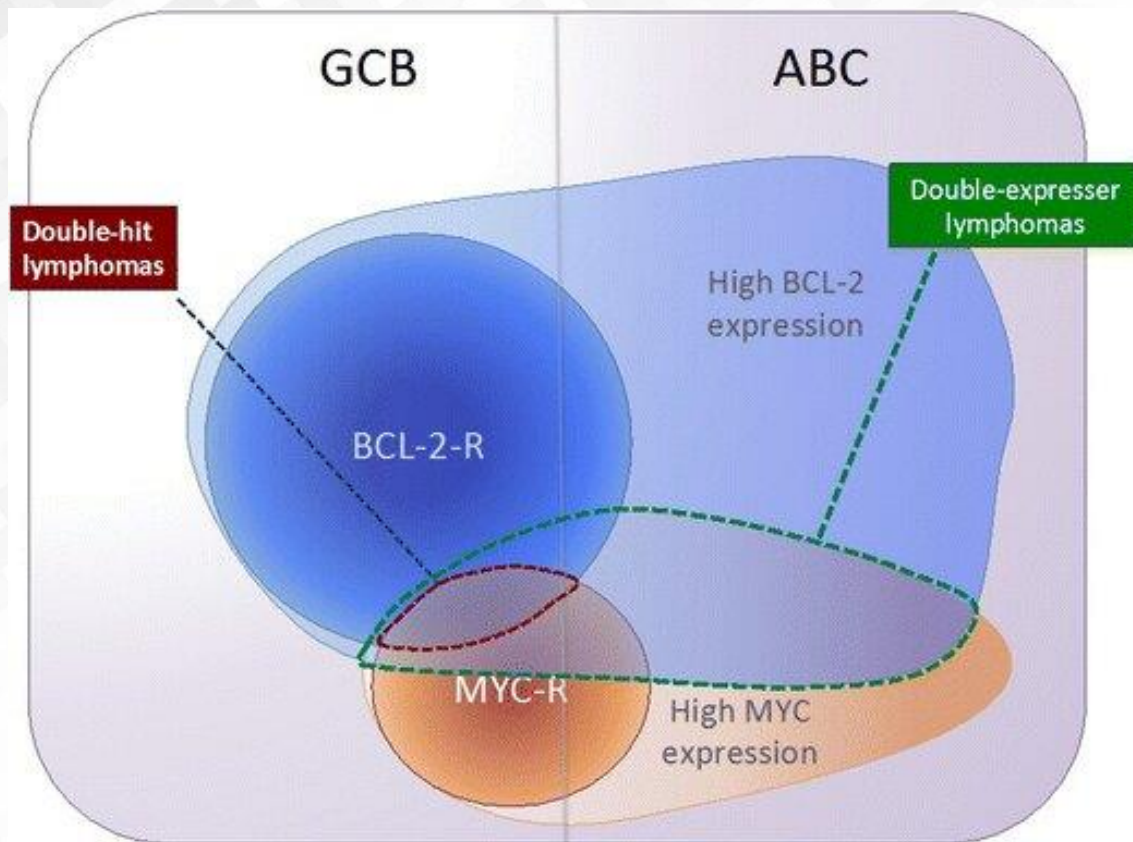
Morphology	Genetic changes	WHO-5 diagnosis	ICC diagnosis	Immunophenotype			
				CD34	TdT	BCL2	GCB
DLBCL-like							
	<i>MYC-G</i>	<i>BCL2-R or G, BCL6-R or G</i>	DLBCL, NOS	-	-	+/-	+/-
	<i>MYC-R</i>	<i>BCL2-G, BCL6-G</i>	DLBCL, NOS	-	-	+/-	+/-
		<i>BCL2-R, BCL6-R or G</i>	DLBCL with <i>MYC</i> and <i>BCL2 R</i>	-	-/+	++/-	++/-
		<i>BCL2-G, BCL6-R</i>	DLBCL, NOS	-	-/+	+/-	+/-
Blastoid							
	<i>MYC-G</i>	<i>BCL2-R or G, BCL6-R or G</i>	HGBL, NOS	-	-	+/-	+/-
	<i>MYC-R</i>	<i>BCL2-G, BCL6-G</i>	HGBL, NOS	-	-	+/-	+/-
		<i>BCL2-R, BCL6-R or G</i>	HGBL with <i>MYC</i> and <i>BCL2 R</i>	-	-/+	++/-	++/-
		<i>BCL2-G, BCL6-R</i>	HGBL, NOS	-	-/+	+/-	+/-
Burkitt-like							
	<i>MYC-G</i>	<i>BCL2-R or G, BCL6-R or G</i>	HGBL, NOS	-	-	+/-	+/-
	<i>MYC-R</i>	<i>11q gain/loss, BCL2-G, BCL6-G</i>	HGBL with 11q aberration ^b	-	-	-	+
		<i>IG::MYC, BCL2-G, BCL6-G</i>	Burkitt lymphoma	-	-	-	+
		<i>BCL2-R, BCL6-R or G</i>	HGBL with <i>MYC</i> and <i>BCL2 R</i>	-	-/+	++/-	++/-
		<i>BCL2-G, BCL6-R</i>	HGBL, NOS	-	-/+	+/-	+/-

← OMS / ICC

Campo E et al., 2022; Moore E et al., 2025.

CASO 2 – INTERPRETAÇÃO DIAGNÓSTICA

Double hit (DH) vs duplo expressor (DE)

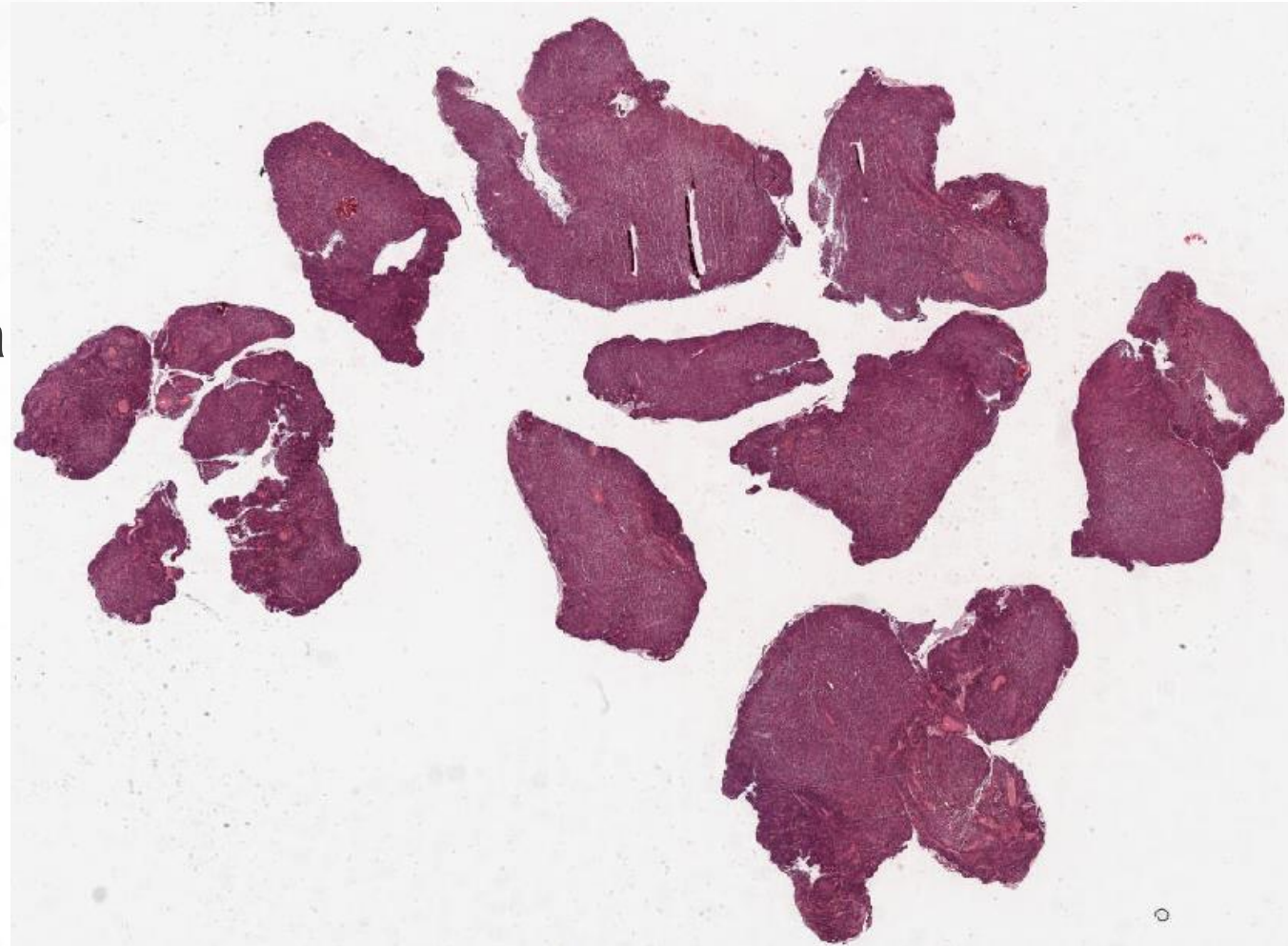


<i>Double hit</i>	Duplo expressor
Mais raro	Mais comum (5x)
Diagnóstico por FISH	Diagnóstico por IH
Mais comumente CG	Mais comumente NCG
Papel prognóstico mais consistente	Papel prognóstico menos consistente

Dunleavy K, 2015; Swerdlow, 2020.

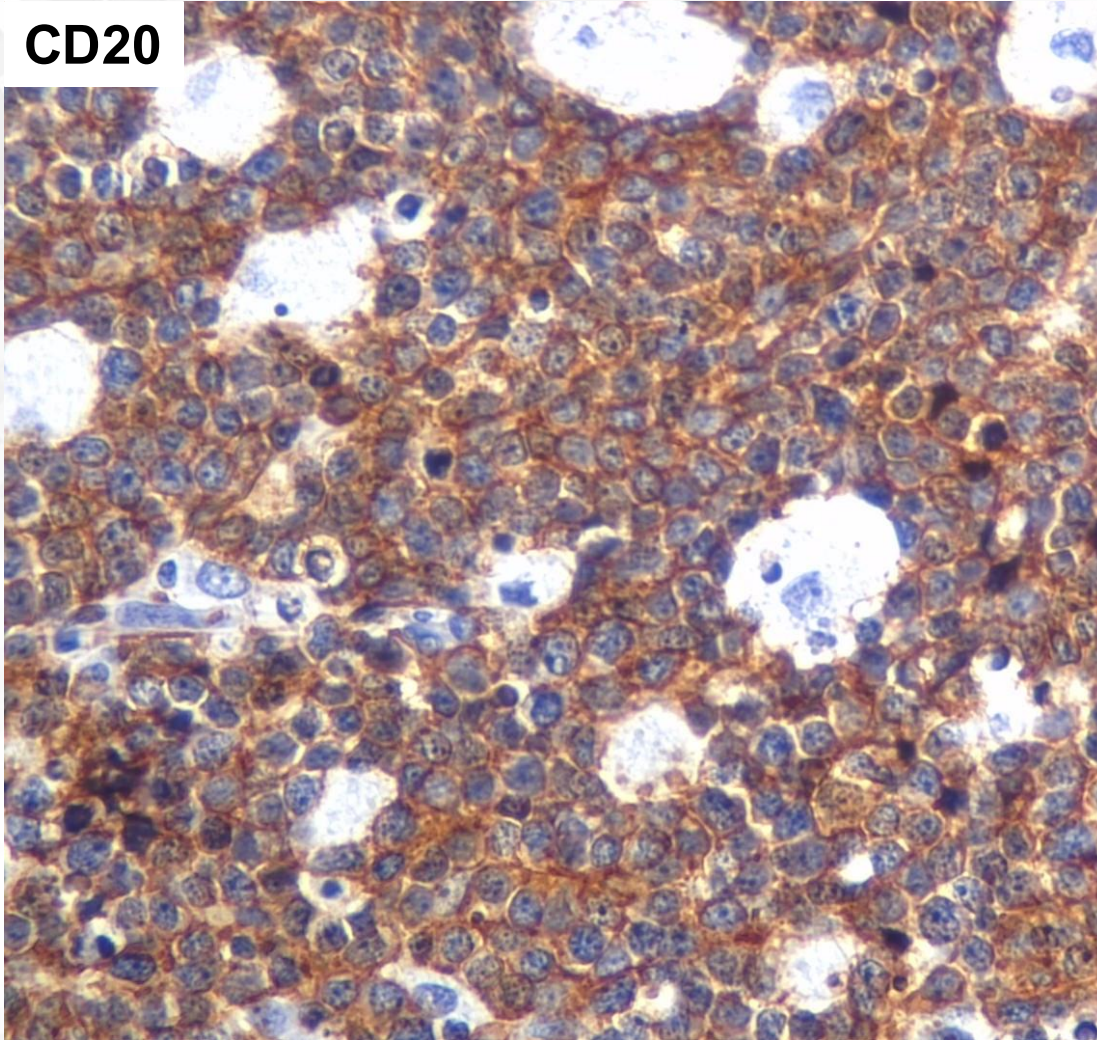
CASO 3 – LINFONODO INGUINAL

Homem, 50 anos, linfonodomegalia generalizada. Realizadas biópsias de lesão em mandíbula e de linfonodo inguinal.

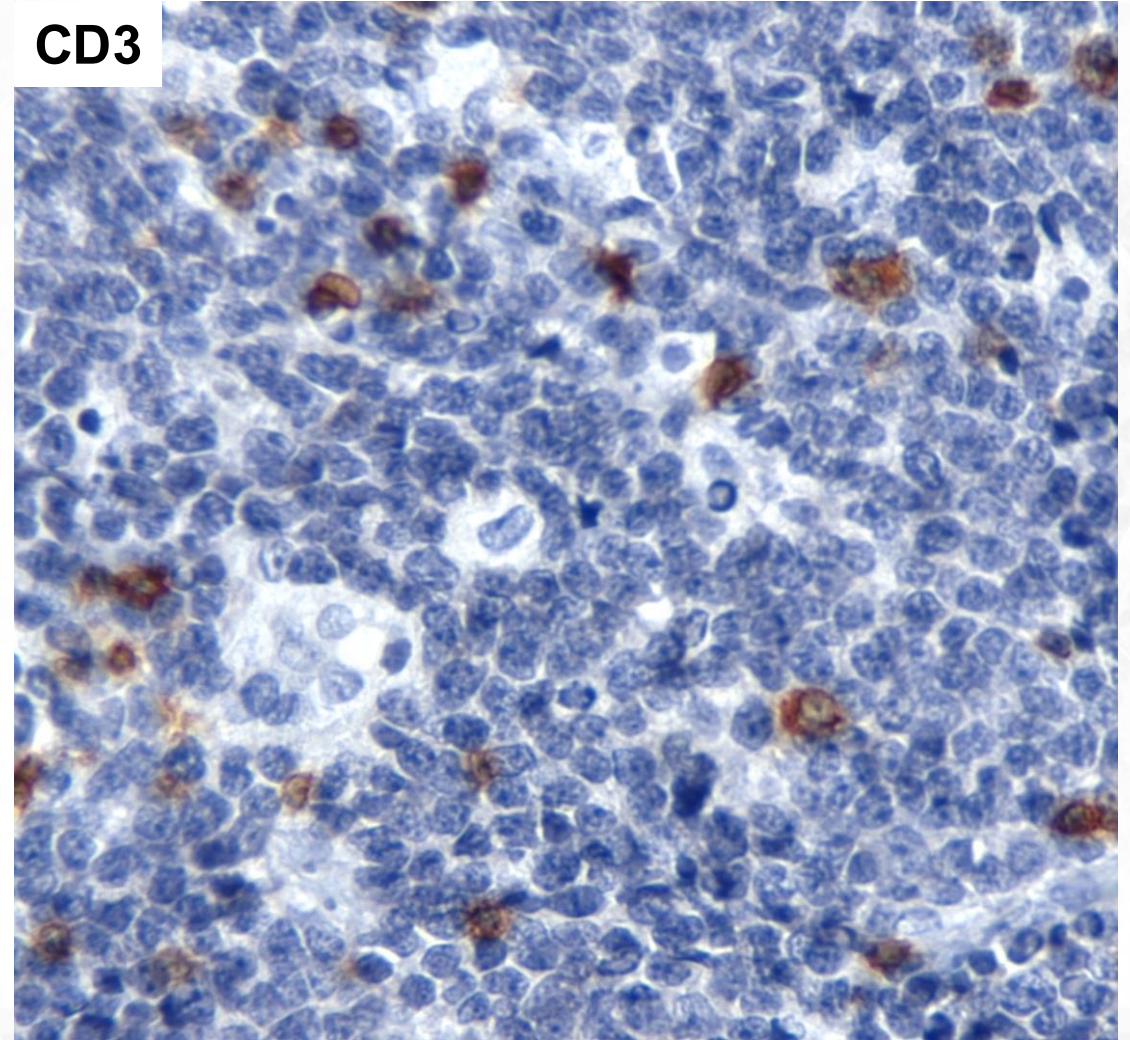


CASO 3 - IMUNOISTOQUÍMICA

CD20

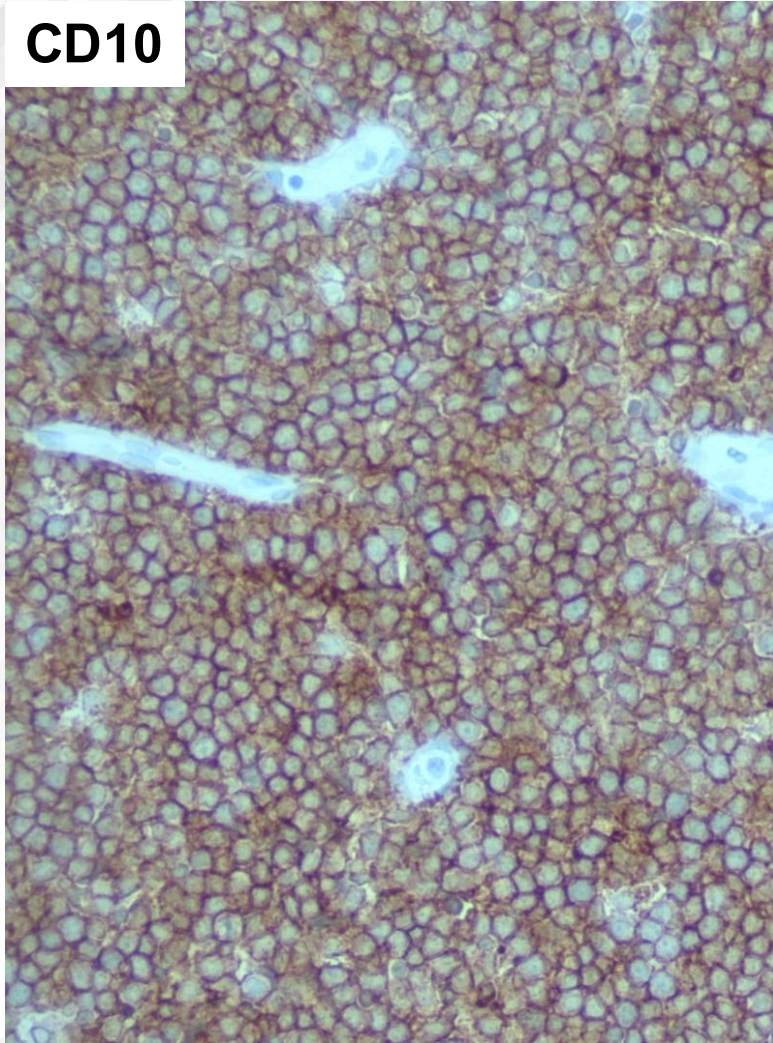


CD3

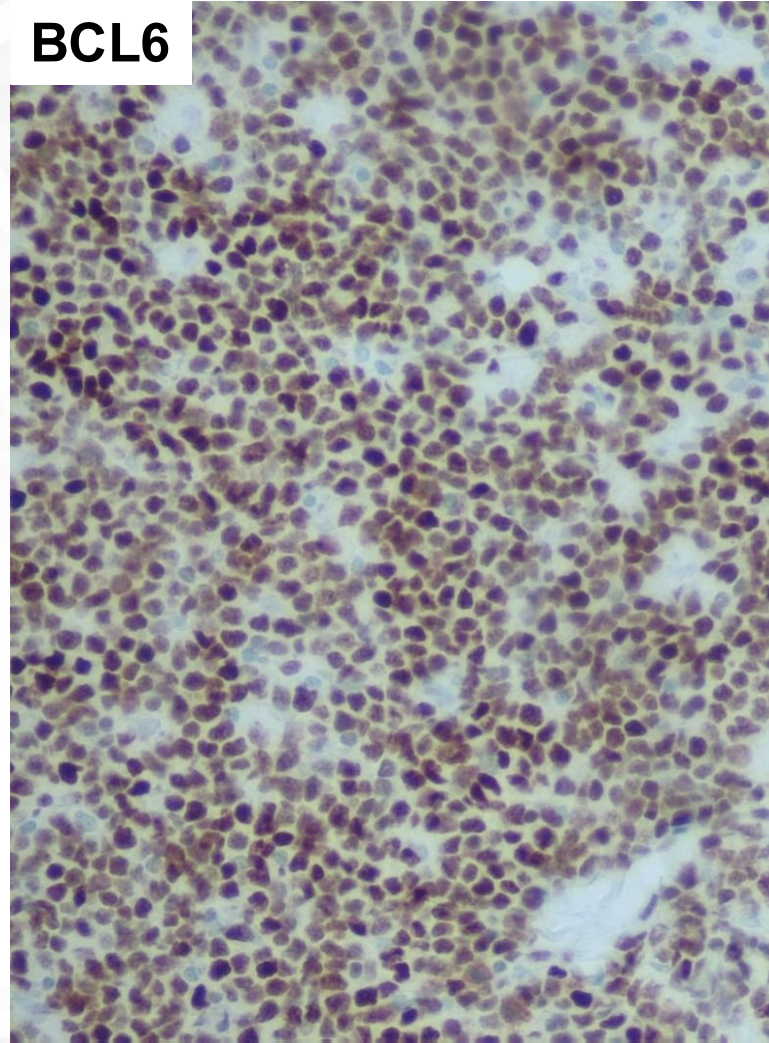


CASO 3 - IMUNOISTOQUÍMICA

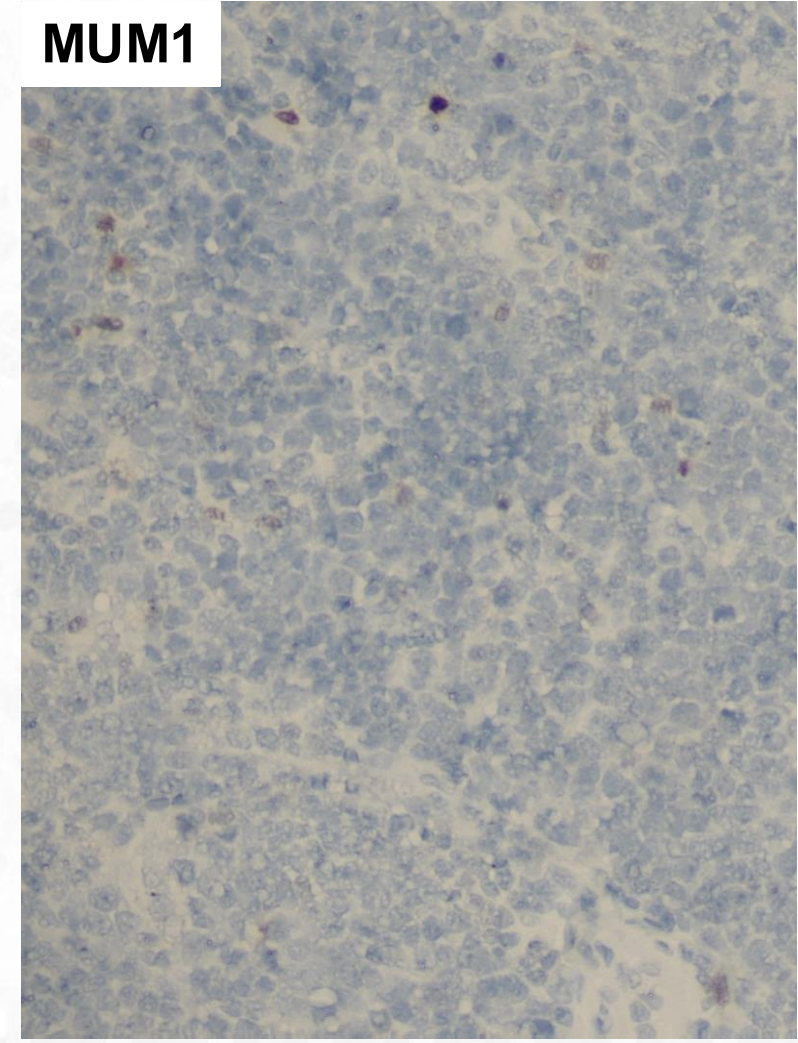
CD10



BCL6

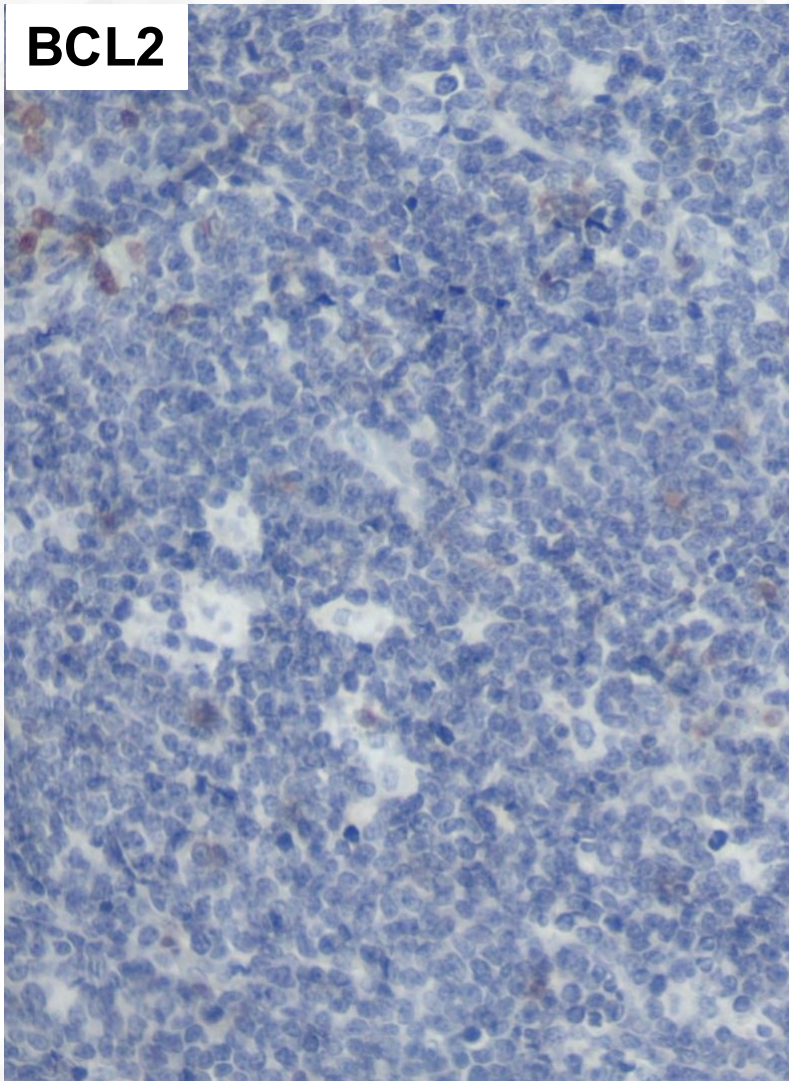


MUM1

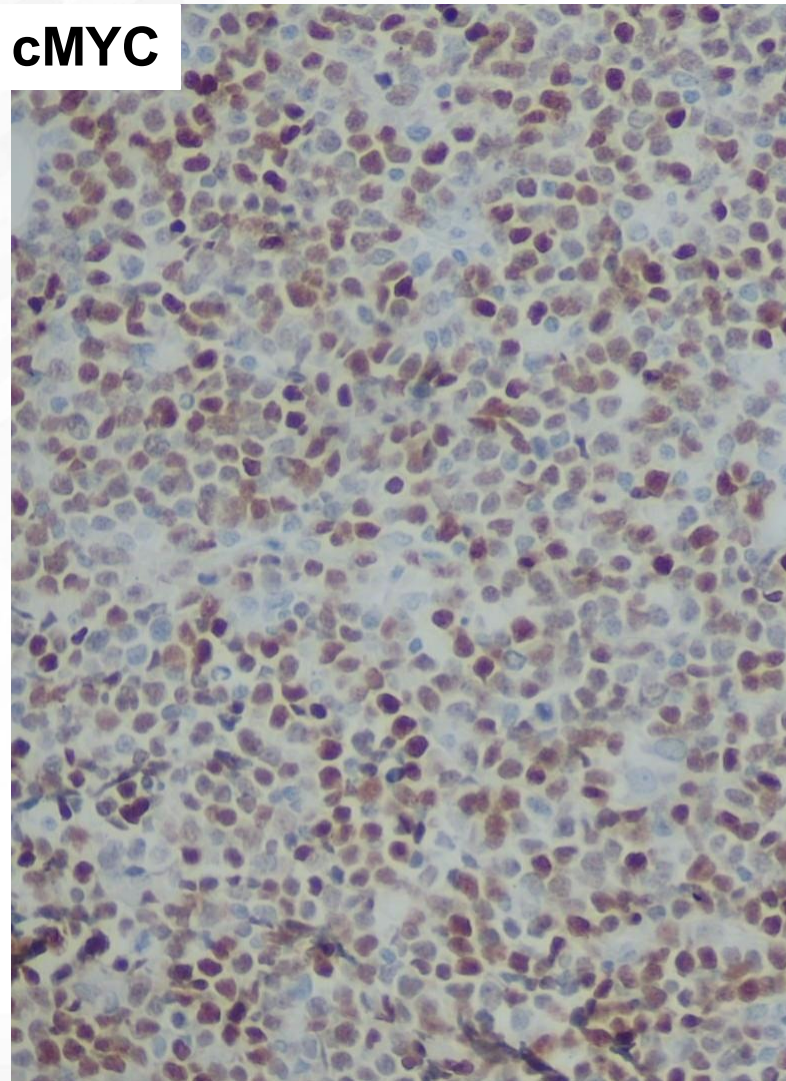


CASO 3 - IMUNOISTOQUÍMICA

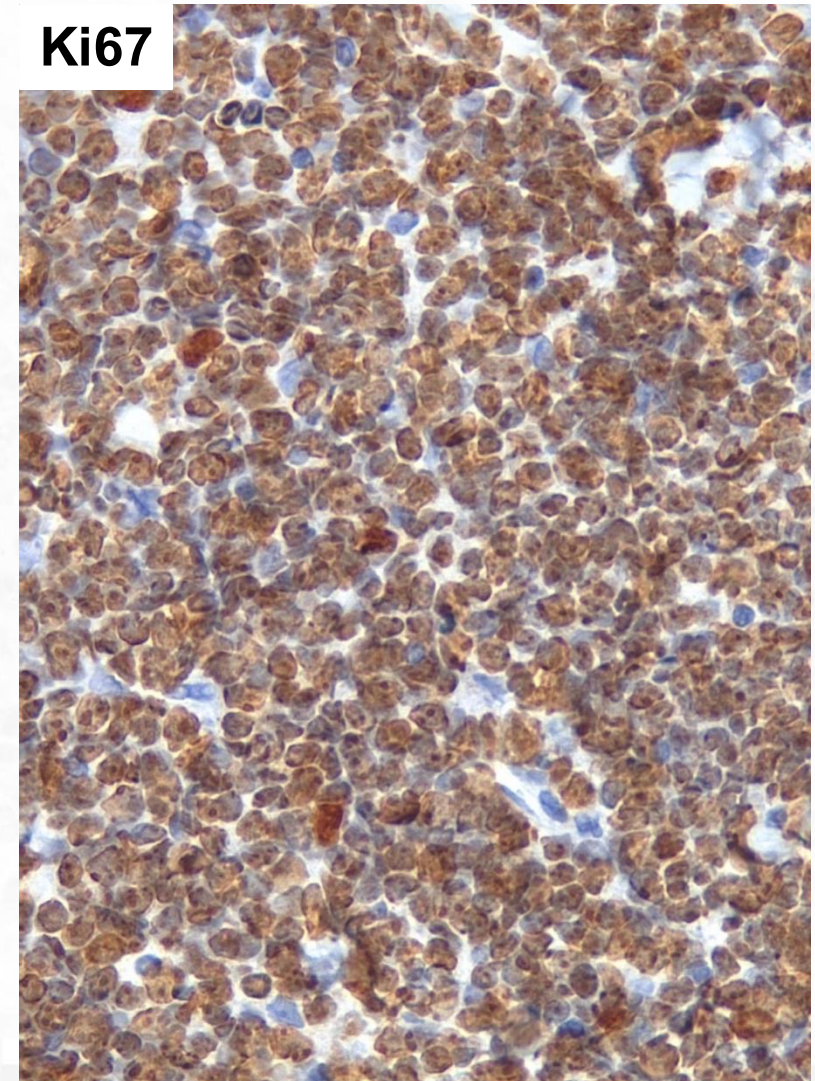
BCL2



cMYC

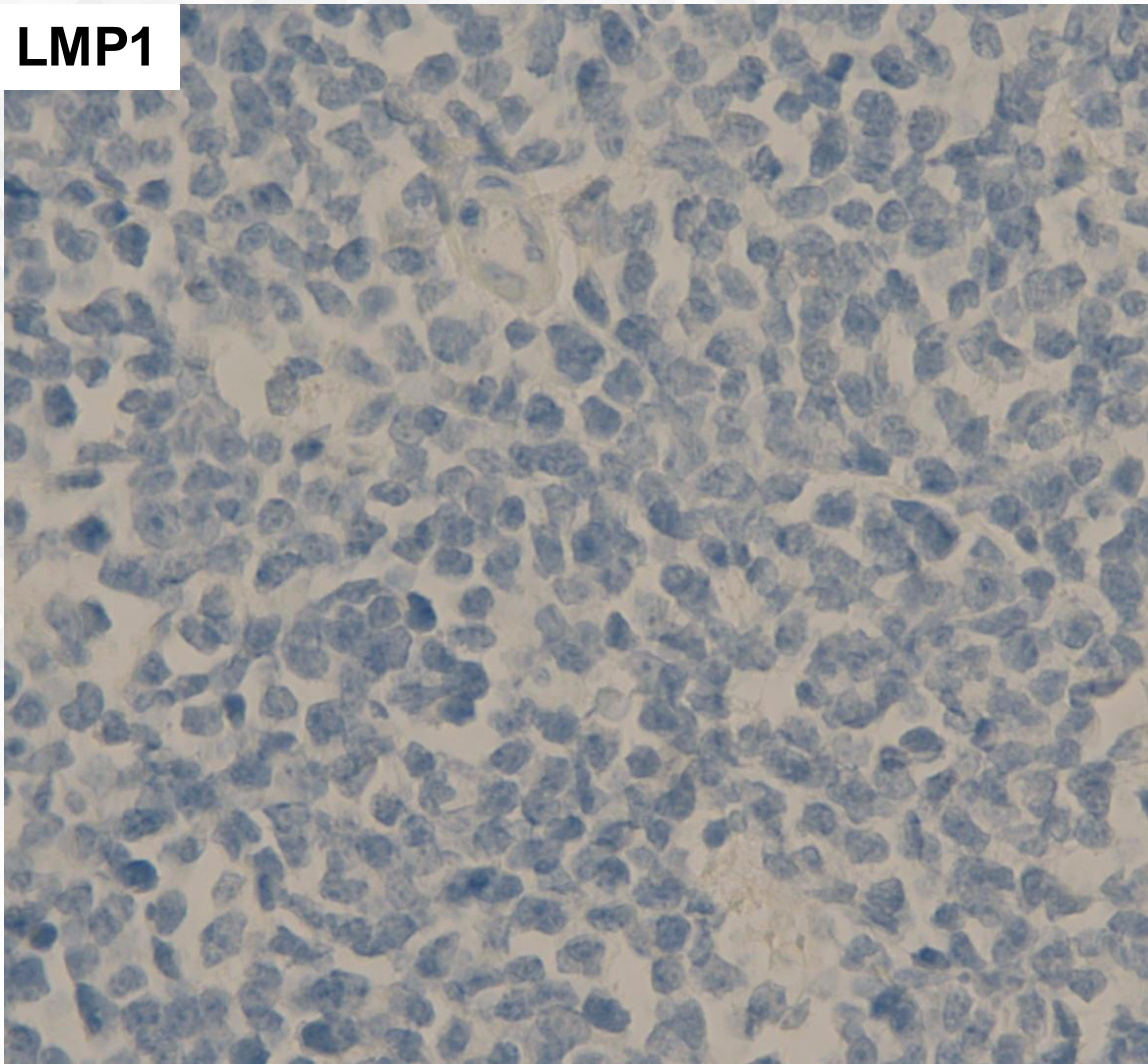


Ki67

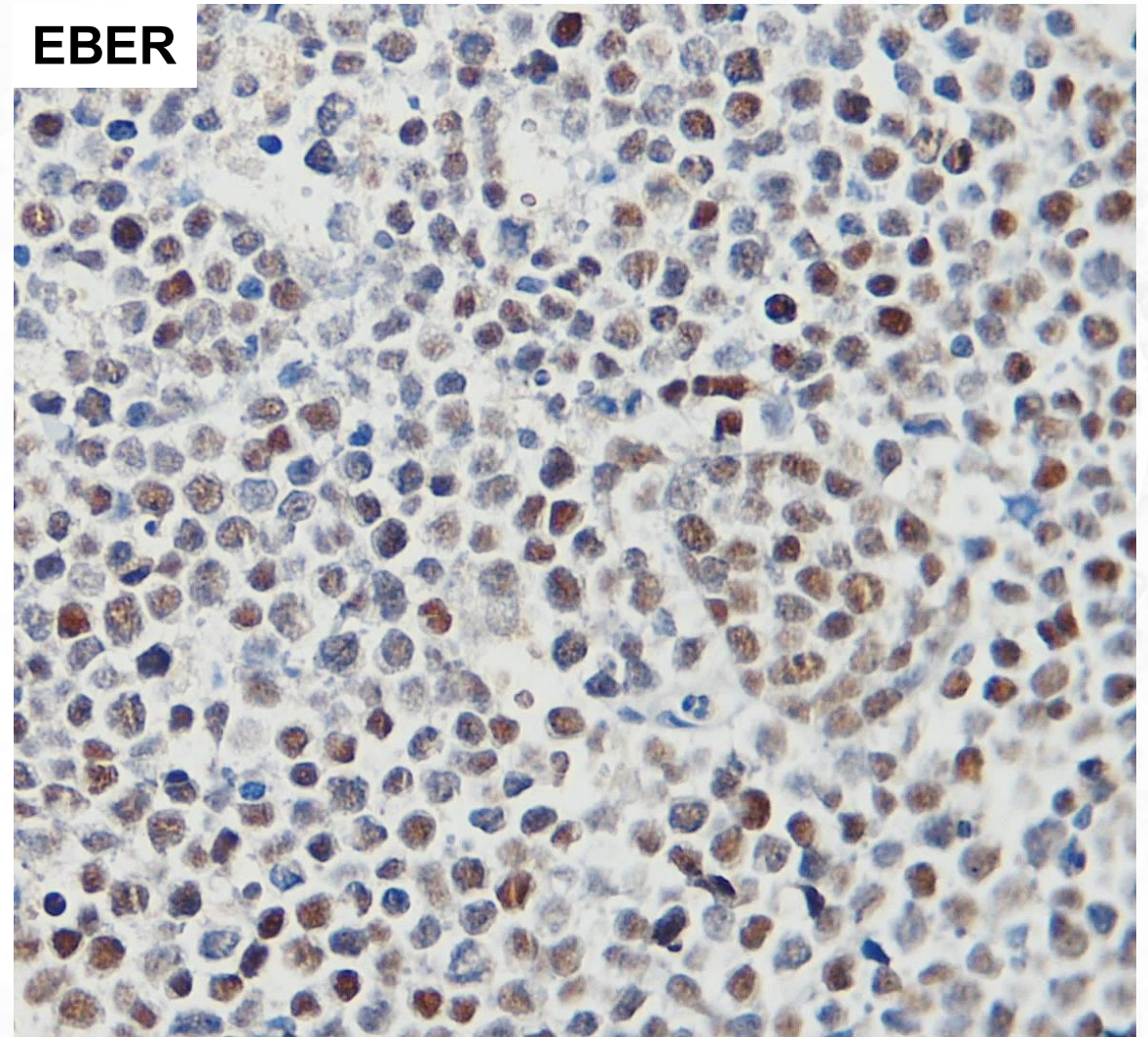


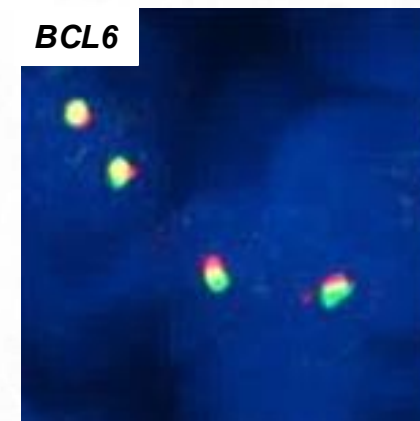
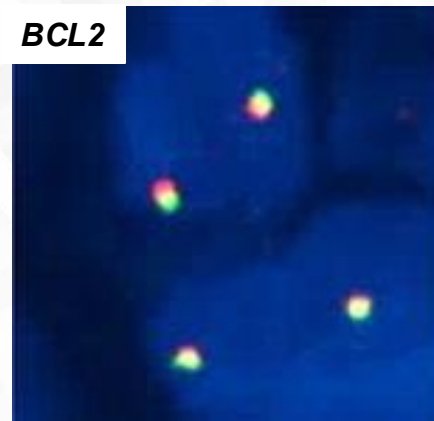
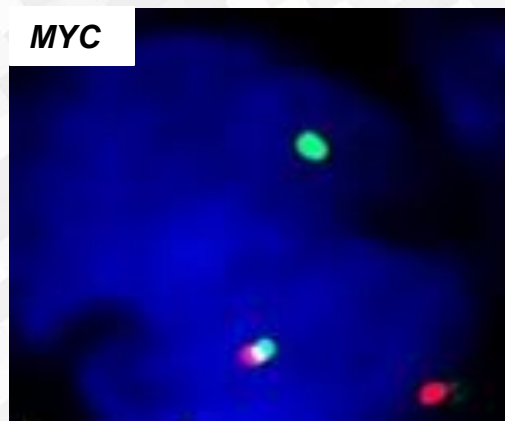
CASO 3 – IMUNOISTOQUÍMICA/CISH

LMP1



EBER





Presença de rearranjos somente em *MYC*, usando sondas *break-apart*.

- Diagnóstico: Linfoma de Burkitt, EBV-positivo (OMS, 2022).
Linfoma de Burkitt (ICC, 2022).

Critérios diagnósticos – OMS, 2022

1) Essenciais

- Células médias, monomórficas, com citoplasma basófilo e múltiplos pequenos nucléolos;
- Positividade para CD20 e CD10;
- Ausência de expressão (ou, raramente, expressão fraca) de BCL2
- Ki67 > 95%;
- Expressão imunoistoquímica de c-MYC em >80% das células, e/ou presença de rearranjos em *MYC*.

2) Desejáveis

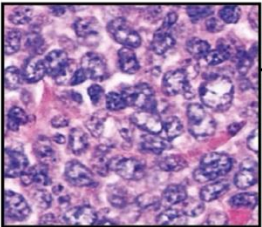
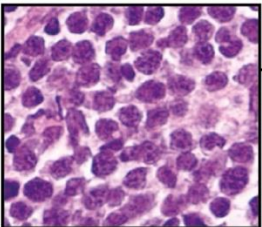
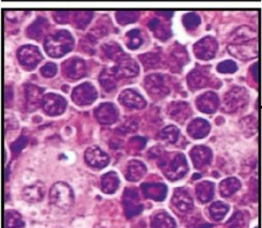
- Padrão em “céu estrelado”;
- Positividade para BCL6;
- Ausência de rearranjos em *BCL2* e *BCL6*.

Critérios diagnósticos – ICC, 2022

- Critérios diagnósticos mantidos em relação aos consensos anteriores.
- Cuidado: excluir linfoma linfoblástico B (TdT, CD34), que pode raramente apresentar rearranjos em *MYC*.

Campo E, et al. 2022.
Ott G, et al. 2024.

CASO 3 – INTERPRETAÇÃO DIAGNÓSTICA

Morphology	Genetic changes	WHO-5 diagnosis	ICC diagnosis	Immunophenotype			
				CD34	TdT	BCL2	GCB
DLBCL-like							
	<i>MYC-G</i>	<i>BCL2-R or G, BCL6-R or G</i>	DLBCL, NOS	-	-	+/-	+/-
	<i>MYC-R</i>	<i>BCL2-G, BCL6-G</i>	DLBCL, NOS	-	-	+/-	+/-
		<i>BCL2-R, BCL6-R or G</i>	DLBCL with <i>MYC</i> and <i>BCL2 R</i>	-	-/+	++/-	++/-
		<i>BCL2-G, BCL6-R</i>	DLBCL, NOS	-	-/+	+/-	+/-
Blastoid							
	<i>MYC-G</i>	<i>BCL2-R or G, BCL6-R or G</i>	HGBL, NOS	-	-	+/-	+/-
	<i>MYC-R</i>	<i>BCL2-G, BCL6-G</i>	HGBL, NOS	-	-	+/-	+/-
		<i>BCL2-R, BCL6-R or G</i>	HGBL with <i>MYC</i> and <i>BCL2 R</i>	-	-/+	++/-	++/-
		<i>BCL2-G, BCL6-R</i>	HGBL, NOS	-	-/+	+/-	+/-
Burkitt-like							
	<i>MYC-G</i>	<i>BCL2-R or G, BCL6-R or G</i>	HGBL, NOS	-	-	+/-	+/-
	<i>MYC-R</i>	<i>11q gain/loss, BCL2-G, BCL6-G</i>	HGBL with 11q aberration ^b	-	-	-	+
		<i>IG::MYC, BCL2-G, BCL6-G</i>	Burkitt lymphoma	-	-	-	+
		<i>BCL2-R, BCL6-R or G</i>	HGBL with <i>MYC</i> and <i>BCL2 R</i>	-	-/+	++/-	++/-
		<i>BCL2-G, BCL6-R</i>	HGBL, NOS	-	-/+	+/-	+/-

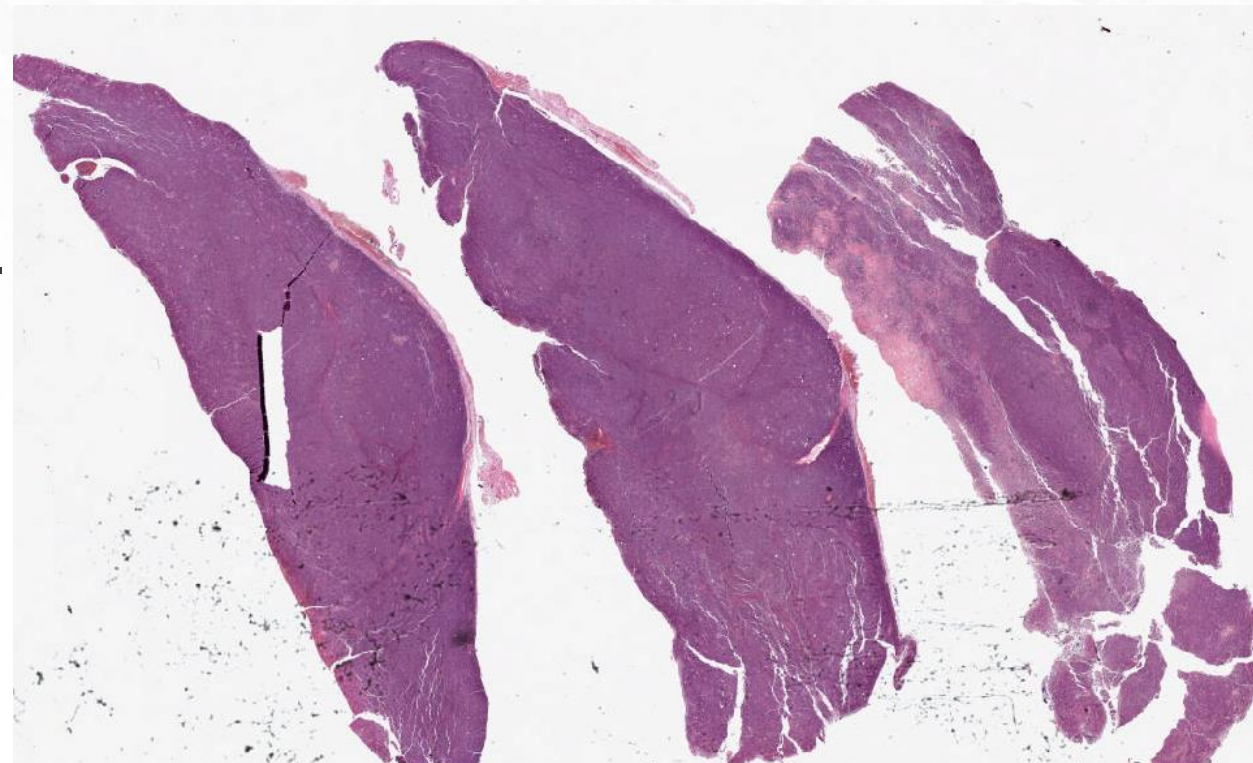
Classificações OMS/ICC

- Atenção!** Casos suspeitos de Burkitt, mas negativos para rearranjos em *MYC* (*breakapart*) devem ser testados novamente usando sondas de fusão (*IGH, IGK* e *IGL*).
- Se documentada ausência de rearranjos em *MYC*, atentar para diferenciais (linfoblástico, linfoma de alto grau com alterações em 11q).

Moore E et al., 2025.

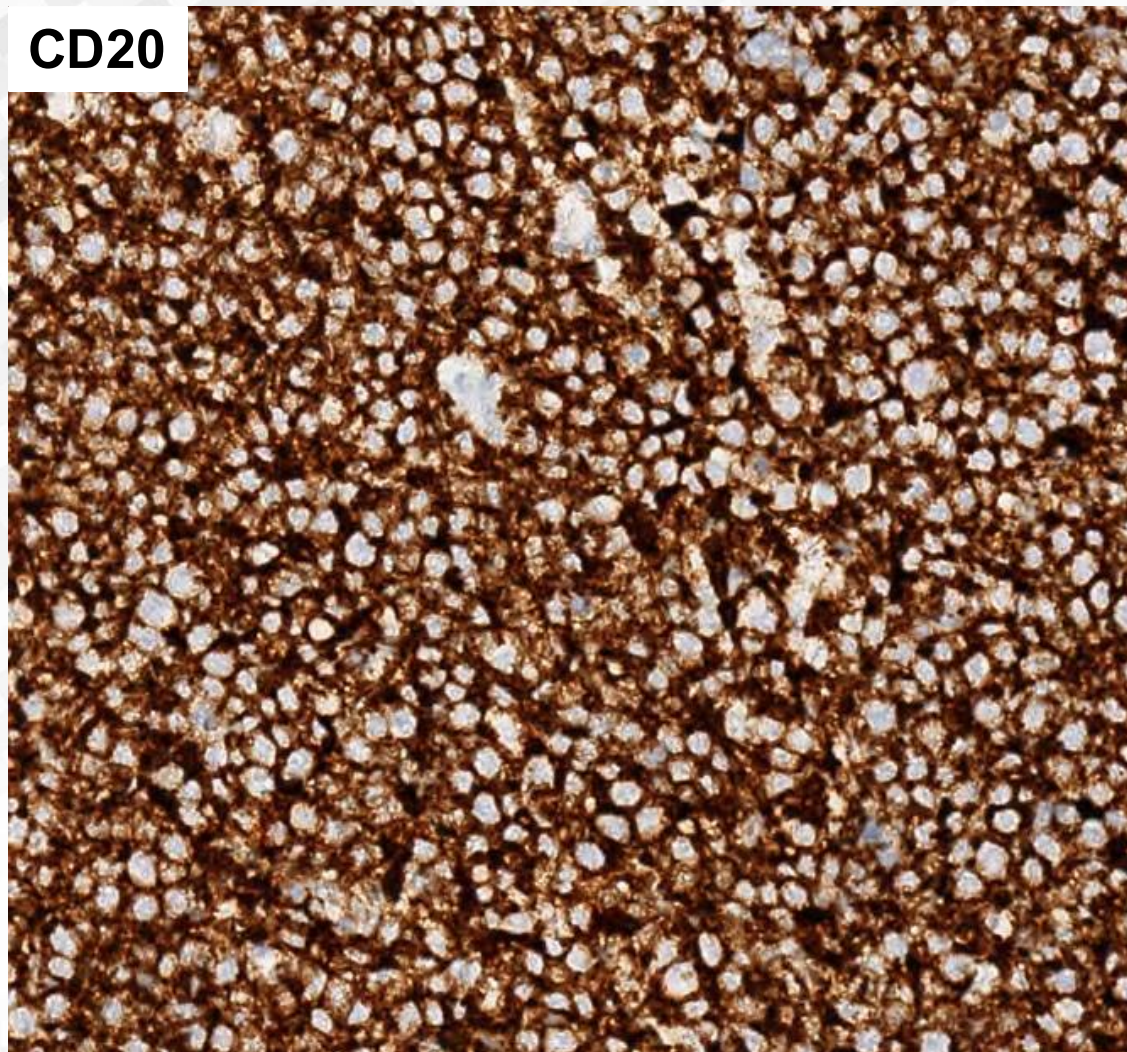
CASO 4 – LINFONODO AXILAR

Mulher, 29 anos. linfonodomegalia axilar.

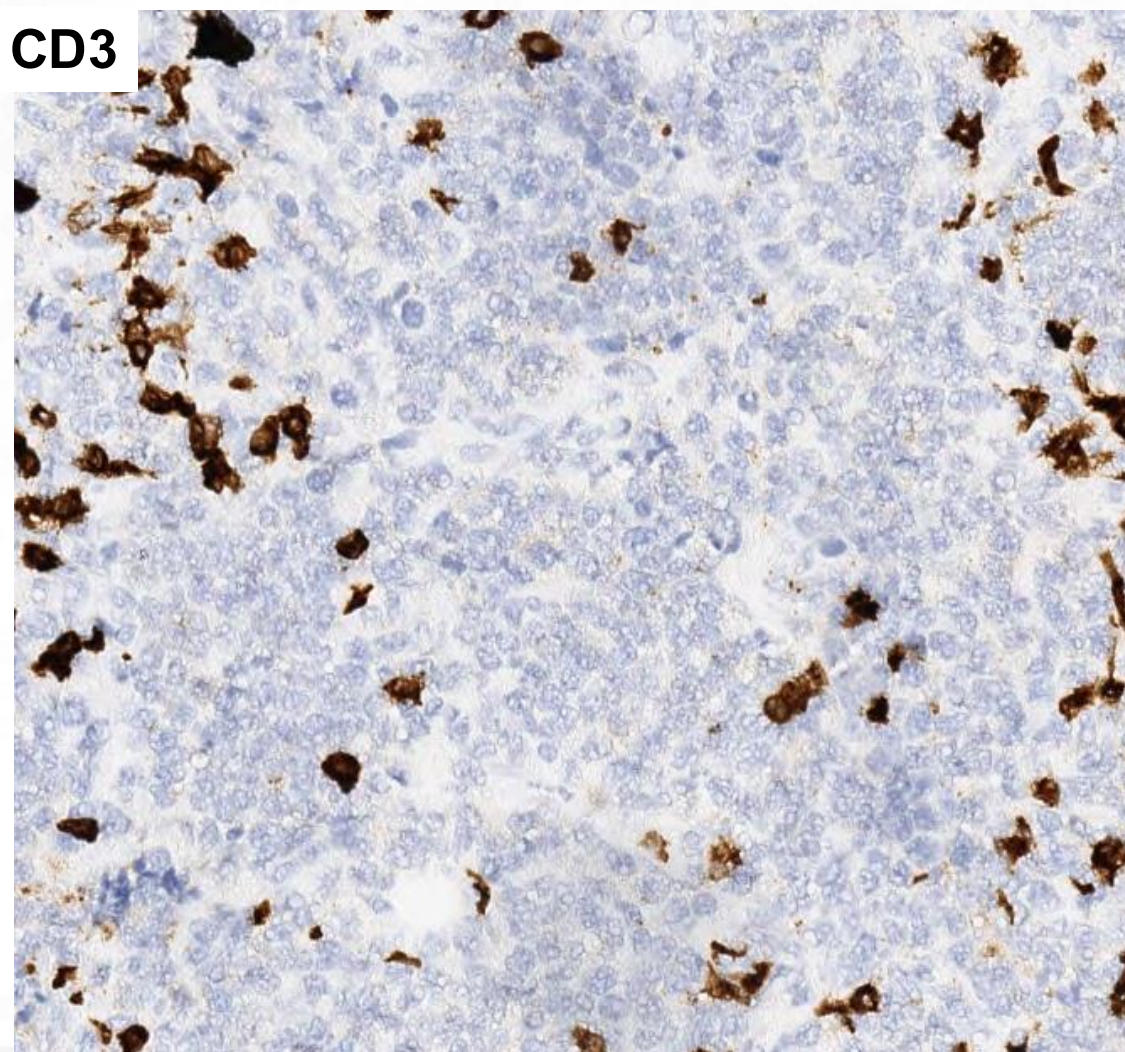


CASO 4 – IMUNOISTOQUÍMICA

CD20

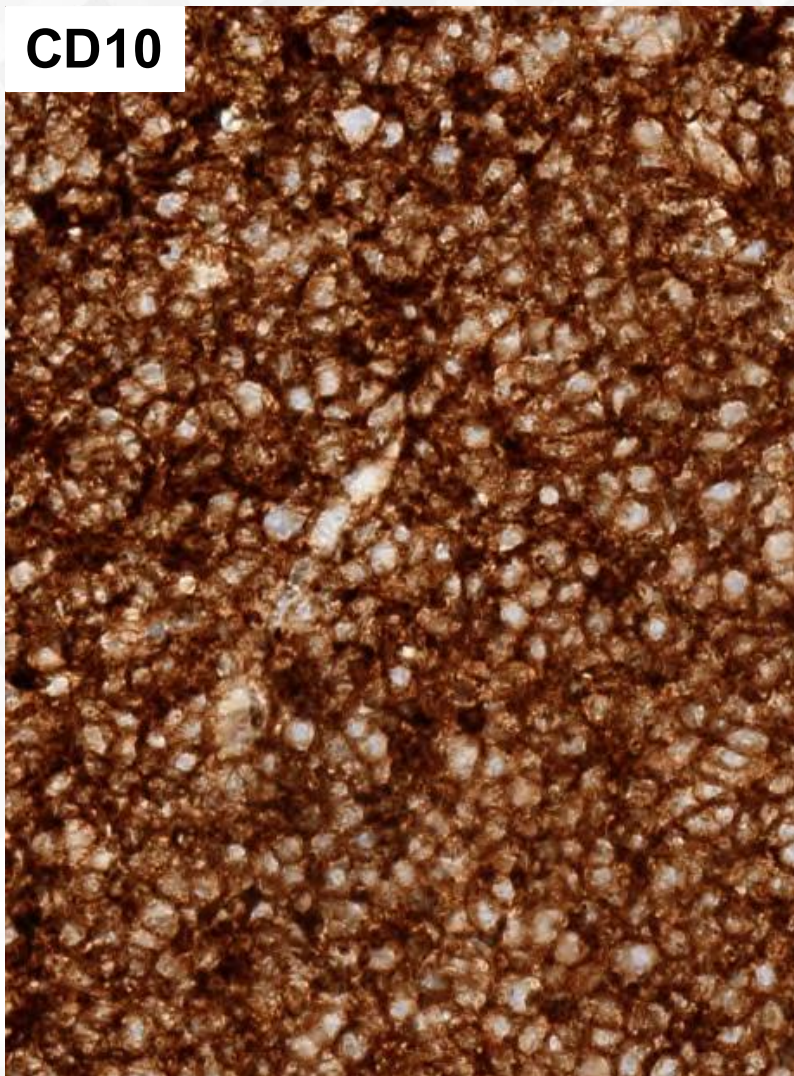


CD3

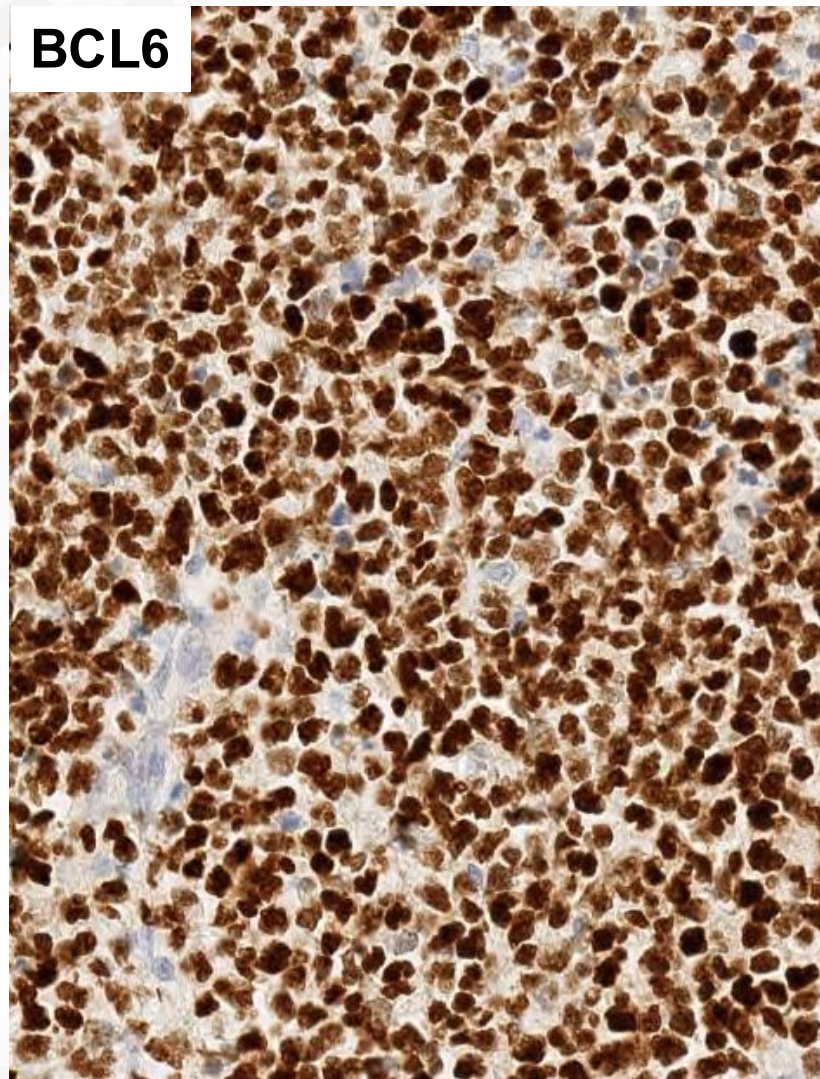


CASO 4 – IMUNOISTOQUÍMICA

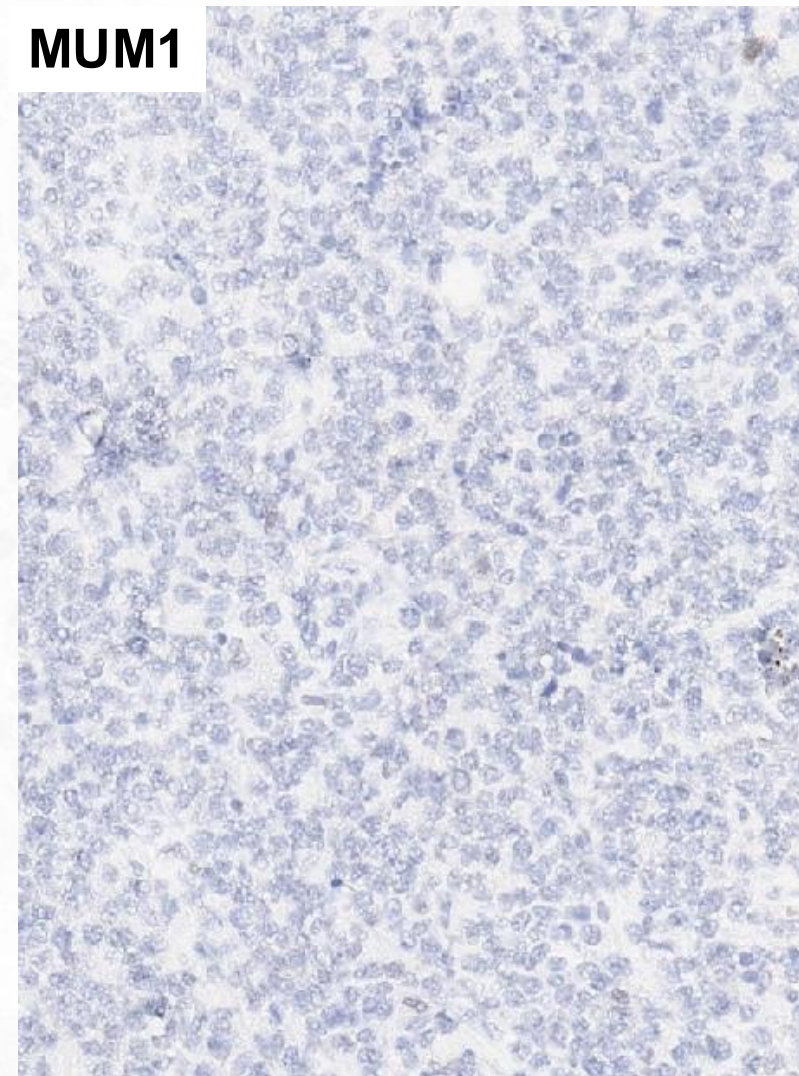
CD10



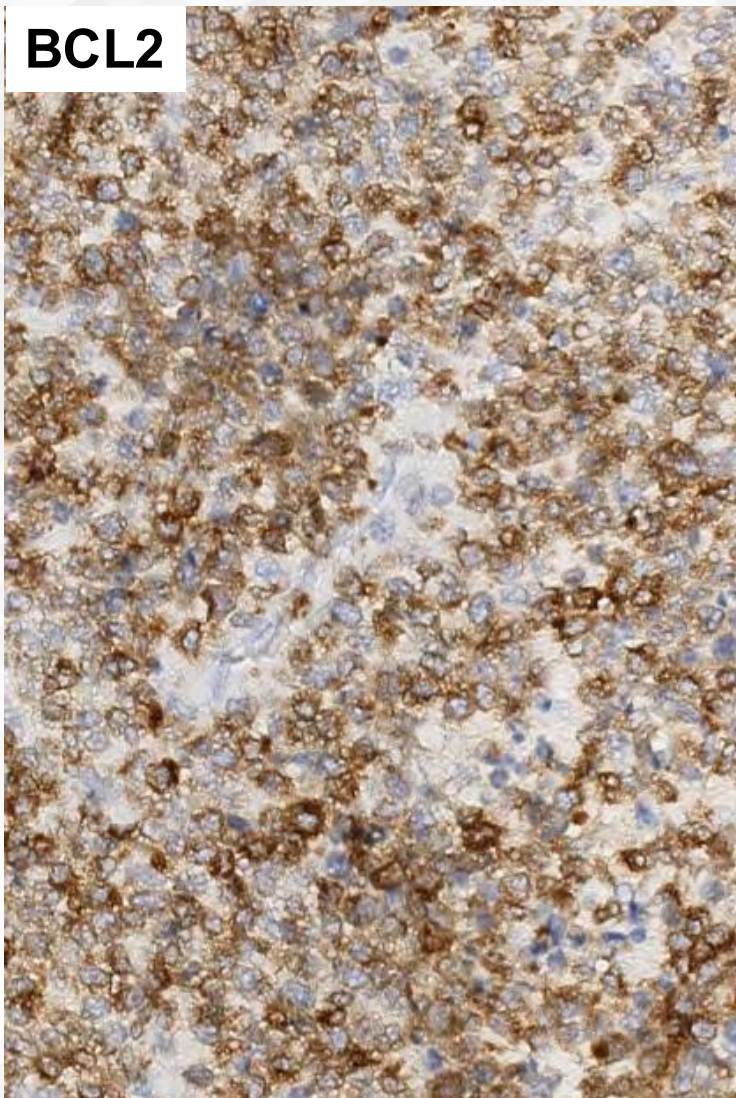
BCL6



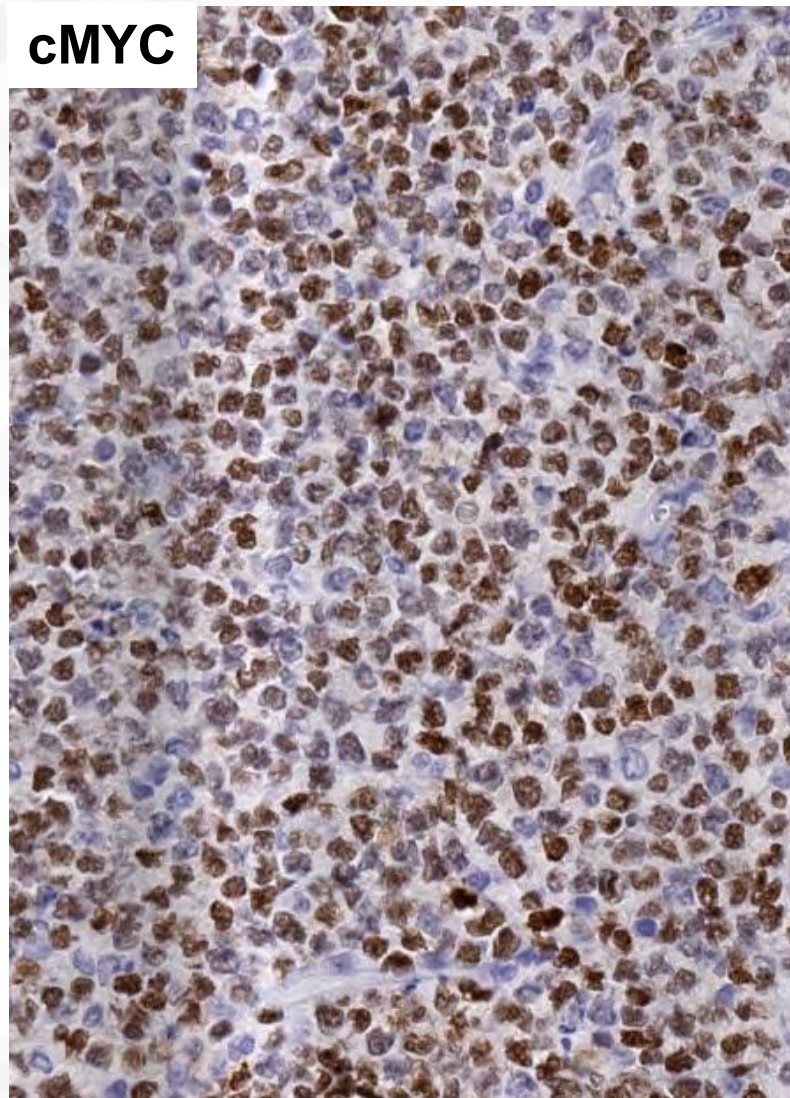
MUM1



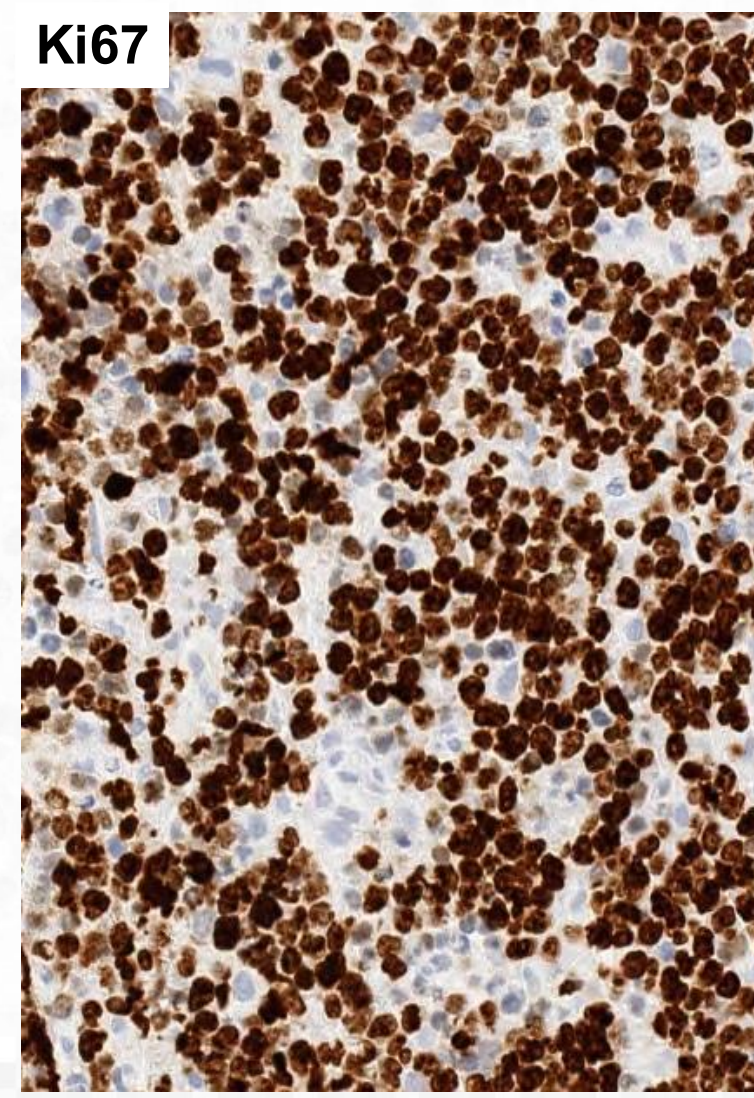
BCL2



cMYC

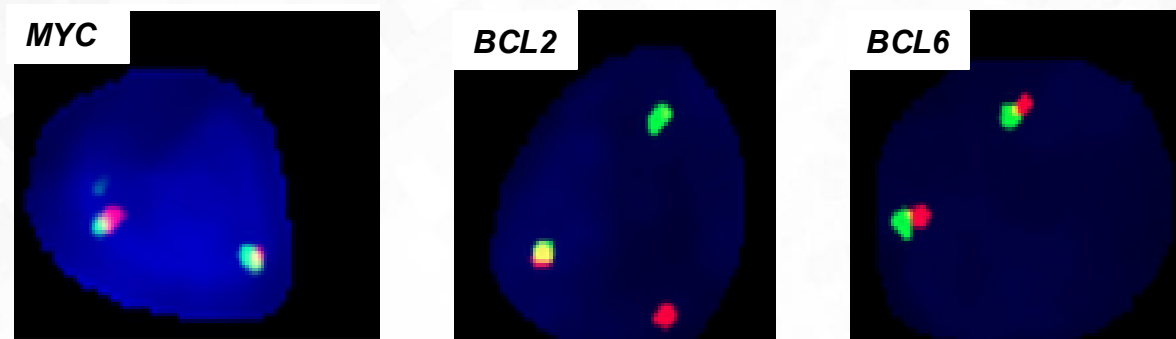


Ki67



CASO 4 – INTERPRETAÇÃO DIAGNÓSTICA - FISH

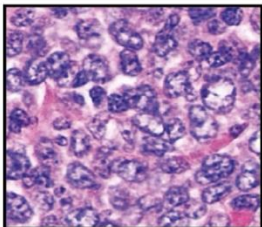
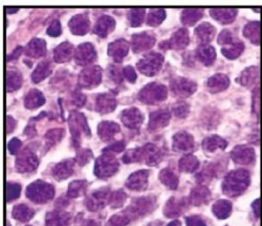
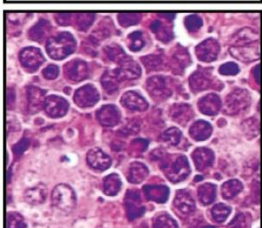
- Realizado estudo de hibridização in situ fluorescente para complementação da investigação.



Presença de rearranjos somente em *BCL2*

- FISH ajudou a definir uma melhor categoria diagnóstica neste contexto?

CASO 4 – INTERPRETAÇÃO DIAGNÓSTICA - FISH

Morphology		Genetic changes	WHO-5 diagnosis	ICC diagnosis	Immunophenotype				
					CD34	TdT	BCL2	GCB	
DLBCL-like		<i>BCL2</i> -R or G, <i>BCL6</i> -R or G		DLBCL, NOS	-	-	+/-	+/-	
	MYC-G	<i>BCL2</i> -G, <i>BCL6</i> -G		DLBCL, NOS			++/-	++/-	
	MYC-R	<i>BCL2</i> -R, <i>BCL6</i> -R or G	DLBCL with MYC and <i>BCL2</i> R	HGBL with MYC and <i>BCL2</i> R			-/+	++/-	
		<i>BCL2</i> -G, <i>BCL6</i> -R	DLBCL, NOS	HGBL with MYC and <i>BCL6</i> R ^a			+/-	+/-	
	Blastoid		<i>BCL2</i> -R or G, <i>BCL6</i> -R or G		HGBL, NOS	-	-	+/-	+/-
	MYC-G	<i>BCL2</i> -G, <i>BCL6</i> -G		HGBL, NOS	++/-			++/-	
	MYC-R	<i>BCL2</i> -R, <i>BCL6</i> -R or G	HGBL with MYC and <i>BCL2</i> R	HGBL with MYC and <i>BCL6</i> R ^a	-/+			+/-	+/-
		<i>BCL2</i> -G, <i>BCL6</i> -R	HGBL, NOS						
	Burkitt-like		<i>BCL2</i> -R or G, <i>BCL6</i> -R or G		HGBL, NOS	-	-	+/-	+/-
	MYC-G	11q gain/loss, <i>BCL2</i> -G, <i>BCL6</i> -G	HGBL with 11q aberration ^b	LBCL with 11q aberration ^{a,b}	-			+	
	MYC-R	<i>IG::MYC</i> , <i>BCL2</i> -G, <i>BCL6</i> -G	Burkitt lymphoma		++/-			++/-	
		<i>BCL2</i> -R, <i>BCL6</i> -R or G	HGBL with MYC and <i>BCL2</i> R		-/+			+/-	+/-
		<i>BCL2</i> -G, <i>BCL6</i> -R	HGBL, NOS	HGBL with MYC and <i>BCL6</i> R ^a					

← OMS / ICC

Campo E et al., 2022; Moore E et al., 2025.

CASO 4 – INTERPRETAÇÃO DIAGNÓSTICA FINAL



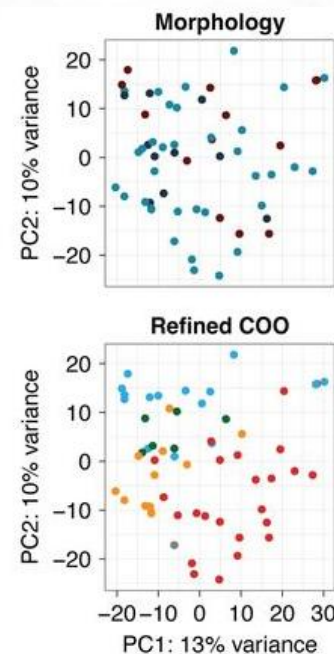
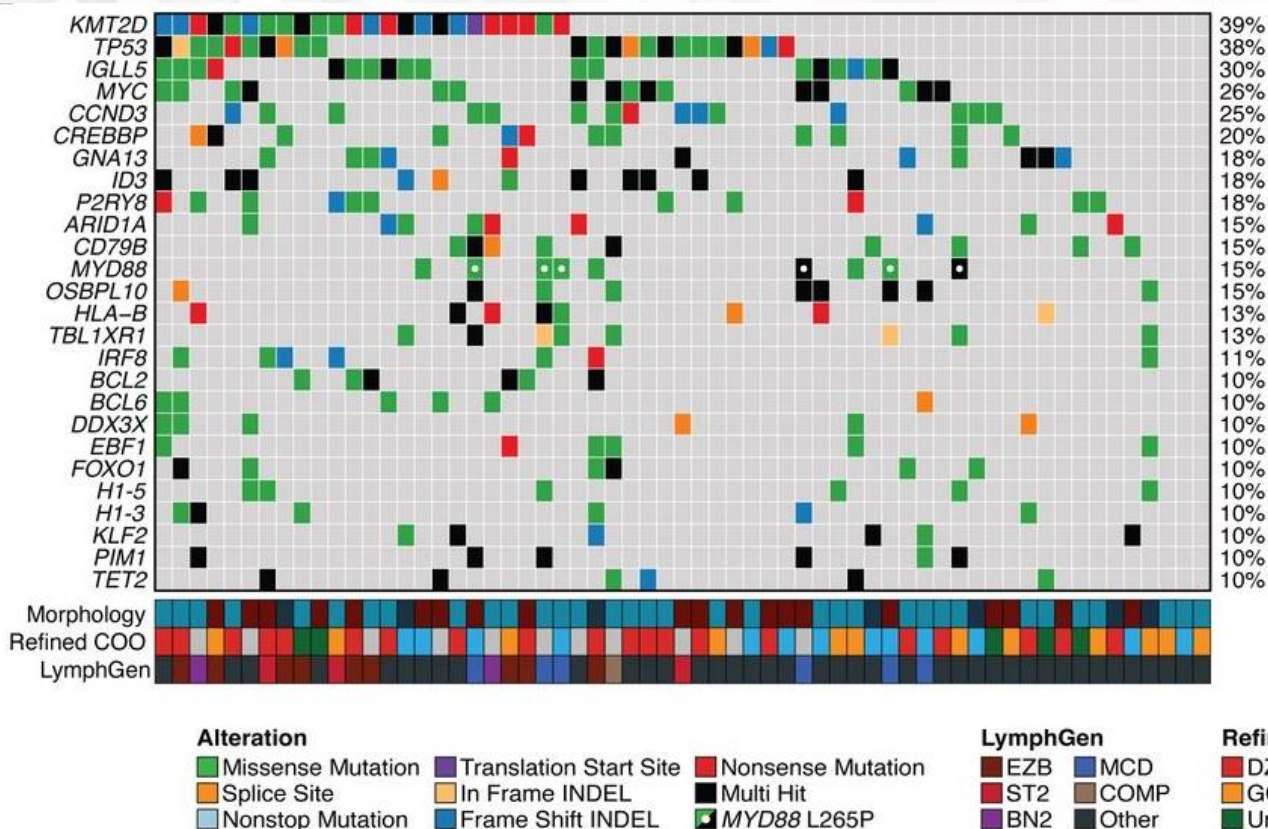
- Diagnóstico imunomorfológico: Linfoma não-Hodgkin de imunofenótipo B e alto grau histológico; linfoma de Burkitt atípico.

- ~~Diagnóstico imunomorfológico: Linfoma não-Hodgkin de imunofenótipo B e alto grau histológico; linfoma de Burkitt atípico.~~



- Diagnóstico imunomorfológico e molecular:
 - Linfoma não-Hodgkin B de alto grau, sem outras especificações (OMS, 2022 e ICC, 2022).

CASO 4 – LINFOMA B DE ALTO GRAU, SOE



- Categoria introduzida na classificação anterior (2016) da OMS, e mantida na atual.
- Diagnóstico de **exclusão**.
- Aspecto morfológico e molecular heterogêneo, mas perfil mutacional sugere envolvimento de genes do tipo “centro germinativo”.
- Devido à heterogeneidade, **deve ser refinada** nas próximas edições.

Collinge B et al., 2025.

- O diagnóstico histológico de linfomas B agressivos começa na morfologia – **padrões principais** (polimórfico, monomórfico, ...).
- O diagnóstico de “**linfoma B de alto grau, SOE**” é uma entidade específica – morfologia Burkitt-like ou intermediária/blastóide que não preenche critérios para Burkitt e não possui assinatura DH/TH.
- **Painéis imunoistoquímicos padronizados** contribuem para a caracterização sistemática desses tumores e podem ajudar na tomada de decisão sobre técnicas complementares.
- Duplo expressor $\neq$ *double hit*.
- Em um mesmo contexto imunomorfológico, **o diagnóstico final pode ser alterado** de acordo com testes moleculares específicos (e.g. FISH).

Painel imunoistoquímico sugerido na abordagem de linfomas não-Hodgkin B agressivos

Marcador	Utilidade
CD20/PAX5, CD3	Imunofenótipo
Ki67	Prognóstico
CD10, BCL6, MUM1	Algoritmo de Hans (cutoff 30%)
BCL2, c-MYC	Dupla expressão (cutoffs 50%,40%)
CD30	Prognóstico e preditivo
EBV (LMP1 ou EBER)	Deteção de LDGCB EBV+, LB EBV+
CD5	Prognóstico
Ciclina D1	DDX entre LDGCB CD5+ e LCM pleomórfico
TdT, CD34	S/N excluir linfoma linfoblástico pela morfologia

***Críticos no laboratório geral**

Bayani J, et al. Molecular Pathology: A Practical Guide for the Surgical Pathologist and Cytopathologist. **Cambridge: Cambridge University Press**; 2015;29–54.

Collinge B, et al. High-grade B-cell lymphoma, not otherwise specified: an LLMPP study. **medRxiv [Preprint]**. 2025 Mar 14:2025.03.11.25323696. doi: 10.1101/2025.03.11.25323696

Copie-Bergman C, et al. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study. **Blood**. 2015 Nov 26;126(22):2466–74.

Cucco F, et al. Distinct genetic changes reveal evolutionary history and heterogeneous molecular grade of DLBCL with MYC/BCL2 double-hit. **Leukemia**. 2020 May 16;34(5):1329–41.

Lennert K; et al. *Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas: Based on the Updated Kiel Classification*. 2. ed. Berlin: Springer-Verlag, 1992.

Moore EM, et al. Further Exploration of the Complexities of Large B-Cell Lymphomas With MYC Abnormalities and the Importance of a Blastoid Morphology. *American Journal of Surgical Pathology*. 2017 Sep;41(9):1155–66.

Moore EM, et al. How I diagnose high-grade B-cell lymphoma. **Am J Clin Pathol**. 2025 Apr 19;163(4):487-500.

Ott G, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11). <https://publications.iarc.who.int/637>.

Scheijde-Vermeulen MA, et al. Integration of RNA Sequencing, Whole Exome Sequencing, and Flow Cytometry Into Routine Diagnostic Workup of Pediatric Lymphomas. **Lab Invest**. 2024 Jan;104(1):100267.

Sha C, et al. Molecular High-Grade B-Cell Lymphoma: Defining a Poor-Risk Group That Requires Different Approaches to Therapy. **Journal of Clinical Oncology**. 2019 Jan 20;37(3):202–12.



UNICAMP



HEMOCENTRO
UNICAMP

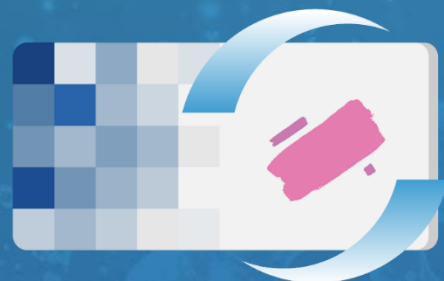


MultiPat

Obrigado pela atenção!



SBP DIGITAL



REALIZAÇÃO



Sociedade
Brasileira de
PATOLOGIA

PATROCÍNIO

 **NOVARTIS**